

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LIANA BARBARESCO GOMIDE

***Repercussões tardias da radioterapia sobre a função pulmonar em pacientes  
com câncer de mama***

RIBEIRÃO PRETO  
2006

LIANA BARBARESCO GOMIDE

***Repercussões tardias da radioterapia sobre a função pulmonar em pacientes com câncer de mama***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis

RIBEIRÃO PRETO

2006

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL  
DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU  
ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE  
CITADA A FONTE.**

### **FICHA CATALOGRÁFICA**

Gomide, Liana Barbaresco

Repercussões tardias da radioterapia sobre a função pulmonar em pacientes com câncer de mama, 2006.

80p.:il.; 30cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Reis, Francisco José Candido dos.

1. Radioterapia. 2. Câncer de Mama. 3. Dispneia. 4. Função Pulmonar.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Liana Barbaresco Gomide

Repercussões tardias da radioterapia sobre a função pulmonar em pacientes com câncer de mama.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Tocoginecologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

***Dedico** este trabalho aos meus pais, Marlene e Rubens, a minha irmã Nelma e aos meus avós, Luis, Laurinda e Anita, pelo amor incondicional e incentivo ao longo dos meus estudos.*

## MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS

*“Obrigada meu Deus, pela certeza da sua presença em todos os momentos da minha vida”*

*Agradeço a meus pais, Marlene e Rubens, pelo amor, confiança e incentivo para vencer os desafios a que me proponho.*

*Aos meus queridos avós, Anita, Laurinda e Luís, pelo carinho e compreensão nos momentos de ausência.*

*Em especial, ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis, pela confiança em mim depositada, compreensão em todos os momentos, paciência, valiosos ensinamentos, dedicação e preocupação com meu crescimento científico, tornando possível a realização deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. João Terra Filho, exemplo de vida profissional e pessoal, pelas conversas, sugestões, ensinamentos, acolhida na seção de pneumologia e disponibilização do espirômetro.*

*À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Cristiane Soncino Silva pela contribuição científica e pelo exemplo de dedicação, fé e relação humanizada com as pessoas.*

*Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Shimano, meus eternos agradecimentos pelo primeiro e contínuo incentivo à realização da pós-graduação, pelas oportunidades criadas, amizade sincera, valiosos conselhos e disposição constante em auxiliar-me em todos os momentos.*

*Aos Profs. Drs. Hélio Humberto Angotti Carrara e Omero Benedicto Poli Neto pela amizade, respeito e valiosas sugestões no exame de qualificação.*

*À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Lídia A. G. M. M. Torres pelas oportunidades criadas, pela*

*amizade sincera e disponibilidade constante em ajudar.*

*Aos Profs. Drs. Marcos Felipe Silva de Sá e Jurandyr Moreira de Andrade pela acolhida no departamento.*

*Ao João Paulo, por estar sempre ao meu lado, tanto nos momentos alegres, como nas fases difíceis, pela imensurável paciência e compreensão nos momentos de ausência, pelas palavras valiosas nos momentos de angústia, pelo incentivo constante e fundamental contribuição em todas as etapas dessa pesquisa.*

*À Juliana Goulart Prata de Oliveira, Giovana Leitão Sene e Dayana Pousa Siqueira, pela constante motivação, amizade, convivência prazerosa e apoio em todas as horas.*

*À Zilda Matheus, minha segunda mãe, pelo acolhimento e carinho sincero .*

*À querida amiga e secretária da pós-graduação, Ilza Alves de Rezende Mazzocato, pela amizade, paciência e agilidade imensurável nos seus serviços.*

*A todos os funcionários do departamento de Ginecologia e Obstetrícia, em especial, Taísa, Taís, Reinaldo e Ricardo pela colaboração durante esses anos.*

*A todos os demais colegas do departamento, especialmente às amigas Janaína, Mali, Franciele e Elaine.*

*A todos os funcionários da seção de pneumologia, em especial, Cássia e Rosa, pela compreensão e auxílio no agendamento das pacientes.*

*À Flávia Bueno de Castro pela amizade, incentivo e grande contribuição para a realização dos testes de função pulmonar.*

*À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pelo apoio e concessão da bolsa de Mestrado.*

*Às voluntárias, que no seu anonimato foram indispensáveis para a realização deste trabalho.*

*"Sim, Cristo era Deus, Cristo era manso, bom, cheio de amor, cheio de caridade, Cristo era o ideal. Mas Cristo abominou a opressão, ouviu e discutiu a opinião de seus inimigos, resistiu até à morte contra as tiranias, amou a liberdade e não cedeu nunca o direito sacrossanto da palavra."*

*Rui Barbosa*



## RESUMO

GOMIDE, L. B. **Repercussões tardias da radioterapia sobre a função pulmonar em pacientes com câncer de mama.** 2006. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

A realização de radioterapia adjuvante no tratamento do câncer de mama está comumente associada com complicações pulmonares em curto prazo, mas é questionável se essas alterações podem estar presentes também ao longo do tempo. Este trabalho teve como objetivo avaliar, em mulheres que foram diagnosticadas com câncer de mama, o comportamento da função pulmonar e a presença de dispnéia 18 meses após o término da radioterapia. Para tanto, foi realizado um estudo caso-controle em um grupo de 40 voluntárias não tabagistas e sem doenças cardiorrespiratórias que foram divididas em: irradiadas e controle. No grupo irradiado foram incluídas pacientes que realizaram tratamento conservador para o câncer de mama e que receberam radioterapia adjuvante. No grupo controle participaram voluntárias saudáveis com características físicas, etárias e antropométricas semelhantes ao grupo irradiado. Os parâmetros da função pulmonar como volumes (inclusive residual), capacidade vital forçada, fluxos expiratórios máximos e capacidade de difusão foram obtidos por meio do espirômetro *GS Plus* da *Collins*. O sintoma de dispnéia em pacientes irradiadas foi quantificado pela escala de dispnéia do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (MRC). As pacientes que realizaram radioterapia apresentaram valores de CPT, CV, CVF e VEF<sub>1</sub> (em percentual do previsto) significativamente menores ( $p < 0,05$ ) que os valores correspondentes obtidos pelas voluntárias controle. Observamos ainda, uma tendência dos parâmetros da função pulmonar diminuírem à medida que o grau de dispnéia aumentava. As pacientes com dispnéia grau 2, apresentaram valores de CV, CVF e VEF<sub>1</sub> (em percentual do previsto) significativamente menores que as pacientes que não relataram dispnéia. A detecção de alterações da função pulmonar em fases tardias de pacientes submetidas à radioterapia reforça a necessidade de seguimento longitudinal prolongado pré e pós-procedimento.

Palavras-chave: radioterapia, câncer de mama, função pulmonar, dispnéia.

## ABSTRACT

GOMIDE, L. B. **Long-term pulmonary effects of radiotherapy detected by pulmonary function in breast cancer patients.** 2006. Dissertation (Master's Degree) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

Adjuvant radiotherapy for breast cancer is commonly associated with short-term pulmonary complications. Long-term risks of this regimen are, however, still debated. The aim of this study was to evaluate dyspnea and pulmonary function 18 months after radiotherapy in breast cancer patients. The population studied consisted of 40 nonsmoking subjects free of cardiorespiratory disease separate divided in two groups: irradiated and control. In the irradiated group they were included patient that undergone breast-conserving surgery and adjuvant radiotherapy and in the group control healthy subjects with age, height and weight similar to the irradiated group. Pulmonary function parameters as volumes (including residual volume), forced vital capacity, maximum expiratory flow and lung capacity diffusion were obtained through *GS Plus Collins* spirometer. Dyspnea in the irradiated patients was quantitated by the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale. Patients that undergone radiotherapy had values of TLC, VC, FVC and FEV<sub>1</sub> (as percent predicted) that were significantly less ( $p < 0,05$ ) than corresponding values for the control subjects. Lung function parameters trended downward as the dyspnea score increased. Patients with level 2 dyspnea, had values of VC, FVC and FEV<sub>1</sub> (as percent predicted) that were significantly less than corresponding values for the level 0 dyspnea patients. Changes in pulmonary function detected a long term after radiotherapy in breast cancer patients intensify the achievement follow-up study before and after long term treatment with radiotherapy.

Keywords: radiotherapy, breast cancer, pulmonary function, dyspnea.

## SUMÁRIO

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1       | INTRODUÇÃO .....  | 13 |
| 1.1     | Aspectos gerais do câncer de mama .....                     | 13 |
| 1.2     | Radioterapia.....   | 15 |
| 1.3     | Dispneia .....  | 18 |
| 1.4     | Teste de função pulmonar .....                              | 20 |
| 1.5     | Justificativa .....   | 22 |
| 2       | OBJETIVOS.....  | 24 |
| 3       | CASUÍSTICA E MÉTODOS .....                                  | 26 |
| 3.1     | CASUÍSTICA .....  | 26 |
| 3.1.1   | Critérios de inclusão.....                                  | 26 |
| 3.1.2   | Critérios de exclusão.....                                  | 26 |
| 3.1.3   | Cirurgia e tratamento sistêmico para o câncer de mama ..... | 27 |
| 3.1.4   | Radioterapia.....   | 27 |
| 3.2     | MÉTODOS.....  | 28 |
| 3.2.1   | Modelo do estudo .....                                      | 28 |
| 3.2.2   | Avaliação da função pulmonar.....                           | 28 |
| 3.2.2.1 | Obtenção dos volumes e capacidades pulmonares .....         | 29 |
| 3.2.2.2 | Capacidade Vital Forçada .....                              | 30 |
| 3.2.2.3 | Medida da Capacidade de Difusão Pulmonar.....               | 31 |
| 3.2.2.4 | Valores de referência.....                                  | 31 |
| 3.2.3   | Avaliação de dispneia .....                                 | 31 |
| 3.2.4   | Banco de dados .....  | 31 |
| 3.2.5   | Análise estatística .....                                   | 32 |
| 3.2.6   | Critérios para a redação do texto.....                      | 32 |

|     |                                    |    |
|-----|------------------------------------|----|
| 4   | RESULTADOS.....                    | 34 |
| 4.1 | Seleção dos Casos .....            | 34 |
| 4.2 | Caracterização da Casuística ..... | 35 |
| 4.3 | Função Pulmonar.....               | 35 |
| 4.4 | Dispneia .....                     | 41 |
| 5   | DISCUSSÃO .....                    | 45 |
| 6   | CONCLUSÕES .....                   | 54 |
| 7   | REFERÊNCIAS.....                   | 56 |
|     | ANEXO A .....                      | 68 |
|     | ANEXO B .....                      | 77 |
|     | ANEXO C .....                      | 78 |
|     | ANEXO D .....                      | 78 |

## **INTRODUÇÃO**

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos gerais do câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüente na mulher nos países desenvolvidos, excluindo os tumores de pele. Atualmente constitui a causa mais comum de morte por neoplasias em mulheres com idade de 20 a 59 anos. Nos Estados Unidos a incidência continua a aumentar, a expectativa é que ele seja responsável por 31% de todos os tumores malignos da mulher (JEMAL et al., 2006). Na Europa representa a neoplasia mais freqüente entre as mulheres, com aproximadamente 180 000 novos casos por ano (COLES et al., 2005). A sobrevida em 5 anos dessas pacientes é de, aproximadamente, 86% (BRENNER, 2002). Esta sobrevida é significativamente superior àquela encontrada há 30 anos, quando permanecia em torno de 75% em 5 anos (JEMAL et al., 2005). Existem evidências de que o fortalecimento do tratamento multidisciplinar no câncer de mama seja um fator contribuinte para o aumento da sobrevida, além de outros fatores tais como o aumento das taxas de detecção precoce da doença e o aperfeiçoamento terapêutico (EAKER et al., 2005).

As técnicas para tratamento do câncer de mama sofreram significativas mudanças ao longo dos anos. As pacientes foram tratadas durante décadas pela mastectomia radical clássica proposta por Halsted em 1894. Com a finalidade de controlar a doença local e a disseminação linfática do processo neoplásico, a cirurgia consistia de retirada da mama, de ambos os músculos peitorais e da dissecação dos linfonodos axilares (HALSTED, 1907). Essa cirurgia esteve associada a extensa e freqüente morbidade em membros superiores (BRISMAR; LJUNGDAHL, 1983;

YEOH et al., 1986). Na segunda metade do século XX, surgiram técnicas cirúrgicas com preservação do músculo grande peitoral ou de ambos os peitorais descritas por Patey e Dyson (PATEY; DYSON, 1948) e por Madden (MADDEN, 1965), respectivamente, conhecidas como mastectomia radical modificada, que proporcionaram menores danos físicos à paciente (MADDEN; KANDALAF; BOURQUE, 1972; FISHER et al., 1981; FORREST et al., 1982). Desde então, na tendência em diminuir a extensão da ressecção mantendo um valor curativo equivalente, surgiram os tratamentos conservadores da mama, que se baseiam na excisão do tumor com margens de segurança mais amplas (quadrantectomia) ou mais limitadas (tumorectomia) associadas à radioterapia para o parênquima restante. Com a introdução da radioterapia foi possível que as cirurgias conservadoras fossem mais bem aceitas (COTLAR; DUBOSE; ROSE, 2003).

Além da cirurgia e radioterapia, o tratamento para o câncer de mama pode envolver quimioterapia e hormonioterapia (tratamento sistêmico), conforme as necessidades de cada paciente. A quimioterapia pode ser administrada de forma neoadjuvante, ou seja, aplicada no pré-operatório, quando se objetiva diminuir o volume tumoral possibilitando uma cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical. Pode também ser utilizada de forma adjuvante, aplicada após a cirurgia, com grande eficácia na destruição de micrometástases. Já a hormonioterapia (tamoxifeno) é indicada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo recomendada por 5 anos. O benefício desse tratamento é observado em pacientes pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia (BARROS; BARBOSA; GEBRIM, 2001).

## 1.2 Radioterapia

No tratamento multidisciplinar do câncer de mama, a radioterapia está definitivamente integrada, considerando que a maior parte dos pacientes irá, em alguma fase da evolução da doença, necessitar desta modalidade de tratamento. A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais, empregando feixes de radiações ionizantes. Pode ser aplicada de duas formas: interna (braquiterapia) e externa (teleterapia). Na braquiterapia, a radiação é emitida por material radioativo colocado junto ao tumor sob a forma de agulhas, placas ou tubos, o que permite administrar altas doses de radiação diretamente às células malignas, poupando os tecidos saudáveis adjacentes. Entretanto, a forma mais comumente utilizada nas pacientes com câncer de mama é a teleterapia, que consiste na emissão de raios provenientes de uma fonte de radiação externa que alcançam o tumor após atravessar diferentes tecidos, de modo que órgãos e tecidos normais situados no trajeto dos raios ficam sujeitos aos efeitos tóxicos da radiação (SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 1999).

A radioterapia normalmente tem início no período de 4 a 6 semanas após o procedimento cirúrgico. Este tempo é importante para haver completa cicatrização da incisão e recuperação do movimento da articulação escápulo-umeral o suficiente para que a paciente realize flexão de 90 graus com rotação externa do membro superior operado, expondo assim o campo a ser irradiado. Uma dose de Raios X medida em unidades chamadas Grays é estipulada e dividida em frações diárias aplicadas em um determinado tempo ao volume de tecido que engloba o tumor, por um período de aproximadamente 5 semanas. O objetivo principal é erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível àquelas normais circunvizinhas



(SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 1999; HARRIS, 2001).

Embora a radioterapia esteja estabelecida no tratamento do câncer de mama, os benefícios e as desvantagens da irradiação da mama têm sido bastante discutidos (SAUER, 2000; WALLGREN, 2000). Nas últimas décadas, diversos estudos têm revelado os benefícios da radiação, reduzindo significativamente o risco de recorrência local e locorregional após cirurgia da mama (VERONESI et al., 1994; FISHER et al., 1995; RUTQVIST; ROSE; CAVALLIN-STAHN, 2003). Nesse sentido, em um estudo tipo trial, o índice de recidiva local em 5 anos foi de 18,4% no grupo de pacientes não irradiadas e de, apenas, 2,3% no grupo de pacientes que receberam radioterapia (LILJEGREN et al., 1994). Em um outro trial, o índice de recidiva locorregional foi de 24,5% no grupo não irradiado comparado com apenas 5,8% no grupo que recebeu radiação (FORREST et al., 1996). Por outro lado, estudos randomizados que juntos incluíram 3500 mulheres acompanhadas por um período de 2 a 12 anos não demonstraram, de forma significativa, aumento da sobrevida após a irradiação (WALLGREN, 2000). Dessa forma, a radiação associada à cirurgia no câncer de mama parece diminuir o risco de recidiva local e locorregional, embora permaneça contestável o potencial de aumento da sobrevida.

Apesar de reduzir os índices de recorrência do câncer de mama, a radioterapia apresenta desvantagens como toxicidades agudas e tardias. Os efeitos tóxicos ocorrem quando células normais localizadas dentro do campo de tratamento sofrem algum dano, podendo ocasionar reações como pneumonite, fadiga, dermatite, hiperpigmentação na pele, fraturas de costelas e fibrose pulmonar, muitas causadas pela inclusão inevitável do pulmão no campo de radiação (GAGLIARDI et al., 2000; LIND et al., 2001; HERNBERG et al., 2002; TOKATLI et al., 2005). Dessa forma, a radiosensibilidade pulmonar é um fator importante que

deve ser sempre considerado nas irradiações torácicas, uma vez que as complicações pulmonares induzidas por radiação tem potencial para influir negativamente na qualidade de vida das pacientes tratadas por câncer de mama (CUZICK et al., 1994; VAN DE STEENE et al., 2004).

Após a irradiação em áreas pulmonares ocorre um aumento de células inflamatórias e edema intersticial no local, alterações que podem ser reparadas ou podem progredir para um processo de fibrose. O mecanismo que leva à fibrose envolve alterações na função de pneumócitos tipo II, ou seja, em células que produzem surfactante que, por sua vez, exercem um papel central na manutenção do espaço aéreo dos alvéolos. Precocemente, após a exposição à irradiação, essas células apresentam uma diminuição no conteúdo citoplásmico de surfactante, a qual é seguida de alterações na tensão da superfície alveolar. Subseqüentemente, ocorre aumento da permeabilidade e na concentração de proteínas no espaço alveolar. Vários meses após a irradiação, esse processo evolui com a diminuição dos espaços alveolares afetados. Ocorre fibrose de capilares, assim como dos septos alveolares, culminando na substituição dos alvéolos por tecido conjuntivo (RUBIN et al., 1980), queda da complacência e redução da ventilação (GROSS, 1981; COGGLE; LAMBERT; MOORES, 1986; VERGARA; RAYMOND; THET, 1987).

Nos estudos radiológicos observam-se imagens de opacidade em vidro fosco e/ou consolidação (CHOI et al., 2004) e, posteriormente, presença de infiltrados lineares, ocasionalmente com perda de volume pulmonar, localizados na área irradiada. Estudos relataram que as alterações radiológicas podem ser identificadas a partir do primeiro mês (HUANG et al., 2000; WENNBORG et al., 2002), observadas de forma mais freqüente no 3º mês e se apresentar com recuperação parcial por volta de 1 ano após o término da RT (MAH et al., 1986;

BELL et al., 1988; SCHRATTER-SEHN et al., 1993). Em estudos recentes, foram observadas alterações na tomografia computadorizada em 68% (HERNBERG et al., 2002) e 80% (TOKATLI et al., 2005) das pacientes irradiadas por câncer de mama. De fato as alterações radiológicas são freqüentes, mesmo em pacientes completamente assintomáticos (SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 1999).

A radioterapia pode causar complicações pulmonares que são classificadas de acordo com os sintomas clínicos e o período de manifestação. A pneumonite comumente ocorre de 1 a 6 meses após o término do tratamento podendo ocasionar sintomas como tosse não produtiva e dispnéia (JAEN et al., 2006), febre, dor torácica ou apresentar-se assintomática (DAVIS; YANKELEVITZ; HENSCHKE, 1992; HERNBERG et al., 2002). Já a fibrose desenvolve geralmente de 6 meses em diante (THEUWS et al., 2000), com quadro de dispnéia ou de forma assintomática, podendo persistir por toda vida (GROSS, 1977). A presença de complicações pulmonares tem sido identificada pela história clínica e relatos de sintomas (principalmente dispnéia) em cerca de 15 a 35% das pacientes irradiadas (LINGOS et al., 1991; HOLLI et al., 2002; FIETS et al., 2003).

### **1.3 Dispnéia**

A dispnéia é um dos sintomas mais comuns em pacientes com fibrose pulmonar (SCHWARTZ et al., 1994; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000). A palavra dispnéia origina-se das raízes gregas *dys* e *pnoia* podendo ser traduzida, literalmente, como respiração ruim. Além de sua presença associar-se a um aumento acentuado da mortalidade, esse sintoma está relacionado com grande morbidade e grave limitação para o desenvolvimento de atividades físicas e sociais

(CURLEY, 1997). Estudos têm demonstrado que a dispnéia constitui-se no principal fator limitante da qualidade de vida, relacionada à saúde de pacientes portadores de doença respiratória (MAHLER et al., 1992; MARTINEZ, T. Y. et al., 2000). Devido a esses fatos, nos últimos anos, tem havido um renovado interesse na investigação do referido sintoma (MARTINEZ; PADUA; TERRA FILHO, 2004).

A dispnéia é um sintoma comum em pacientes com câncer em fase terminal e está relacionada com a progressão da doença, mortalidade e tipo de neoplasia (REUBEN; MOR, 1986; ESCALANTE et al., 1996). Fatores tais como derrame pleural, insuficiência cardíaca congestiva e pneumonite representam causas mais comuns de dispnéia em pacientes com câncer de mama (ESCALANTE et al., 1996). Os poucos estudos que avaliaram a dispnéia após realização de radioterapia correlacionaram esse sintoma com os achados radiológicos. Entretanto, não há relatos em longo prazo da avaliação concomitante da dispnéia e da função pulmonar após realização de radioterapia para o câncer de mama, o que seria importante já que esse sintoma está associado a anormalidades na troca gasosa, o que reflete nos testes de função pulmonar (JAEN et al., 2006).

A avaliação da intensidade da dispnéia é um elemento importante tanto em condições clínicas como experimentais. Ao longo dos últimos anos, inúmeras escalas têm sido desenvolvidas e propostas com essa finalidade. Contudo, é necessário, inicialmente, que se faça uma distinção entre os conceitos de dispnéia atual e dispnéia usual. A primeira condição reflete as características do sintoma num momento preciso como, por exemplo, durante ou após a corrida em esteira. A segunda diz respeito às limitações provocadas pelo sintoma na execução de atividades do cotidiano, como, por exemplo, para subir escadas. Mais freqüentemente, na prática clínica, é utilizada a chamada dispnéia usual. Essa

medida traduz não apenas o tipo e a intensidade da atividade que desencadeia a dispnéia, como, também, costuma refletir os efeitos do sintoma sobre a qualidade de vida dos pacientes (MARTINEZ; PADUA; TERRA FILHO, 2004).

Inúmeras escalas têm sido empregadas na avaliação da dispnéia (MAHLER et al., 1984; MAHLER; WELLS, 1988; MARTINEZ, J. A. et al., 2000), entre elas, a Escala do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas Modificadas (MRC) (PAPIRIS et al., 2005), que tem sido utilizada por muitos anos para graduar os efeitos da falta de ar nas atividades diárias (ELTAYARA et al., 1996). Considerando que grande parte dos pacientes com fibrose pulmonar apresentam piora progressiva da dispnéia, poucos estudos aplicaram a escala MRC nesses pacientes, apesar dela ter demonstrado correlação entre índices funcionais, que são formas mais representativas da extensão da doença (PAPIRIS et al., 2005).

#### **1.4 Teste de função pulmonar**

O médico pode fazer o diagnóstico de doença pulmonar pela história, pelo exame físico, raios X, tomografia computadorizada de tórax e alguns exames laboratoriais. Até aqui, a avaliação na maioria das vezes é qualitativa e incompleta. Existe ainda a necessidade de caracterizar o distúrbio respiratório, quantificar a perda da função pulmonar, aprimorar o diagnóstico ou mesmo diagnosticar o que os sinais clínicos e radiológicos apenas permitem suspeitar e, ainda, avaliar a evolução da doença ou o impacto terapêutico (DIAS et al., 2000). Dessa forma, o teste de função pulmonar (ou função respiratória) quando executado de forma rigorosa, é de fácil reprodutibilidade e sensível na detecção e quantificação de danos pulmonares, sendo essencial para estimar incapacidades em determinadas tarefas ou atividades

de vida diária (QUANJER, 1983; SOCIETY, 1986).

Dentre os testes de função pulmonar podemos citar a espirometria, que é o método mais simples e difundido e os métodos de diluição do Hélio e difusão de monóxido de carbono, que possuem uma aparelhagem mais dispendiosa e complexa. A espirometria mede volumes pulmonares estáticos, dinâmicos e capacidades (soma de dois ou mais volumes), incluindo capacidade vital lenta (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e suas relações (VEF1/CV e VEF1/CVF). O método da diluição pelo hélio, em circuito fechado, permite determinar o volume residual (VR), a capacidade residual funcional (CRF) e a capacidade pulmonar total (CPT). A difusão de monóxido de carbono (DLCO) determina de forma altamente sensível a capacidade de difusão alvéolo-capilar (DIAS et al., 2000).

Apesar de estar elucidado na literatura que a radioterapia está associada a complicações pulmonares, poucos pesquisadores quantificaram estas complicações, em pacientes com câncer de mama, utilizando métodos objetivos, como o teste de função pulmonar. LIND et al. (1998) estudaram 144 mulheres portadoras de câncer de mama após 5 meses do término do tratamento e demonstraram reduções significativas na função pulmonar das mulheres que receberam a radioterapia locorregional. THEUWS et al. (1999) estudaram a função pulmonar de mulheres com câncer de mama antes, 3 e 18 meses após a radioterapia e observaram diminuição nos valores após 3 meses, porém com uma recuperação após 18 meses para todas as pacientes. OOI et al. (2001) avaliaram a função pulmonar em 30 pacientes com câncer de mama antes, 1, 3, 6 e 12 meses após o tratamento com radioterapia locorregional e concluíram que este tratamento está associado com reduções progressivas e irreversíveis nos parâmetros de função pulmonar. Entretanto, JAÉN

et al. (2006) observaram alterações nos parâmetros da função pulmonar que foram reversíveis após 36 meses da radioterapia, com exceção do parâmetro de difusão. Dessa forma, autores enfatizam a necessidade de mais estudos para avaliar seqüelas pulmonares tardias da radioterapia no câncer de mama (OOI et al., 2001).

Com o maior número de casos de neoplasias sendo diagnosticados em estágio inicial, ocorre um aumento da possibilidade de tratamento conservador envolvendo a radioterapia. Apesar de se conhecer os efeitos tóxicos da radioterapia no pulmão, fatores como a frequência, o grau (BOTTERMAN et al., 1990), a importância clínica (MAH et al., 1986) e, sobretudo, a duração desses efeitos ainda são discutidos. Devido à escassez de literatura, não há um consenso a respeito do impacto e da duração das complicações pulmonares causadas pela radioterapia nos parâmetros da função pulmonar (KAUFMAN et al., 1986; KIMSEY et al., 1994; LIND et al., 1998) o que, conseqüentemente, interfere na qualidade da prática clínica. Dessa forma, é necessário que haja mais estudos para esclarecer a existência de seqüelas tardias após a radioterapia.

## **1.5 Justificativa**

A motivação deste estudo surgiu da lacuna existente na literatura científica quanto à avaliação da função pulmonar e a investigação de sintomas clínicos após 18 meses do término da radioterapia para o câncer de mama. Alterações na função pulmonar após curto prazo da realização da radioterapia são bastante relatadas em outros estudos, mas é questionável se essas alterações podem estar presentes em longo prazo. Assim, a relevância deste tipo de investigação está na possibilidade de fornecimento de importantes conhecimentos adicionais.

**OBJETIVOS**



## **2 OBJETIVOS**

- Avaliar o comportamento da função pulmonar 18 meses após a irradiação para o tratamento do câncer de mama.

- Avaliar a presença e a intensidade de dispnéia 18 meses após a irradiação para o tratamento do câncer de mama.

**CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 CASUÍSTICA**

O presente estudo foi realizado em 40 voluntárias adultas divididas em dois grupos: irradiadas e controle. O primeiro grupo foi formado por mulheres que receberam radioterapia para tratamento do câncer de mama e o segundo por mulheres clinicamente saudáveis recrutadas na comunidade, que constituíram o grupo controle.

Todas as mulheres forneceram consentimento informado (Anexo A) para a realização do estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, de acordo com o processo HCRP nº 2126 (Anexo B).

##### **3.1.1 Critérios de inclusão**

No grupo irradiado foram incluídas pacientes do sexo feminino que realizaram tratamento conservador para câncer de mama e que receberam tratamento pós-operatório com radioterapia mamária. No grupo controle, mulheres voluntárias saudáveis com características físicas, etárias e antropométricas semelhantes ao grupo irradiado.

##### **3.1.2 Critérios de exclusão**

Foi aplicado um rigoroso questionário modificado (FISHMAN, 1988) visando excluir voluntárias (casos e controles) com histórias de pneumopatia, insuficiência cardíaca congestiva, alergia respiratória, exposição prolongada a poluentes

atmosféricos, infecção respiratória recente e tabagismo (Anexo C). Além disso, foram excluídas as voluntárias que apresentaram idade maior que 60 anos, obesidade (IMC>30), realização de atividade física regular, recorrência metastática pulmonar e realização de cirurgia radical na mama.

### **3.1.3 Cirurgia e tratamento sistêmico para o câncer de mama**

Todas as pacientes com câncer de mama foram submetidas ao mesmo procedimento cirúrgico: tumorectomia e linfadenectomia axilar. Apenas 3 (15%) pacientes não receberam quimioterapia. O esquema quimioterápico neoadjuvante foi utilizado por 9 (45%) pacientes e baseado em regimes contendo epirrubicina associada a taxotere. Já a quimioterapia adjuvante foi administrada em 17 (85%) pacientes que utilizaram os esquemas FEC (fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida) ou CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil). Hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno 20 mg/dia foi utilizada por 9 (45%) pacientes que apresentaram receptor hormonal positivo no tumor primário.

### **3.1.4 Radioterapia**

Todas as pacientes com câncer de mama realizaram sessões de radioterapia adjuvante por meio da telecobaltoterapia com dose total variando de 5000 a 5040 cGy (centiGrays). O fracionamento foi em doses diárias de 180 a 200 cGy, aplicadas durante 5 dias por semana, em 25 a 28 sessões. Em 4 pacientes (20%) a fossa supraclavicular respectiva também recebeu um campo direto de radiação (radioterapia loco-regional), independente do campo que foi dirigido ao tumor primário.

## **3.2 MÉTODOS**

### **3.2.1 Modelo do estudo**

Foi realizado um estudo observacional, tipo caso-controle.

### **3.2.2 Avaliação da função pulmonar**

Os testes de Função Pulmonar foram realizados na Seção de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (HCFMRP - USP). Todas as voluntárias foram convidadas a comparecer nos dias e horários previamente agendados evitando a ingestão de chá, chocolate, café ou bebida alcoólica (RUBIN et al., 2002). Os dados antropométricos (estatura e peso) foram obtidos utilizando o mesmo aparelho (antropômetro e balança) e sempre por uma mesma avaliadora, conforme critérios de reprodutibilidade (QUANJER et al., 1993).

Todos os testes foram realizados na parte da manhã pela mesma examinadora. Durante o exame, as voluntárias permaneceram sentadas, mantendo o tórax ereto, com a cabeça em posição neutra, utilizando uma pinça nasal em uma sala com temperatura mantida em torno de 22°C (RUBIN et al., 2002). Os volumes pulmonares foram corrigidos pela BTPS (gás na temperatura e pressão corporal saturado com vapor d'água).

#### **3.2.2.1 Obtenção dos volumes e capacidades pulmonares**

Os volumes e capacidades pulmonares foram obtidos em um espirômetro de 9 litros - *GS Plus* da *Collins* (MORRIS; KOSKI; JOHNSON, 1971; CRAPO; MORRIS; GARDNER, 1981). Para medida da Capacidade Residual Funcional (CRF) e

Capacidade Pulmonar Total (CPT), foi utilizado o método de diluição do hélio (He) em circuito fechado (MENEELY; KALTREIDER, 1949).

### **3.2.2.2 Capacidade Vital Forçada**

As curvas de expiração forçada foram realizadas em um espirômetro de 9 litros - *GS Plus* da *Collins*, que permite o registro simultâneo das variáveis fluxo expiratório x volume pulmonar (curva fluxo - volume) e volume pulmonar x tempo. Após alguns ciclos de respiração tranqüila, foi solicitado uma inspiração máxima seguida de breve apnéia. Ao comando do examinador iniciava-se a manobra de expiração forçada, sendo esta prolongada até ocorrer estabilização do traçado espirográfico. Esta manobra era sucedida de uma inspiração máxima até o nível da capacidade pulmonar (MORRIS; KOSKI; JOHNSON, 1971; CRAPO; MORRIS; GARDNER, 1981). Foram obtidas pelo menos três medidas tecnicamente corretas. Para cálculo foi utilizado o traçado correspondente ao melhor desempenho em relação à capacidade vital forçada e ao volume expiratório forçado no primeiro segundo, critérios de reprodutibilidade e aceitabilidade preconizados pela American Thoracic Society (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995b). Foram determinados: a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), a relação VEF1/CVF (%), os fluxos expiratórios máximos entre 25-75% (FEF 25-75) e 75-85% (FEF 75-85) da CVF, os fluxos instantâneos máximos a 50% ( $V_{max50}$ ) e a 75% ( $V_{max75}$ ) da CVF e o pico de fluxo expiratório (KNUDSON et al., 1976; CRAPO; MORRIS; GARDNER, 1981).

### **3.2.2.3 Medida da Capacidade de Difusão Pulmonar**

Foi obtida utilizando-se o mesmo sistema *GS Plus* da *Collins*. Para a medida

da capacidade de difusão pulmonar por meio da respiração única de monóxido de carbono (CO), a paciente inspirou, a partir do volume residual, uma mistura gasosa contendo baixa concentração de CO (em torno de 0,3%) e um gás quimicamente inerte e insolúvel (He), procurando atingir volumes pulmonares próximos da CPT. Este volume foi retido dentro dos pulmões por aproximadamente 10 segundos (CRAPO; MORRIS, 1981; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995b). Durante este período, as moléculas de CO abandonaram os alvéolos e entraram para o sangue, de forma que, quanto mais fácil ocorreu a difusão, mais moléculas de CO migraram para o capilar. Ao término de 10 segundos, a paciente expirou rapidamente até próximo ao volume residual. Do gás expirado, a parte inicial foi desprezada (lavagem do espaço morto anatômico e vias aéreas mais centrais – de 500 a 1.000 ml) e a outra parte foi coletada para análise da composição do gás alveolar (concentração final de CO).

#### **3.2.2.4 Valores de referência**

Os valores individuais de todos os voluntários foram comparados com valores preditivos de referência calculados a partir de equações de normalidade (MORRIS; KOSKI; BREESE, 1975; KNUDSON et al., 1976; SORENSEN et al., 1980; CRAPO; MORRIS; GARDNER, 1981; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995a; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995b) Os testes foram considerados como normais quando os valores de fluxo, volume e difusão apresentaram-se, respectivamente, acima de 70%, 80% e 85% dos valores preditos (CLAUSEN, 1982; MILLER; SCACCI; GAST, 1987; WANGER, 1996).

### **3.2.3 Avaliação de dispnéia**

O sintoma de dispnéia foi avaliado em voluntárias do grupo controle e em pacientes submetidas à radioterapia por câncer de mama. Foi utilizada a escala de dispnéia do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas Modificada (MRC) que consiste de 6 questões a respeito da percepção de falta de ar (LEE et al., 1992; ELTAYARA et al., 1996; PAPIRIS et al., 2005):

categoria 0 - dispnéia ausente;

categoria 1 - dispnéia de grau leve (falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando sobe morro);

categoria 2 - dispnéia de grau moderado (caminha no plano de forma mais devagar que pessoas da mesma idade por motivo de falta de ar);

categoria 3 - dispnéia de grau moderadamente severo (tem que parar por falta de ar quando faz caminhada no plano);

categoria 4 - dispnéia de grau severo (tem que parar para respirar após caminhar no plano cerca de 100 metros ou durante poucos minutos);

categoria 5 - dispnéia de grau muito severo (a falta de ar impede que saia de sua casa ou surge falta de ar quando troca de roupa).

### **3.2.4 Banco de dados**

Todos os dados foram registrados em arquivo digital preparado especificamente para este fim. A confecção de planilhas para a análise estatística, tabelas e gráficos foram realizadas com auxílio dos aplicativos Microsoft Excel® e Microsoft Word® (Versão Microsoft Office XP Professional).



### **3.2.5 Análise estatística**

A análise estatística foi realizada com a ajuda do programa *Prism* (versão 4.0) da *GraphPad Software*®. Para a avaliação da normalidade das variáveis utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS). Utilizamos o teste t de Student ou ANOVA com pós-teste de Tukey (HAYS, 1981; BAYDUR et al., 2001) para as variáveis com distribuição normal. Estatística não-paramétrica foi utilizada nas variáveis de natureza assimétrica (BAYDUR et al., 2001). Utilizamos o teste de Wilcoxon para avaliar diferenças entre as pacientes irradiadas e o grupo controle. O nível de significância estatística foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

### **3.2.6 Critérios para a redação do texto**

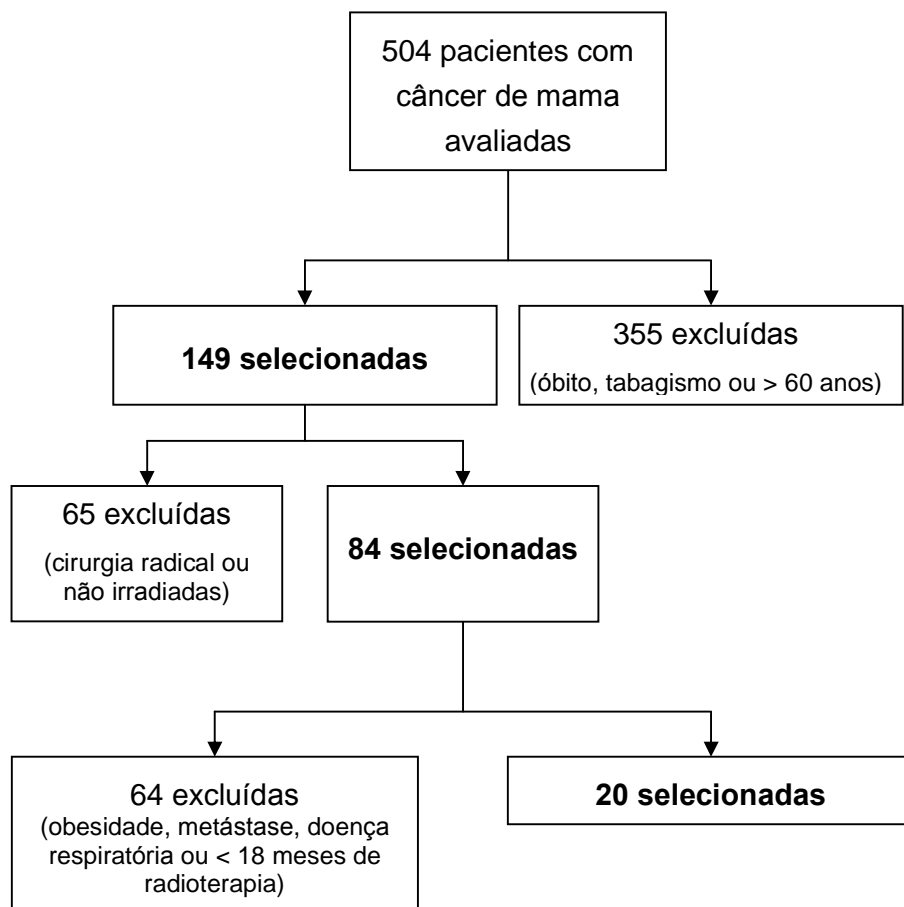
A redação deste texto foi realizada conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas, com as modificações sugeridas pelas diretrizes de dissertações e teses da USP (Diretrizes USP, 2004).

**RESULTADOS**

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Seleção dos Casos

Foram investigados prontuários de pacientes com CA de mama do período de novembro de 1999 a janeiro de 2004. As pacientes foram rigorosamente selecionadas por meio dos critérios de inclusão e exclusão e, dessa forma foram incluídas no estudo 20 pacientes, conforme demonstração abaixo:



## 4.2 Caracterização da Casuística

O grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e o grupo controle apresentou idade e características antropométricas semelhantes. A idade e as características antropométricas de ambos os grupos seguiram uma distribuição normal (KS;  $p > 0,10$ ) e não demonstraram diferença estatisticamente significativa (Teste t não pareado), conforme Tabela 1.

**Tabela 1** – Caracterização dos casos e controles segundo idade (mediana e variação) e características antropométricas (média e desvio padrão)

|                     | Radioterapia | Controle     | p    |
|---------------------|--------------|--------------|------|
| <b>Idade (anos)</b> | 48 (22-60)   | 50,5 (23-60) | 0,42 |
| <b>Estatura (m)</b> | 1,60 ± 0,04  | 1,57 ± 0,05  | 0,06 |
| <b>Peso (Kg)</b>    | 65 ± 7,1     | 62 ± 8,2     | 0,17 |
| <b>IMC</b>          | 25,5 ± 2,7   | 25,1 ± 3,5   | 0,70 |

## 4.3 Função Pulmonar

A função pulmonar (em valor absoluto e percentual do previsto) das pacientes que realizaram radioterapia por câncer de mama e das voluntárias controle está representada nas Tabelas 2, 3 e 4. Podemos observar que o valor médio de todos os parâmetros obtidos pelos dois grupos encontra-se dentro dos valores de referência da normalidade (CLAUSEN, 1982; MILLER; SCACCI; GAST, 1987; WANGER, 1996).

**Tabela 2** – Exame espirográfico (média e desvio padrão) das pacientes que realizaram radioterapia e voluntárias controle.

| <b>Parâmetros</b>      | <b>Radioterapia</b> | <b>Controle</b> | <b>p</b> |
|------------------------|---------------------|-----------------|----------|
| <b>CPT (l)</b>         | 5,05 ± 0,77         | 5,10 ± 0,66     | 0,77     |
| <b>CPT (%previsto)</b> | 103,4 ± 14,03       | 111,4 ± 11,71   | 0,04 *   |
| <b>CRF (l)</b>         | 2,62 ± 0,66         | 2,53 ± 0,47     | 0,38     |
| <b>CRF (%previsto)</b> | 99,20 ± 22,64       | 102,50 ± 19,18  | 0,95     |
| <b>VR (l)</b>          | 1,99 ± 0,50         | 1,91 ± 0,42     | 0,41     |
| <b>VR (%previsto)</b>  | 121,2 ± 30,03       | 122,9 ± 26,03   | 0,98     |
| <b>CV (l)</b>          | 3,07 ± 0,52         | 3,16 ± 0,62     | 0,80     |
| <b>CV (%previsto)</b>  | 94,45 ± 12,89       | 104,80 ± 11,72  | 0,02 *   |

\* p < 0,05, análise pelo teste de Wilcoxon.

**Tabela 3** – Resultados obtidos da capacidade vital forçada (média e desvio padrão) das pacientes que realizaram radioterapia e voluntárias controle.

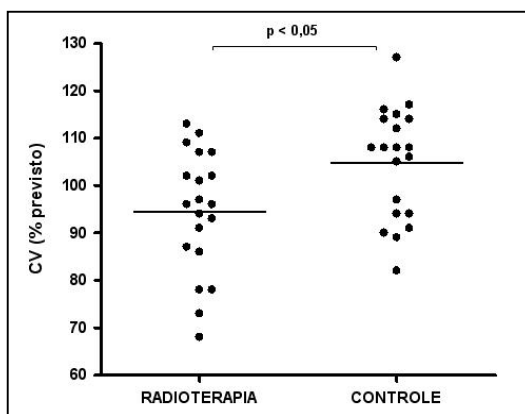
| <b>Parâmetros</b>                       | <b>Radioterapia</b> | <b>Controle</b> | <b>p</b> |
|---|---------------------|-----------------|----------|
| <b>CVF (l)</b>                          | 3,11 ± 0,51         | 3,20 ± 0,61     | 0,85     |
| <b>CVF (%previsto)</b>                  | 95,75 ± 12,67       | 105,80 ± 11,16  | 0,02 *   |
| <b>VEF<sub>1</sub> (l)</b>              | 2,54 ± 0,48         | 2,60 ± 0,53     | 0,89     |
| <b>VEF<sub>1</sub> (%previsto)</b>      | 102,10 ± 13,08      | 113,80 ± 13,01  | 0,01 *   |
| <b>FEF<sub>25-75%</sub></b>             | 2,89 ± 0,91         | 2,78 ± 0,76     | 0,95     |
| <b>FEF<sub>25-75%</sub> (%previsto)</b> | 98,05 ± 23,90       | 100,60 ± 24,68  | 0,63     |
| <b>VEF<sub>1</sub> / CVF (l/s)</b>      | 82,55 ± 5,41        | 81,20 ± 4,43    | 0,70     |
| <b>VEF<sub>1</sub>/CVF (%previsto)</b>  | 108,30 ± 6,25       | 107,7 ± 5,58    | 0,87     |

\* p < 0,05, análise pelo teste de Wilcoxon.

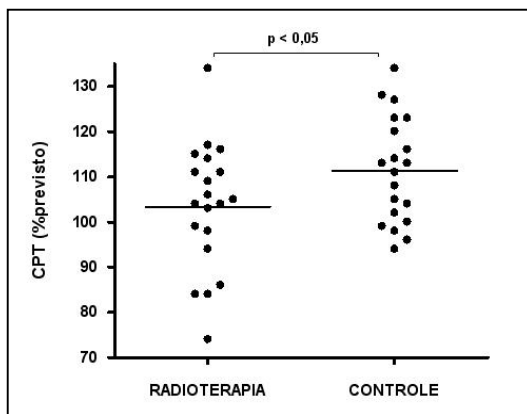
**Tabela 4** – Resultados obtidos da capacidade de difusão pulmonar (média e desvio padrão) das pacientes que realizaram radioterapia e voluntárias controle.

| Parâmetros                 | Radioterapia   | Controle       | p    |
|----------------------------|----------------|----------------|------|
| <b>DLCO</b><br>ml/min/mmHg | 22,95 ± 3,81   | 22,48 ± 2,93   | 0,56 |
| <b>DLCO (%previsto)</b>    | 114,5 ± 18,18  | 116,10 ± 14,19 | 0,72 |
| <b>VA (l)</b>              | 4,61 ± 0,74    | 4,49 ± 0,61    | 0,32 |
| <b>VA (%previsto)</b>      | 94,70 ± 13,80  | 97,90 ± 10,15  | 0,56 |
| <b>D/VA</b>                | 5,02 ± 0,63    | 5,06 ± 0,66    | 0,58 |
| <b>D/VA (% previsto)</b>   | 121,80 ± 15,43 | 119,30 ± 15,18 | 0,61 |

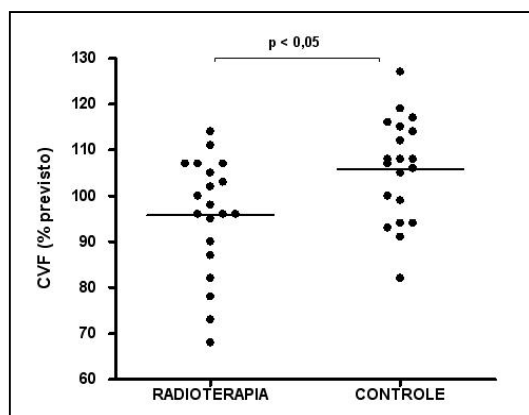
As pacientes que realizaram radioterapia apresentaram valores de CV, CPT, CVF e VEF1 (em percentual do previsto) significativamente menores que os valores correspondentes obtidos pelas voluntárias controle (Figuras de 1 a 4).



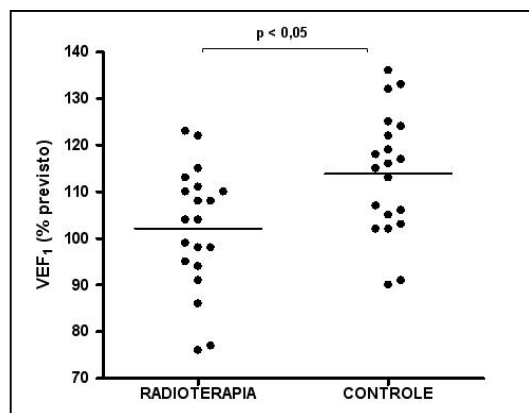
**Figura 1.** Valores da capacidade vital no grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e no grupo controle



**Figura 2.** Valores da capacidade pulmonar total no grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e no grupo controle.

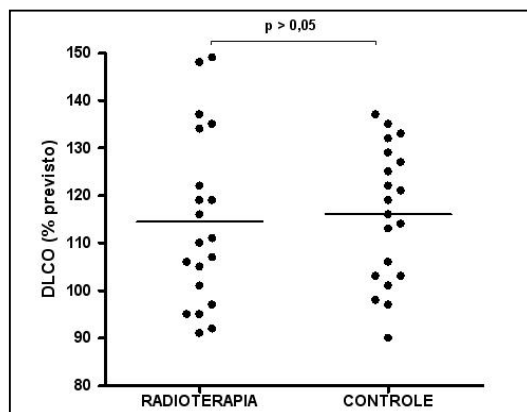


**Figura 3.** Valores da capacidade vital forçada no grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e no grupo controle.

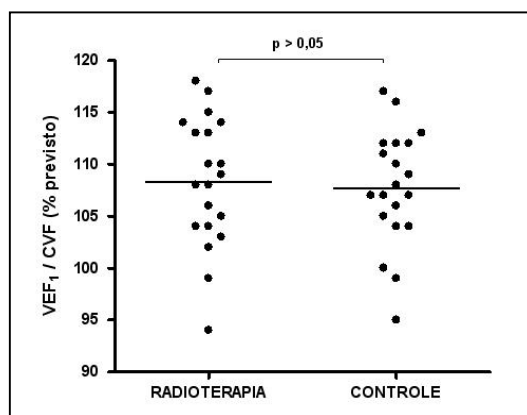


**Figura 4.** Valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo no grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e no grupo controle.

Não houve diferença significativa entre os grupos nos parâmetros da difusão, CRF, VR, FEF<sub>25-75%</sub>, e VEF<sub>1</sub>/CVF (Figuras de 5 a 9).

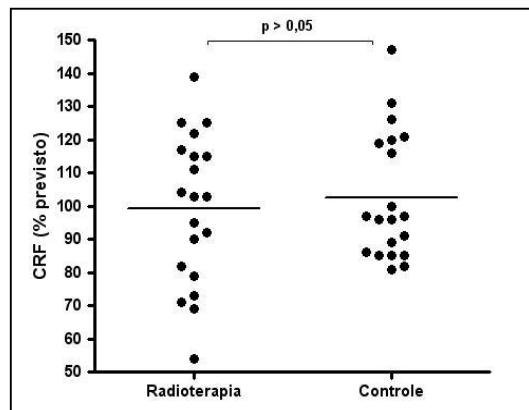


**Figura 5.** Valores da difusão no grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e no grupo controle.

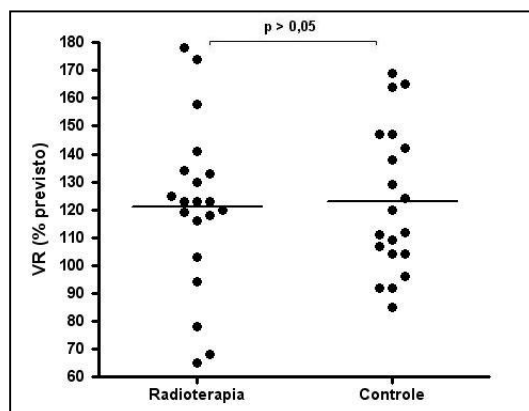


**Figura 6.** Valores da relação VEF<sub>1</sub>/CVF no grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e no grupo controle.

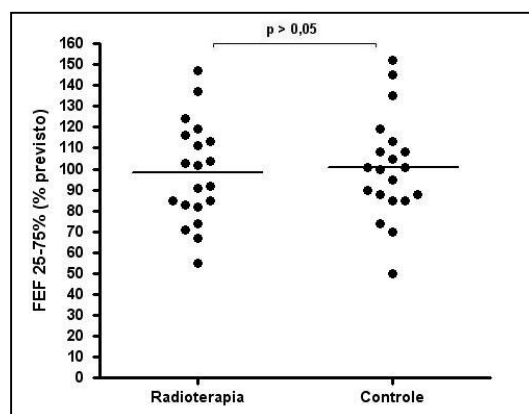




**Figura 7.** Valores da capacidade residual funcional no grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e no grupo controle.



**Figura 8.** Valores do volume residual no grupo de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e no grupo controle.



**Figura 9.** Valores do fluxo expiratório forçado entre 25%-75% da CVF nas pacientes que realizaram radioterapia e no grupo controle.

#### 4.4 Dispneia

Baseado no questionário de avaliação de dispneia (Escala do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas), 14 pacientes que realizaram radioterapia por câncer de mama não relataram presença de dispneia (grau 0), enquanto 4 pacientes relataram dispneia grau 1 e 2 pacientes dispneia grau 2. Dessa forma, o sintoma de dispneia foi ausente no grupo controle e presente em 6 pacientes do grupo que realizou radioterapia por câncer de mama (Tabela 5). Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) comprovada pelo Teste exato de Fisher .

**Tabela 5 – Dispneia em pacientes que realizaram radioterapia e controle.**

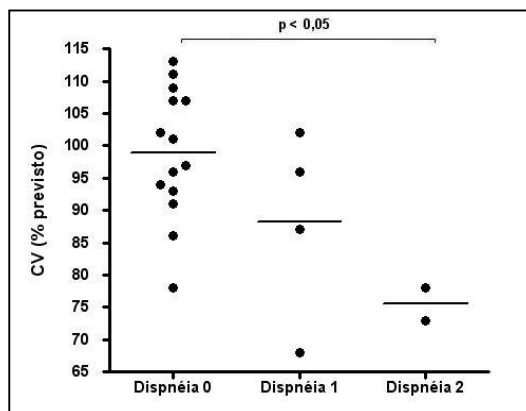
| <b>Dispneia</b> | <b>Radioterapia</b> | <b>Controle</b> |
|-----------------|---------------------|-----------------|
| <b>0</b>        | 14                  | 20              |
| <b>1</b>        | 4                   | 0               |
| <b>2</b>        | 2                   | 0               |
| <b>3</b>        | 0                   | 0               |
| <b>4</b>        | 0                   | 0               |
| <b>5</b>        | 0                   | 0               |

Os valores da função pulmonar do grupo controle e de pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama, de acordo com o grau de dispneia relatado, estão demonstrados na Tabela 6. Observamos uma tendência desses parâmetros diminuírem à medida que o grau de dispneia aumenta. As pacientes que caminham no plano de forma mais devagar que pessoas da mesma idade, por motivo de falta de ar (dispneia grau 2), apresentaram valores de CV (em percentual do previsto), CVF (em litros e em percentual do previsto) e VEF<sub>1</sub> (em percentual do previsto) significativamente menores que as pacientes que não relataram dispneia (dispneia grau 0). Esta diferença está demonstrada nas figuras 10, 11 e 12.

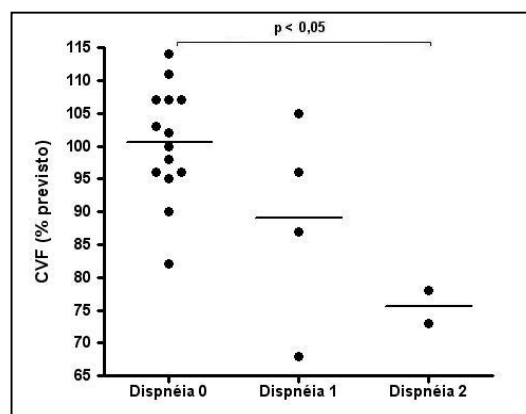
**Tabela 6** – Relação entre os testes de função pulmonar e o grau de dispnéia (média  $\pm$  desvio padrão).

| Função Pulmonar                  | Voluntárias<br>Controle | Grau de Dispnéia em<br>pacientes com câncer de mama |                  |                  |
|----------------------------------|-------------------------|---|------------------|------------------|
|                                  |                         | 0 (n = 14)  | 1 (n = 4)        | 2 (n = 2)        |
| <b>CPT (l)</b>                   | 5,1 $\pm$ 0,7           | 5,1 $\pm$ 0,9                                       | 5,2 $\pm$ 0,5    | 4,8 $\pm$ 0,5    |
| <b>CPT (% previsto)</b>          | 111,4 $\pm$ 11,7        | 104,4 $\pm$ 15,2                                    | 103,5 $\pm$ 14,1 | 96 $\pm$ 2,8     |
| <b>CRF (l)</b>                   | 2,5 $\pm$ 0,5           | 2,5 $\pm$ 0,7                                       | 3,0 $\pm$ 0,2    | 2,5 $\pm$ 0,1    |
| <b>CRF (% previsto)</b>          | 102,5 $\pm$ 19,2        | 96,3 $\pm$ 25,2                                     | 113,5 $\pm$ 11,6 | 91,0 $\pm$ 1,4   |
| <b>VR (l)</b>                    | 1,9 $\pm$ 0,4           | 1,9 $\pm$ 0,5                                       | 2,2 $\pm$ 0,4    | 2,4 $\pm$ 0,3    |
| <b>VR (% previsto)</b>           | 122,9 $\pm$ 26,0        | 115,5 $\pm$ 31,9                                    | 135,5 $\pm$ 28,4 | 132,0 $\pm$ 2,8  |
| <b>CV (l)</b>                    | 3,2 $\pm$ 0,6           | 3,2 $\pm$ 0,5                                       | 3,0 $\pm$ 0,5    | 2,4 $\pm$ 0,3    |
| <b>CV (% previsto)</b>           | 104,8 $\pm$ 11,7        | 98,9 $\pm$ 10,1                                     | 88,3 $\pm$ 14,8  | * 75,5 $\pm$ 3,5 |
| <b>CVF (l)</b>                   | 3,2 $\pm$ 0,6           | 3,2 $\pm$ 0,5                                       | 3,0 $\pm$ 0,5    | * 2,4 $\pm$ 0,1  |
| <b>CVF (% previsto)</b>          | 105,8 $\pm$ 11,2        | 100,6 $\pm$ 8,6                                     | 89,0 $\pm$ 15,8  | * 75,5 $\pm$ 3,5 |
| <b>VEF1 (l)</b>                  | 2,6 $\pm$ 0,5           | 2,6 $\pm$ 0,4                                       | 2,5 $\pm$ 0,6    | 1,9 $\pm$ 0,0    |
| <b>VEF1 (%previsto)</b>          | 113,8 $\pm$<br>13,01    | 106,5 $\pm$ 8,0                                     | 97,0 $\pm$ 19,6  | * 81,5 $\pm$ 6,4 |
| <b>FEF25-75%</b>                 | 2,8 $\pm$ 0,8           | 2,9 $\pm$ 0,8                                       | 3,4 $\pm$ 1,3    | 2,0 $\pm$ 0,2    |
| <b>FEF25-75%<br/>(%previsto)</b> | 100,6 $\pm$ 24,7        | 98,1 $\pm$ 18,9                                     | 109,3 $\pm$ 38,8 | 75,0 $\pm$ 11,3  |
| <b>VEF1 / CVF (l/s)</b>          | 81,2 $\pm$ 4,4          | 82,4 $\pm$ 4,7                                      | 84,3 $\pm$ 9,1   | 80,5 $\pm$ 2,1   |
| <b>VEF1/CVF<br/>(%previsto)</b>  | 107,7 $\pm$ 5,6         | 108,1 $\pm$ 5,6                                     | 109,3 $\pm$ 10,3 | 108,0 $\pm$ 2,8  |
| <b>DLCO<br/>ml/min/mmHg</b>      | 22,5 $\pm$ 2,9          | 22,8 $\pm$ 4,1                                      | 22,3 $\pm$ 3,3   | 25,3 $\pm$ 3,7   |
| <b>DLCO (% previsto)</b>         | 116,1 $\pm$ 14,2        | 113,8 $\pm$ 18,6                                    | 107,8 $\pm$ 11,9 | 132,5 $\pm$ 23,3 |
| <b>VA (l)</b>                    | 4,5 $\pm$ 0,6           | 4,6 $\pm$ 0,8                                       | 4,6 $\pm$ 0,7    | 4,9 $\pm$ 0,6    |
| <b>VA (% previsto)</b>           | 97,9 $\pm$ 10,2         | 95,1 $\pm$ 15,5                                     | 91,5 $\pm$ 11,7  | 98,5 $\pm$ 5,0   |
| <b>D/VA</b>                      | 5,1 $\pm$ 0,7           | 5,0 $\pm$ 0,6                                       | 4,9 $\pm$ 0,4    | 5,3 $\pm$ 1,4    |
| <b>D/VA (%previsto)</b>          | 119,3 $\pm$ 15,2        | 120,7 $\pm$ 14,6                                    | 118,8 $\pm$ 10,2 | 135,5 $\pm$ 31,8 |

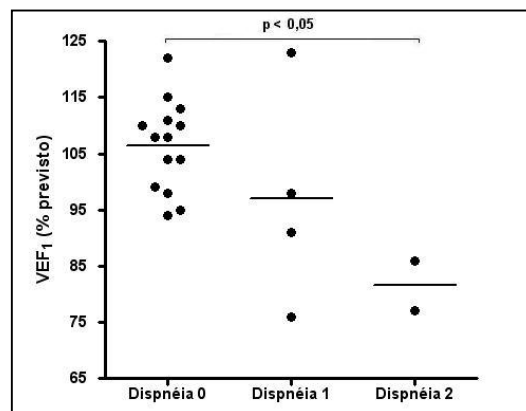
\* p < 0,05, análise com ANOVA e teste de Tukey's comparando dispnéia grau 0 com os graus 1 e 2.



**Figura 10.** Relação entre a capacidade vital e o grau de dispnéia relatado por pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama.



**Figura 11.** Relação entre a capacidade vital forçada e o grau de dispnéia relatado por pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama.



**Figura 12.** Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e o grau de dispnéia relatado por pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama.

**DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

As complicações pulmonares induzidas por radiação têm sido investigadas por diversos autores principalmente por meio do Raio X de tórax (HOLLI et al., 2002; YU et al., 2004) e da tomografia computadorizada (SCHRATTER-SEHN et al., 1993; LIND et al., 1999; KOC; POLAT; SUMA, 2002; TOKATLI et al., 2005). A realização do Raio X de tórax como rotina após radioterapia não tem sido recomendada pois não fornece informações mais relevantes que os sintomas relatados pela paciente (HOLLI et al., 2002), além de ser menos sensível que a tomografia computadorizada na identificação de anormalidades induzidas por radiação (MAH et al., 1986). No presente estudo utilizamos o teste de função pulmonar que além de ser um exame de fácil reprodutibilidade (LIND et al., 1998), tem demonstrado ser mais sensível que as imagens radiológicas na detecção de toxicidades pulmonares (HERNBERG et al., 2002).

A radioterapia em campos pulmonares pode levar, inicialmente, a presença de células inflamatórias e edema intersticial (pneumonite) e, posteriormente, a uma progressiva deposição de colágeno intersticial e espessamento da parede vascular (fibrose), com conseqüente aumento na produção de surfactante, queda da complacência e redução da ventilação (GROSS, 1981; COGGLE; LAMBERT; MOORES, 1986; VERGARA; RAYMOND; THET, 1987). Considerando que a recuperação da resposta inflamatória inicial e o desenvolvimento da fibrose são observados entre 3 e 18 meses após a radiação (THEUWS et al., 2000), a maior parte dos estudos que utilizaram o teste de função pulmonar em pacientes com câncer de mama, realizaram a avaliação após curto prazo do término da radioterapia (entre 1 e 12 meses). Nesses estudos foram encontradas reduções significativas

(LIND et al., 1998; HERNBERG et al., 2002) progressivas (OOI et al., 2001; TOKATLI et al., 2005), reversíveis (LUND et al., 1991) e irreversíveis (KAUFMAN et al., 1986; HARDMAN et al., 1994; LIND et al., 1998; OOI et al., 2001) na função pulmonar das pacientes irradiadas. Dessa forma, sabe-se que a radioterapia está associada com complicações pulmonares, porém, é questionável se essas alterações podem estar presentes em longo prazo. No presente estudo, optamos por avaliar a função pulmonar 18 meses após realização da radioterapia, por esse ser um período que representa um bom indicador em longo prazo das respostas pulmonares à radiação (THEUWS et al., 2000), já que aos 18 meses a fibrose pulmonar encontra-se estabilizada (GROSS, 1977; MARKS, 1994; MCDONALD et al., 1995; THEUWS et al., 2000).

Pacientes com câncer de mama foram escolhidas para o estudo dos efeitos da radioterapia no pulmão pois, dos pacientes tratados com radioterapia para neoplasias localizadas próximas às regiões pulmonares, as pacientes com câncer de mama formam um grupo no qual há grande sobrevida e, portanto, maiores chances de se realizar um estudo em longo prazo. Além disso, diferentemente dos pacientes com câncer de pulmão, elas não apresentam acometimento pulmonar por uma doença de base. Algumas pacientes tiveram que ser excluídas do estudo pois, de acordo com alguns autores, a idade avançada (LEBLANC; RUFF; MILIC-EMILI, 1970; GAGLIARDI et al., 2000), a obesidade (RUBINSTEIN et al., 1990), a realização de exercícios regulares (DIAS et al., 2000), a mastectomia (CUDKOWICZ; CUNNINGHAM; HALDANE, 1969), o tabagismo e a presença de doenças respiratórias (GAGLIARDI et al., 2000) são fatores que poderiam contribuir para a alteração da função pulmonar.

Não se pode considerar como conclusivos os resultados de investigações

acerca da função pulmonar em pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama. Lund et al. (LUND et al., 1991) avaliaram 25 pacientes com câncer de mama após 3 meses da radioterapia e observaram diminuição significativa nos volumes pulmonares nesse período. Lind et al. (LIND et al., 1998) estudaram 144 mulheres antes e após 5 meses da radioterapia para o câncer de mama e também demonstraram reduções significativas nos volumes pulmonares e difusão das mulheres irradiadas. Ooi et al. (OOI et al., 2001) por sua vez, avaliaram a função pulmonar de 30 pacientes com câncer de mama antes, 1, 3, 6 e 12 meses após o tratamento com radioterapia e concluíram que este tratamento está associado com reduções progressivas e irreversíveis de parâmetros da função pulmonar. Já Theuws et al. (THEUWS et al., 1999) estudaram a função pulmonar antes, 3 e 18 meses após a radioterapia e observaram diminuição dos valores após 3 meses e recuperação significativa, com retorno aos valores prévios à radiação, após 18 meses para todos os pacientes. No presente estudo, observamos que a função pulmonar das pacientes, mesmo após 18 meses da radioterapia, apresentou-se com valores reduzidos em relação aos valores correspondentes obtidos pelas voluntárias controle.

Os resultados do presente estudo mostraram valores de  $VEF_1$ , CV, CVF e CPT significativamente inferiores aos valores correspondentes obtidos pelas voluntárias controle. Esses dados corroboram aqueles observados por outros autores, em que os principais parâmetros encontrados reduzidos com a realização da radioterapia foram o  $VEF_1$  (LUND et al., 1991; LIND et al., 1998; OOI et al., 2001; HERNBERG et al., 2002; TOKATLI et al., 2005), a CV (LIND et al., 1998; TOKATLI et al., 2005), a CVF (LUND et al., 1991; OOI et al., 2001; HERNBERG et al., 2002; TOKATLI et al., 2005) e a CPT (OOI et al., 2001). A diminuição desses parâmetros



da função pulmonar é compatível com o esperado após a radiação, já que na determinação de distúrbios restritivos (como é o caso da fibrose pulmonar) é observada redução da CV(F), juntamente com a CPT.

A redução da CV (F) representa a melhor medida na avaliação de perda da função pulmonar após realização de radioterapia (LIND; WENBERG; GAGLIARDI, 2003). A CV e a CVF representam, respectivamente, o maior volume mobilizado entre as posições de plena inspiração a expiração completa sem e com relação ao tempo. Nos processos de fibrose pulmonar, as causas que reduzem a CV geralmente coincidem com aquelas que reduzem a CVF, podendo ser afecções pulmonares e extrapulmonares. Com a radiação, ocorre uma indução no processo de diferenciação dos fibroblastos seguida de aumento da síntese de colágeno intersticial (RODEMANN; BAMBERG, 1995), espessamento da parede vascular e conseqüente diminuição da complacência. A complacência também pode encontrar-se alterada na presença de cicatriz aderente à parede torácica determinada pela cirurgia e radioterapia, porém, na maioria das vezes, a queda da complacência após a radiação é ocasionada por alterações pulmonares e não por afecções torácicas (SWEANY; MOSS; HADDY, 1959; SHRIVASTAVA; HANS; CONCANNON, 1974). Dessa forma, a redução da CV pode ser explicada por essa possível diminuição na complacência do parênquima na parte irradiada do pulmão (HOST; VALE, 1973; LUND et al., 1991; LIND et al., 1998; OOI et al., 2001), resultado compatível com os achados da tomografia computadorizada (LIND et al., 1999; LIND et al., 2001).

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada. A redução do VEF<sub>1</sub> pode ser explicada pela diminuição da CVF, já que se manteve proporcional a relação VEF<sub>1</sub>/CVF (LIND et al., 1998). Um menor valor encontrado para CPT nas

pacientes irradiadas em relação ao grupo controle também seria esperado, já que são necessários elementos como força muscular, complacência do parênquima pulmonar e complacência da parede torácica para determinação desse parâmetro, elementos esses que podem ser afetados após a radiação (LIND et al., 1998; OOI et al., 2001).

Além de redução de volumes pulmonares, nos processos de fibrose pulmonar são observados espessamentos da membrana alvéolo-capilar com prejuízo da difusibilidade, alterações suficientes para reduzir a medida da capacidade de difusão pulmonar avaliada pela respiração de monóxido de carbono. Entretanto, no presente estudo, não foi observada alteração significativa na difusão das pacientes irradiadas em relação a obtida pelo grupo controle. Vários autores encontraram redução na DLCO após curto prazo da realização de radioterapia (LIND et al., 1998; OOI et al., 2001; HERNBERG et al., 2002; TOKATLI et al., 2005). Os poucos estudos que avaliaram os efeitos tardios da radioterapia em pacientes com câncer de mama demonstraram que a redução na difusão pulmonar persiste em longo prazo (THEUWS et al., 1999; JAEN et al., 2006). Entretanto, diferentemente do nosso estudo, esses autores não excluíram pacientes tabagistas, o que poderia influenciar nesses achados. Dessa forma, se alterações na difusão em longo prazo existem, estas foram de pequena monta e, portanto, insuficientes para modificar significativamente a DLCO em nosso estudo.

Apesar de os valores da função pulmonar das pacientes irradiadas apresentarem-se significativamente inferiores em relação aos valores correspondentes obtidos pelas voluntárias controle, eles não são considerados clinicamente significantes, já que os valores de fluxo apresentaram-se acima de 70% do valor predito e os de volume acima de 80% do predito, sendo considerados,

portanto, dentro dos valores de predição para normalidade (CLAUSEN, 1982; MILLER; SCACCI; GAST, 1987; WANGER, 1996). Da mesma forma, outros estudos que observaram redução nos parâmetros da função pulmonar após radioterapia, demonstraram que, apesar de diminuídos, eles também permaneceram dentro dos valores de referência (LIND et al., 1998; OOI et al., 2001; HERNBERG et al., 2002; TOKATLI et al., 2005). Entretanto, devemos considerar que, no presente estudo, foram excluídas pacientes que apresentaram algum comprometimento pulmonar prévio. Talvez, por esse fato, a diminuição dos parâmetros da função pulmonar encontrada nas pacientes irradiadas não foi considerada clinicamente significativa. Portanto, é prudente destacar que a diminuição dos parâmetros após radioterapia possa atingir níveis de significância clínica em pacientes que já apresentassem alguma doença pulmonar prévia à radiação (OOI et al., 2001). Dessa forma, em pacientes com função pulmonar previamente prejudicada, a distorção da arquitetura pulmonar pela fibrose pode culminar em anormalidades mais acentuadas com redução da tolerância ao exercício, dispnéia grave, cianose, cor pulmonale e falência respiratória (GROSS, 1977).

A maioria dos estudos avalia a função pulmonar antes e após a radioterapia, o que representa uma metodologia ideal para esse tipo de avaliação pois, desta forma, obtém-se um valor basal da função pulmonar das pacientes antes de serem irradiadas. O presente estudo não foi realizado de forma longitudinal, uma vez que esse tipo de investigação torna-se difícil quando se deseja realizar um estudo em longo prazo, pelo extensivo tempo de acompanhamento requerido. De forma alternativa, avaliamos a função pulmonar após 18 meses da radioterapia e utilizamos um grupo controle com características etárias e antropométricas semelhantes. Na aplicação prática da avaliação funcional pulmonar, os resultados obtidos pelas

pacientes foram comparados aos valores preditivos de normalidade e expressos como porcentagens destes. Os valores preditivos são derivados de equações de regressão baseadas em estudos de amostras mais ou menos amplas da população normal e, geralmente, levam em consideração três principais determinantes (altura, sexo e idade), mas podem, também, considerar fatores tais como origem étnica dos indivíduos e características geográficas que reconhecidamente influenciam a função pulmonar. Dessa forma, em nosso estudo, além de utilizar os valores de referência, utilizamos também um grupo controle com o objetivo de realizar uma comparação com o grupo mais semelhante possível, considerando aqueles fatores e, principalmente, às características etárias e antropométricas.

Apesar do aumento na utilização de várias modalidades combinadas no tratamento do câncer de mama, a influência de tratamentos adjuvantes, como quimioterapia e tamoxifeno, nas complicações pulmonares após radioterapia ainda é pouco estudada (LINGOS et al., 1991; KIMSEY et al., 1994). Não existem, na literatura, evidências claras dos efeitos tóxicos para o pulmão pela hormonioterapia (tamoxifeno) ou agentes quimioterápicos (JAEN et al., 2006) utilizados pelas pacientes no presente estudo. Por esse motivo, as alterações encontradas não poderiam ser atribuídas à esses tratamentos. As pacientes receberam combinações de ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil, que são menos comuns na indução de toxicidade pulmonar (MALIK et al., 1996; OOI et al., 2001; HOLLI et al., 2002). Não foram utilizadas altas doses de quimioterapia ou citotóxicos como a carmustina e ftorafur, fármacos que estão associados com aumento da toxicidade pulmonar (OOI et al., 2001).

O sintoma de dispnéia esteve presente em 6 pacientes (30%) do grupo que realizou radioterapia. Estes resultados corroboram aqueles observados por outros

autores que identificaram a presença desse sintoma em cerca de 15% (HOLLI et al., 2002) a 35% (LINGOS et al., 1991) das pacientes após realização da radioterapia. Aquelas que relataram caminhar no plano de forma mais devagar que pessoas da mesma idade, por motivo de falta de ar (dispnéia grau 2), apresentaram valores de CVF (em litros e em percentual do previsto), CV e VEF1 (em percentual do previsto) significativamente menores que as pacientes que não relataram dispnéia (dispnéia grau 0). Observamos, portanto, uma tendência desses parâmetros diminuir à medida que o grau de dispnéia aumenta. Resultados semelhantes foram encontrados por autores que aplicaram o mesmo tipo de escala relacionando-a com volumes pulmonares de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (PAPIRIS et al., 2005) e pacientes com sarcoidose (BAYDUR et al., 2001). Por outro lado, é importante considerar a possibilidade das pacientes terem relatado esse sintoma sem coexistência de alteração pulmonar, já que a dispnéia é um sintoma subjetivo que pode ser gerado por outros fatores tais como psicológicos, sociais e ambientais (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1999). Dessa forma, podemos dizer que é provável que as alterações funcionais observadas possam estar associadas à presença de dispnéia, uma vez que a existência de um possível processo de fibrose por radiação seguido de diminuição da complacência e dos volumes pulmonares, culmina em conseqüente aumento do trabalho respiratório (RENZI; MILIC-EMILI; GRASSINO, 1982). Contudo, pela amostra relativamente pequena de pacientes com esse sintoma, mais estudos são necessários para esclarecer essa relação.

**CONCLUSÕES**

## 6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos podemos concluir:

- 1) Mulheres que realizaram radioterapia por câncer de mama apresentaram, após 18 meses, volumes pulmonares inferiores àqueles obtidos em mulheres saudáveis, porém, ainda dentro do intervalo dos valores de referência aceitáveis para caracterização de normalidade.
- 2) A queixa de dispnéia esteve presente em 30% das pacientes submetidas a radioterapia e correlacionada com alterações nos volumes pulmonares.
- 3) A detecção de alterações da função pulmonar em fases tardias de pacientes submetidas à radioterapia reforça a necessidade de seguimento longitudinal prolongado pré e pós-procedimento.

## **REFERÊNCIAS**



## 7 REFERÊNCIAS

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, p. 646-664, 2000.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique--1995 update. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 152, p. 2185-2198, 1995a.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of Spirometry, 1994 Update. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 152, p. 1107-1136, 1995b.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement.. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, p. 321-340, 1999.

BARROS, A. C. S. D.; BARBOSA, E. M.; GEBRIM, L. H. Projeto Diretrizes - Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama 2001.

BAYDUR, A.; ALSALEK, M.; LOUIE, S. G.; SHARMA, O. P. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. **Chest**, v. 120, p. 102-108, 2001.

BELL, J.; MCGIVERN, D.; BULLIMORE, J.; HILL, J.; DAVIES, E. R.; GODDARD, P. Diagnostic imaging of post-irradiation changes in the chest. **Clin Radiol**, v. 39, p. 109-119, 1988.

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**, v. 97, p. 97-102, 1990.

BRENNER, H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. **Lancet**, v. 360, p. 1131-1135, 2002.

BRISMAR, B.; LJUNGDAHL, I. Postoperative lymphoedema after treatment of breast cancer. **Acta Chir Scand**, v. 149, p. 687-689, 1983.

CHOI, Y. W.; MUNDEN, R. F.; ERASMUS, J. J.; PARK, K. J.; CHUNG, W. K.; JEON, S. C.; PARK, C. K. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. **Radiographics**, v. 24, p. 985-997; discussion 998, 2004.

CLAUSEN, J. L. **Prediction of normal values in: Pulmonary function testing: guidelines and controversies**. New York: Grune and Stratton, 1982.

COGGLE, J. E.; LAMBERT, B. E.; MOORES, S. R. Radiation effects in the lung. **Environ Health Perspect**, v. 70, p. 261-291, 1986.

COLES, C. E.; MOODY, A. M.; WILSON, C. B.; BURNET, N. G. Reduction of radiotherapy-induced late complications in early breast cancer: the role of intensity-modulated radiation therapy and partial breast irradiation. Part I--normal tissue complications. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**, v. 17, p. 16-24, 2005.

COTLAR, A. M.; DUBOSE, J. J.; ROSE, D. M. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. **Curr Surg**, v. 60, p. 329-337, 2003.

CRAPO, R. O.; MORRIS, A. H. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. **Am Rev Respir Dis**, v. 123, p. 185-189, 1981.

CRAPO, R. O.; MORRIS, A. H.; GARDNER, R. M. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. **Am Rev Respir Dis**, v. 123, p. 659-664, 1981.

CUDKOWICZ, L.; CUNNINGHAM, M.; HALDANE, E. V. Effects of mediastinal irradiation upon respiratory function following mastectomy for carcinoma of breast. **Thorax**, v. 24, p. 359-367, 1969.

CURLEY, F. J. **Dyspnea In: Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract**. Irwin, CurleyGrossman. Futura Publishing, 1997.

CUZICK, J.; STEWART, H.; RUTQVIST, L.; HOUGHTON, J.; EDWARDS, R.; REDMOND, C.; PETO, R.; BAUM, M.; FISHER, B.; HOST, H.; ET AL. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. **J Clin Oncol**, v. 12, p. 447-453, 1994.

DAVIS, S. D.; YANKELEVITZ, D. F.; HENSCHKE, C. I. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. **AJR Am J Roentgenol**, v. 159, p. 1157-1164, 1992.

DIAS, R. M.; R., C. P.; SIQUEIRA, H. R.; RUFINO, R. **Testes de função Respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2000.

EAKER, S.; DICKMAN, P. W.; HELLSTROM, V.; ZACK, M. M.; AHLGREN, J.; HOLMBERG, L. Regional differences in breast cancer survival despite common guidelines. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14, p. 2914-2918, 2005.

ELTAYARA, L.; BECKLAKE, M. R.; VOLTA, C. A.; MILIC-EMILI, J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 154, p. 1726-1734, 1996.

ESCALANTE, C. P.; MARTIN, C. G.; ELTING, L. S.; CANTOR, S. B.; HARLE, T. S.; PRICE, K. J.; KISH, S. K.; MANZULLO, E. F.; RUBENSTEIN, E. B. Dyspnea in cancer patients. Etiology, resource utilization, and survival-implications in a managed care world. **Cancer**, v. 78, p. 1314-1319, 1996.

FIETS, W. E.; VAN HELVOIRT, R. P.; NORTIER, J. W.; VAN DER TWEEL, I.; STRUIKMANS, H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients. a prospective, comparative, non-randomised study. **Eur J Cancer**, v. 39, p. 1081-1088, 2003.

FISHER, B.; ANDERSON, S.; REDMOND, C. K.; WOLMARK, N.; WICKERHAM, D. L.; CRONIN, W. M. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **N Engl J Med**, v. 333, p. 1456-1461, 1995.

FISHER, B.; WOLMARK, N.; REDMOND, C.; DEUTSCH, M.; FISHER, E. R. Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. **Cancer**, v. 48, p. 1863-1872, 1981.

FISHMAN, A. P. **Pulmonary Diseases and Disorders**. 2. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1988.

FORREST, A. P.; STEWART, H. J.; EVERINGTON, D.; PRESCOTT, R. J.; MCARDLE, C. S.; HARNETT, A. N.; SMITH, D. C.; GEORGE, W. D. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. **Lancet**, v. 348, p. 708-713, 1996.

FORREST, A. P.; STEWART, H. J.; ROBERTS, M. M.; STEELE, R. J. Simple mastectomy and axillary node sampling (pectoral node biopsy) in the management of primary breast cancer. **Ann Surg**, v. 196, p. 371-378, 1982.

GAGLIARDI, G.; BJOHLE, J.; LAX, I.; OTTOLENGHI, A.; ERIKSSON, F.; LIEDBERG, A.; LIND, P.; RUTQVIST, L. E. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 46, p. 373-381, 2000.

GROSS, N. J. Pulmonary effects of radiation therapy. **Ann Intern Med**, v. 86, p. 81-92, 1977.

GROSS, N. J. The pathogenesis of radiation-induced lung damage. **Lung**, v. 159, p. 115-125, 1981.

HALSTED, W. S. The results of radical operations for the cure of carcinoma of breast. **Ann Surg**, v. 46, p. 1-19, 1907.

HARDMAN, P. D.; TWEEDDALE, P. M.; KERR, G. R.; ANDERSON, E. D.; RODGER, A. The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer. **Radiother Oncol**, v. 30, p. 33-42, 1994.

HARRIS, S. Radiotherapy for early and advanced breast cancer. **Int J Clin Pract**, v. 55, p. 609-612, 2001.

HAYS, W. L. **Statistics**. 3. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1981.

HERNBERG, M.; VIRKKUNEN, P.; MAASILTA, P.; KEYRILAINEN, J.; BLOMQUIST, C.; BERGH, J.; WIKLUND, T. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 52, p. 128-136, 2002.

HOLLI, K.; PITKANEN, M.; JARVENPAA, R.; RAJALA, J.; LAHTELA, S.; HYODYNMAA, S.; OJALA, A. Early skin and lung reactions in breast cancer patients after radiotherapy: prospective study. **Radiother Oncol**, v. 64, p. 163-169, 2002.

HOST, H.; VALE, J. R. Lung function after mantle field irradiation in Hodgkin's disease. **Cancer**, v. 32, p. 328-332, 1973.

HUANG, E. Y.; WANG, C. J.; CHEN, H. C.; SUN, L. M.; FANG, F. M.; YEH, S. A.; HSU, H. C.; HSIUNG, C. Y.; WU, J. M. Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors. **Radiother Oncol**, v. 57, p. 91-96, 2000.

JAEN, J.; VAZQUEZ, G.; ALONSO, E.; LEON, A.; GUERRERO, R.; ALMANSA, J. F. Changes in pulmonary function after incidental lung irradiation for breast cancer: A prospective study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 65, p. 1381-1388, 2006.

JEMAL, A.; MURRAY, T.; WARD, E.; SAMUELS, A.; TIWARI, R. C.; GHAFOR, A.; FEUER, E. J.; THUN, M. J. Cancer statistics, 2005. **CA Cancer J Clin**, v. 55, p. 10-30, 2005.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; MURRAY, T.; XU, J.; SMIGAL, C.; THUN, M. J. Cancer statistics, 2006. **CA Cancer J Clin**, v. 56, p. 106-130, 2006.

KAUFMAN, J.; GUNN, W.; HARTZ, A. J.; FISCHER, M.; HOFFMAN, R. G.; SCHLUETER, D. P.; KOMANDURI, A. The pathophysiologic and roentgenologic effects of chest irradiation in breast carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 12, p. 887-893, 1986.

KIMSEY, F. C.; MENDENHALL, N. P.; EWALD, L. M.; COONS, T. S.; LAYON, A. J. Is radiation treatment volume a predictor for acute or late effect on pulmonary function? A prospective study of patients treated with breast-conserving surgery and postoperative irradiation. **Cancer**, v. 73, p. 2549-2555, 1994.

KNUDSON, R. J.; SLATIN, R. C.; LEBOWITZ, M. D.; BURROWS, B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. **Am Rev Respir Dis**, v. 113, p. 587-600, 1976.

KOC, M.; POLAT, P.; SUMA, S. Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. **Radiother Oncol**, v. 64, p. 171-175, 2002.

LEBLANC, P.; RUFF, F.; MILIC-EMILI, J. Effects of age and body position on "airway closure" in man. **J Appl Physiol**, v. 28, p. 448-451, 1970.

LEE, J. S.; IM, J. G.; AHN, J. M.; KIM, Y. M.; HAN, M. C. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. **Radiology**, v. 184, p. 451-454, 1992.

LILJEGREN, G.; HOLMBERG, L.; ADAMI, H. O.; WESTMAN, G.; GRAFFMAN, S.; BERGH, J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. **J Natl Cancer Inst**, v. 86, p. 717-722, 1994.

LIND, P. A.; ROSFORS, S.; WENNBERG, B.; GLAS, U.; BEVEGARD, S.; FORNANDER, T. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. **Radiother Oncol**, v. 49, p. 245-254, 1998.

LIND, P. A.; SVANE, G.; GAGLIARDI, G.; SVENSSON, C. Abnormalities by pulmonary regions studied with computer tomography following local or local-regional radiotherapy for breast cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 43, p. 489-496, 1999.

LIND, P. A.; WENNBERG, B.; GAGLIARDI, G. Pulmonary radiological - physiological and clinical side-effects after adjuvant radiotherapy in breast cancer. **Proc Am Soc Clin Oncol**, v., p. 22-31, 2003.

LIND, P. A.; WENNBERG, B.; GAGLIARDI, G.; FORNANDER, T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. **Breast Cancer Res Treat**, v. 68, p. 199-210, 2001.

LINGOS, T. I.; RECHT, A.; VICINI, F.; ABNER, A.; SILVER, B.; HARRIS, J. R. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 21, p. 355-360, 1991.

LUND, M. B.; MYHRE, K. I.; MELSOM, H.; JOHANSEN, B. The effect on pulmonary function of tangential field technique in radiotherapy for carcinoma of the breast. **Br J Radiol**, v. 64, p. 520-523, 1991.

MADDEN, J. L. Modified radical mastectomy. **Surg Gynecol Obstet**, v. 121, p. 1221-1230, 1965.

MADDEN, J. L.; KANDALAFT, S.; BOURQUE, R. A. Modified radical mastectomy. **Ann Surg**, v. 175, p. 624-634, 1972.

MAH, K.; POON, P. Y.; VAN DYK, J.; KEANE, T.; MAJESKY, I. F.; RIDEOUT, D. F. Assessment of acute radiation-induced pulmonary changes using computed tomography. **J Comput Assist Tomogr**, v. 10, p. 736-743, 1986.

MAHLER, D. A.; FARYNIARZ, K.; TOMLINSON, D.; COLICE, G. L.; ROBINS, A. G.; OLMSTEAD, E. M.; O'CONNOR, G. T. Impact of dyspnea and physiologic function on general health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**, v. 102, p. 395-401, 1992.

MAHLER, D. A.; WEINBERG, D. H.; WELLS, C. K.; FEINSTEIN, A. R. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. **Chest**, v. 85, p. 751-758, 1984.

MAHLER, D. A.; WELLS, C. K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. **Chest**, v. 93, p. 580-586, 1988.

MALIK, S. W.; MYERS, J. L.; DEREMEE, R. A.; SPECKS, U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 154, p. 1851-1856, 1996.

MARKS, L. B. The pulmonary effects of thoracic irradiation. **Oncology (Williston Park)**, v. 8, p. 89-106; discussion 100, 103-104, 1994.

MARTINEZ, J. A. B.; STRACCIA, L.; SOBRANI, E.; SILVA, G. A.; VIANNA, E. O.; FILHO, J. T. Dyspnea scales in the assessment of illiterate patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Med Sci**, v. 320, p. 240-243, 2000.

MARTINEZ, J. A. B.; PADUA, A. I.; TERRA FILHO, J. Dispneia. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 37, p. 199-207, 2004.

MARTINEZ, T. Y.; PEREIRA, C. A.; DOS SANTOS, M. L.; CICONELLI, R. M.; GUIMARAES, S. M.; MARTINEZ, J. A. B. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Chest**, v. 117, p. 1627-1632, 2000.

MCDONALD, S.; RUBIN, P.; PHILLIPS, T. L.; MARKS, L. B. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 31, p. 1187-1203, 1995.

MENEELY, G. R.; KALTREIDER, N. L. The Volume of the Lung Determined by Helium Dilution. Description of the Method and Comparison with Other Procedures. **J Clin Invest**, v. 28, p. 129-139, 1949.

MILLER, W. F.; SCACCI, R.; GAST, L. R. **Normal values in: Laboratory evaluation of pulmonary function.** Philadelphia: Lippincott, 1987.

MORRIS, J. F.; KOSKI, A.; BREESE, J. D. Normal values and evaluation of forced end-expiratory flow. **Am Rev Respir Dis**, v. 111, p. 755-762, 1975.

MORRIS, J. F.; KOSKI, A.; JOHNSON, L. C. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. **Am Rev Respir Dis**, v. 103, p. 57-67, 1971.

OOI, G. C.; KWONG, D. L.; HO, J. C.; LOCK, D. T.; CHAN, F. L.; LAM, W. K.; NGAN, H.; AU, G.; TSANG, K. W. Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 50, p. 411-419, 2001.

PAPIRIS, S. A.; DANIIL, Z. D.; MALAGARI, K.; KAPOTSIS, G. E.; SOTIROPOULOU, C.; MILIC-EMILI, J.; ROUSSOS, C. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. **Respir Med**, v. 99, p. 755-761, 2005.

PATEY, D. H.; DYSON, W. H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. **Br J Cancer**, v. 2, p. 7-13, 1948.

QUANJER, P. H. Standardized lung function testing. **Bull Eur Physiopathol Respir**, v. 19, p. 1-27, 1983.

QUANJER, P. H.; TAMMELING, G. J.; COTES, J. E.; PEDERSEN, O. F.; PESLIN, R.; YERNAULT, J. C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. **Eur Respir J Suppl**, v. 16, p. 5-40, 1993.

RENZI, G.; MILIC-EMILI, J.; GRASSINO, A. E. The pattern of breathing in diffuse lung fibrosis. **Bull Eur Physiopathol Respir**, v. 18, p. 461-472, 1982.

REUBEN, D. B.; MOR, V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. **Chest**, v. 89, p. 234-236, 1986.

RODEMANN, H. P.; BAMBERG, M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. **Radiother Oncol**, v. 35, p. 83-90, 1995.



RUBIN, A. S.; PEREIRA, C. A. C.; NEDER, J. A.; FITERMAN, J.; PIZZICHINI, M. M. M. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Pneumol.**, v. 28, p. 22, 2002.

RUBIN, P.; SHAPIRO, D. L.; FINKLESTEIN, J. N.; PENNEY, D. P. The early release of surfactant following lung irradiation of alveolar type II cells. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 6, p. 75-77, 1980.

RUBINSTEIN, I.; ZAMEL, N.; DUBARRY, L.; HOFFSTEIN, V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. **Ann Intern Med**, v. 112, p. 828-832, 1990.

RUTQVIST, L. E.; ROSE, C.; CAVALLIN-STAHN, E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. **Acta Oncol**, v. 42, p. 532-545, 2003.

SALVAJOLI, J. V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S. L. **Radioterapia em Oncologia**. São Paulo: Medsi, 1999.

SAUER, R. Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery for breast cancer. Pro. **Eur J Cancer**, v. 36, p. 1073-1078, 2000.

SCHRATTER-SEHN, A. U.; SCHURAWITZKI, H.; ZACH, M.; SCHRATTER, M. High-resolution computed tomography of the lungs in irradiated breast cancer patients. **Radiother Oncol**, v. 27, p. 198-202, 1993.

SCHWARTZ, D. A.; VAN FOSSEN, D. S.; DAVIS, C. S.; HELMERS, R. A.; DAYTON, C. S.; BURMEISTER, L. F.; HUNNINGHAKE, G. W. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 149, p. 444-449, 1994.

SHRIVASTAVA, P. N.; HANS, L.; CONCANNON, J. P. Changes in pulmonary compliance and production of fibrosis in x-irradiated lungs of rats. **Radiology**, v. 112, p. 439-440, 1974.

SORENSEN, J. B.; MORRIS, A. H.; CRAPO, R. O.; GARDNER, R. M. Selection of the best spirometric values for interpretation. **Am Rev Respir Dis**, v. 122, p. 802-805, 1980.

SWEANY, S. K.; MOSS, W. T.; HADDY, F. J. The effects of chest irradiation of pulmonary function. **J Clin Invest**, v. 38, p. 587-593, 1959.

THEUWS, J. C.; MULLER, S. H.; SEPPENWOOLDE, Y.; KWA, S. L.; BOERSMA, L. J.; HART, G. A.; BAAS, P.; LEBESQUE, J. V. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. **J Clin Oncol**, v. 17, p. 3091-3100, 1999.

THEUWS, J. C.; SEPPENWOOLDE, Y.; KWA, S. L.; BOERSMA, L. J.; DAMEN, E. M.; BAAS, P.; MULLER, S. H.; LEBESQUE, J. V. Changes in local pulmonary injury up to 48 months after irradiation for lymphoma and breast cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 47, p. 1201-1208, 2000.

TOKATLI, F.; KAYA, M.; KOCAK, Z.; TURE, M.; MERT, S.; UNLU, E.; ALKAYA, F.; CAKIR, B. Sequential pulmonary effects of radiotherapy detected by functional and radiological end points in women with breast cancer. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**, v. 17, p. 39-46, 2005.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso Serviço de biblioteca e documentação PCARP/USP. Ribeirão Preto 2004.

VAN DE STEENE, J.; VINH-HUNG, V.; CUTULI, B.; STORME, G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. **Radiother Oncol**, v. 72, p. 35-43, 2004.

VERGARA, J. A.; RAYMOND, U.; THET, L. A. Changes in lung morphology and cell number in radiation pneumonitis and fibrosis: a quantitative ultrastructural study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 13, p. 723-732, 1987.

VERONESI, U.; LUINI, A.; GALIMBERTI, V.; ZURRIDA, S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. **World J Surg**, v. 18, p. 70-75, 1994.

WALLGREN, A. Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery for breast cancer. **Contra. Eur J Cancer**, v. 36, p. 1078-1082, 2000.

WANGER, J. **Pulmonary Function Testing: A Practical Approach**. Lippincott Williams & Wilkins, 1996.

WENNBERG, B.; GAGLIARDI, G.; SUNDBOM, L.; SVANE, G.; LIND, P. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 52, p. 1196-1206, 2002.

YEOH, E. K.; DENHAM, J. W.; DAVIES, S. A.; SPITTLE, M. F. Primary breast cancer. Complications of axillary management. **Acta Radiol Oncol**, v. 25, p. 105-108, 1986.

YU, T. K.; WHITMAN, G. J.; THAMES, H. D.; BUZDAR, A. U.; STROM, E. A.; PERKINS, G. H.; SCHECHTER, N. R.; MCNEESE, M. D.; KAU, S. W.; THOMAS, E. S.; HORTOBAGYI, G. N.; BUCHHOLZ, T. A. Clinically relevant pneumonitis after sequential paclitaxel-based chemotherapy and radiotherapy in breast cancer patients. **J Natl Cancer Inst**, v. 96, p. 1676-1681, 2004.

**APÊNDICES**

## APÊNDICES

### VALORES INDIVIDUAIS DA FUNÇÃO PULMONAR

**Apêndice A** - Resultados do exame espirográfico em pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama.

| Identificação | CPT (I)    |               | CRF (I)    |              | VR (I)      |               | CV (I)      |              |
|---------------|------------|---------------|------------|--------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
|               | Obser      | Prev(%)       | Obser      | Prev(%)      | Obser       | Prev(%)       | Obser       | Prev(%)      |
| <b>A</b>      | 4,4        | 94            | 2,4        | 92           | 2,2         | 130           | 2,2         | 73           |
| <b>B</b>      | 5,9        | 115           | 2,3        | 82           | 2,2         | 123           | 3,8         | 111          |
| <b>C</b>      | 4,9        | 116           | 2,6        | 115          | 2,3         | 158           | 2,6         | 94           |
| <b>D</b>      | 5,5        | 111           | 3,1        | 115          | 2,3         | 141           | 3,2         | 97           |
| <b>E</b>      | 5,4        | 117           | 3,1        | 125          | 2,7         | 178           | 2,7         | 87           |
| <b>F</b>      | 4,5        | 84            | 2,9        | 103          | 1,9         | 120           | 2,5         | 68           |
| <b>G</b>      | 5,1        | 104           | 2,8        | 104          | 2,0         | 119           | 3,1         | 96           |
| <b>H</b>      | 4,3        | 86            | 2,7        | 103          | 1,1         | 65            | 3,2         | 96           |
| <b>I</b>      | 4,3        | 84            | 1,8        | 71           | 1,1         | 78            | 3,3         | 86           |
| <b>J</b>      | 4,7        | 106           | 1,7        | 73           | 1,6         | 116           | 3,0         | 101          |
| <b>L</b>      | 5,0        | 105           | 2,1        | 79           | 1,8         | 103           | 3,2         | 107          |
| <b>M</b>      | 4,6        | 99            | 1,8        | 69           | 1,6         | 94            | 3,0         | 102          |
| <b>N</b>      | 5,3        | 114           | 2,8        | 111          | 2,0         | 123           | 3,3         | 109          |
| <b>O</b>      | 5,7        | 104           | 3,4        | 117          | 2,3         | 133           | 3,5         | 91           |
| <b>P</b>      | 5,7        | 109           | 3,3        | 122          | 2,0         | 125           | 3,6         | 102          |
| <b>Q</b>      | 6,4        | 134           | 3,6        | 139          | 2,9         | 174           | 3,5         | 113          |
| <b>R</b>      | 6,2        | 111           | 3,7        | 125          | 2,1         | 118           | 4,1         | 107          |
| <b>S</b>      | 4,9        | 103           | 2,4        | 95           | 2,0         | 123           | 2,9         | 93           |
| <b>T</b>      | 5,1        | 98            | 2,6        | 90           | 2,6         | 134           | 2,6         | 78           |
| <b>U</b>      | 3,1        | 74            | 1,3        | 54           | 1,1         | 68            | 2,1         | 78           |
| <b>Média</b>  | <b>5,0</b> | <b>103,40</b> | <b>2,6</b> | <b>99,20</b> | <b>1,97</b> | <b>121,15</b> | <b>3,07</b> | <b>94,45</b> |
| <b>DP</b>     | <b>0,8</b> | <b>14,03</b>  | <b>0,7</b> | <b>22,64</b> | <b>0,50</b> | <b>30,03</b>  | <b>0,52</b> | <b>12,89</b> |

**Apêndice B - Resultados do exame espirográfico em voluntárias controle.**

| Identificação | CPT (I)     |               | CRF (I)     |               | VR (I)      |               | CV (I)      |               |
|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
|               | Obser       | Prev(%)       | Obser       | Prev(%)       | Obser       | Prev(%)       | Obser       | Prev(%)       |
| <b>1</b>      | 4,7         | 96            | 2,2         | 82            | 2,2         | 124           | 2,6         | 82            |
| <b>2</b>      | 5,2         | 127           | 2,9         | 126           | 2,5         | 164           | 2,7         | 105           |
| <b>3</b>      | 4,6         | 111           | 2,2         | 96            | 2,2         | 147           | 2,5         | 91            |
| <b>4</b>      | 5,9         | 123           | 3,1         | 121           | 2,2         | 138           | 3,7         | 116           |
| <b>5</b>      | 5,4         | 114           | 3,0         | 116           | 1,8         | 112           | 3,7         | 114           |
| <b>6</b>      | 4,4         | 100           | 2,4         | 97            | 1,9         | 120           | 2,4         | 89            |
| <b>7</b>      | 6,0         | 108           | 2,5         | 86            | 1,5         | 92            | 4,4         | 115           |
| <b>8</b>      | 3,8         | 104           | 1,7         | 85            | 1,2         | 96            | 2,6         | 108           |
| <b>9</b>      | 6,2         | 128           | 3,9         | 147           | 2,8         | 165           | 3,4         | 108           |
| <b>10</b>     | 4,8         | 134           | 2,5         | 131           | 1,9         | 169           | 2,9         | 117           |
| <b>11</b>     | 5,4         | 94            | 2,5         | 85            | 1,5         | 85            | 3,9         | 97            |
| <b>12</b>     | 4,3         | 102           | 2,1         | 89            | 1,4         | 92            | 2,9         | 108           |
| <b>13</b>     | 4,5         | 98            | 2,1         | 81            | 1,9         | 111           | 2,6         | 90            |
| <b>14</b>     | 4,4         | 113           | 2,5         | 120           | 1,4         | 109           | 3,0         | 114           |
| <b>15</b>     | 5,6         | 123           | 2,4         | 96            | 2,3         | 142           | 3,3         | 112           |
| <b>16</b>     | 4,8         | 99            | 2,6         | 97            | 1,9         | 107           | 2,9         | 94            |
| <b>17</b>     | 5,0         | 113           | 2,9         | 119           | 2,3         | 147           | 2,6         | 94            |
| <b>18</b>     | 5,5         | 120           | 2,4         | 100           | 1,5         | 104           | 3,9         | 127           |
| <b>19</b>     | 4,9         | 116           | 2,1         | 91            | 2,0         | 129           | 2,9         | 108           |
| <b>20</b>     | 6,0         | 105           | 2,5         | 85            | 1,7         | 104           | 4,3         | 106           |
| <b>Média</b>  | <b>5,06</b> | <b>111,40</b> | <b>2,52</b> | <b>102,50</b> | <b>1,89</b> | <b>122,85</b> | <b>3,17</b> | <b>104,75</b> |
| <b>DP</b>     | <b>0,66</b> | <b>11,71</b>  | <b>0,48</b> | <b>19,18</b>  | <b>0,41</b> | <b>26,03</b>  | <b>0,62</b> | <b>11,72</b>  |

**Apêndice C** - Parâmetros obtidos da capacidade vital forçada em pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama.

| Identificação | CVF (l)     |              | VEF <sub>1</sub> (l) |               | FEF <sub>25-75%</sub> (l/s) |              | VEF <sub>1</sub> / CVF (l/s) |               |
|---------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|-----------------------------|--------------|------------------------------|---------------|
|               | Obser       | Prev(%)      | Obser                | Prev(%)       | Obser                       | Prev(%)      | Obser                        | Prev(%)       |
| <b>A</b>      | 2,3         | 78           | 1,9                  | 86            | 2,1                         | 83           | 82                           | 110           |
| <b>B</b>      | 3,6         | 107          | 2,8                  | 110           | 2,4                         | 82           | 78                           | 102           |
| <b>C</b>      | 2,7         | 100          | 2,1                  | 104           | 1,8                         | 71           | 77                           | 104           |
| <b>D</b>      | 3,3         | 98           | 2,9                  | 111           | 4,1                         | 137          | 88                           | 114           |
| <b>E</b>      | 2,7         | 87           | 2,3                  | 98            | 3,3                         | 119          | 86                           | 113           |
| <b>F</b>      | 2,5         | 68           | 2,2                  | 76            | 3,9                         | 116          | 89                           | 113           |
| <b>G</b>      | 3,1         | 96           | 2,2                  | 91            | 1,6                         | 55           | 71                           | 94            |
| <b>H</b>      | 3,2         | 96           | 2,5                  | 99            | 2,6                         | 85           | 79                           | 103           |
| <b>I</b>      | 3,4         | 90           | 3,0                  | 98            | 4,0                         | 111          | 87                           | 108           |
| <b>J</b>      | 3,1         | 103          | 2,5                  | 108           | 2,6                         | 92           | 81                           | 105           |
| <b>L</b>      | 3,4         | 111          | 2,8                  | 122           | 3,0                         | 113          | 81                           | 110           |
| <b>M</b>      | 3,0         | 102          | 2,1                  | 95            | 2,7                         | 104          | 88                           | 118           |
| <b>N</b>      | 3,2         | 107          | 2,5                  | 110           | 2,3                         | 85           | 78                           | 104           |
| <b>O</b>      | 3,6         | 95           | 3,2                  | 108           | 4,2                         | 124          | 90                           | 114           |
| <b>P</b>      | 3,7         | 105          | 3,4                  | 123           | 4,7                         | 147          | 91                           | 117           |
| <b>Q</b>      | 3,6         | 114          | 2,7                  | 113           | 2,1                         | 74           | 75                           | 99            |
| <b>R</b>      | 4,1         | 107          | 3,4                  | 115           | 3,5                         | 103          | 84                           | 108           |
| <b>S</b>      | 3,0         | 96           | 2,5                  | 104           | 2,9                         | 102          | 83                           | 109           |
| <b>T</b>      | 2,4         | 73           | 1,9                  | 77            | 1,8                         | 67           | 79                           | 106           |
| <b>U</b>      | 2,2         | 82           | 1,8                  | 94            | 2,2                         | 91           | 84                           | 115           |
| <b>Média</b>  | <b>3,11</b> | <b>95,75</b> | <b>2,54</b>          | <b>102,10</b> | <b>2,89</b>                 | <b>98,05</b> | <b>82,55</b>                 | <b>108,30</b> |
| <b>DP</b>     | <b>0,52</b> | <b>12,67</b> | <b>0,49</b>          | <b>13,08</b>  | <b>0,92</b>                 | <b>23,90</b> | <b>5,41</b>                  | <b>6,25</b>   |

**Apêndice D - Parâmetros obtidos da capacidade vital forçada em voluntárias controle.**

| Identificação | CVF (l)     |               | VEF1 (l)    |               | FEF <sub>25-75%</sub> (l/s) |               | VEF <sub>1</sub> / CVF (l/s) |               |
|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-----------------------------|---------------|------------------------------|---------------|
|               | Obser       | Prev(%)       | Obser       | Prev(%)       | Obser                       | Prev(%)       | Obser                        | Prev(%)       |
| <b>1</b>      | 2,6         | 82            | 2,15        | 91,00         | 2,3                         | 85            | 84                           | 112           |
| <b>2</b>      | 2,8         | 107           | 2,23        | 118,00        | 2,3                         | 100           | 81                           | 111           |
| <b>3</b>      | 2,5         | 91            | 2,05        | 102,00        | 2,5                         | 101           | 83                           | 112           |
| <b>4</b>      | 3,7         | 116           | 3,03        | 122,00        | 3,1                         | 105           | 81                           | 106           |
| <b>5</b>      | 3,8         | 119           | 3,06        | 125,00        | 2,9                         | 101           | 80                           | 105           |
| <b>6</b>      | 2,6         | 93            | 1,80        | 90,00         | 1,2                         | 50            | 70                           | 95            |
| <b>7</b>      | 4,4         | 115           | 3,48        | 115,00        | 3,1                         | 88            | 79                           | 100           |
| <b>8</b>      | 2,6         | 108           | 2,12        | 117,00        | 2,3                         | 95            | 81                           | 108           |
| <b>9</b>      | 3,4         | 108           | 2,54        | 106,00        | 2,0                         | 70            | 74                           | 99            |
| <b>10</b>     | 2,9         | 117           | 2,49        | 133,00        | 3,1                         | 113           | 86                           | 113           |
| <b>11</b>     | 4,0         | 100           | 3,39        | 107,00        | 3,9                         | 108           | 85                           | 107           |
| <b>12</b>     | 2,9         | 108           | 2,31        | 119,00        | 3,5                         | 145           | 80                           | 110           |
| <b>13</b>     | 2,7         | 94            | 2,23        | 105,00        | 2,2                         | 88            | 82                           | 112           |
| <b>14</b>     | 3,0         | 114           | 2,66        | 132,00        | 3,5                         | 135           | 88                           | 116           |
| <b>15</b>     | 3,3         | 112           | 2,52        | 116,00        | 2,2                         | 85            | 77                           | 104           |
| <b>16</b>     | 2,9         | 94            | 2,37        | 102,00        | 2,4                         | 90            | 81                           | 109           |
| <b>17</b>     | 2,8         | 99            | 2,13        | 103,00        | 1,9                         | 74            | 77                           | 104           |
| <b>18</b>     | 3,9         | 127           | 3,22        | 136,00        | 3,4                         | 119           | 82                           | 107           |
| <b>19</b>     | 2,9         | 106           | 2,49        | 124,00        | 3,7                         | 152           | 87                           | 117           |
| <b>20</b>     | 4,3         | 105           | 3,69        | 113,00        | 4,1                         | 108           | 86                           | 107           |
| <b>Média</b>  | <b>3,20</b> | <b>105,75</b> | <b>2,60</b> | <b>113,80</b> | <b>2,77</b>                 | <b>100,60</b> | <b>81,20</b>                 | <b>107,70</b> |
| <b>DP</b>     | <b>0,62</b> | <b>11,16</b>  | <b>0,53</b> | <b>13,01</b>  | <b>0,76</b>                 | <b>24,68</b>  | <b>4,43</b>                  | <b>5,58</b>   |



**Apêndice E** - Resultados da capacidade de difusão pulmonar em pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama.

| Identificação | DLCO<br>(ml / min/ mmHg) |               | VA (l)      |              | D/VA        |               |
|---------------|--------------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|---------------|
|               | Obser                    | Prev(%)       | Obser       | Prev(%)      | Obser       | Prev(%)       |
| <b>A</b>      | 27,9                     | 149           | 4,4         | 95           | 6,3         | 158           |
| <b>B</b>      | 24,7                     | 122           | 5,4         | 104          | 4,6         | 117           |
| <b>C</b>      | 27,0                     | 148           | 4,8         | 115          | 5,7         | 129           |
| <b>D</b>      | 27,7                     | 135           | 5,0         | 101          | 5,6         | 134           |
| <b>E</b>      | 21,5                     | 110           | 4,4         | 96           | 4,9         | 115           |
| <b>F</b>      | 24,4                     | 111           | 4,4         | 83           | 5,5         | 134           |
| <b>G</b>      | 18,1                     | 91            | 3,9         | 81           | 4,6         | 113           |
| <b>H</b>      | 19,4                     | 95            | 4,4         | 89           | 4,4         | 106           |
| <b>I</b>      | 23,1                     | 101           | 4,3         | 85           | 5,3         | 120           |
| <b>J</b>      | 19,1                     | 97            | 4,4         | 99           | 4,4         | 99            |
| <b>L</b>      | 19,9                     | 105           | 4,9         | 102          | 4,1         | 103           |
| <b>M</b>      | 17,3                     | 92            | 3,3         | 71           | 5,2         | 129           |
| <b>N</b>      | 20,5                     | 107           | 4,4         | 95           | 4,6         | 112           |
| <b>O</b>      | 23,5                     | 106           | 3,9         | 70           | 6,1         | 151           |
| <b>P</b>      | 25,3                     | 119           | 5,5         | 106          | 4,6         | 113           |
| <b>Q</b>      | 26,2                     | 134           | 5,4         | 113          | 4,9         | 119           |
| <b>R</b>      | 30,3                     | 137           | 5,8         | 104          | 5,2         | 132           |
| <b>S</b>      | 23,5                     | 119           | 5,3         | 111          | 4,5         | 107           |
| <b>T</b>      | 22,7                     | 116           | 5,3         | 102          | 4,3         | 113           |
| <b>U</b>      | 16,9                     | 95            | 3,0         | 72           | 5,6         | 132           |
| <b>Média</b>  | <b>22,96</b>             | <b>114,45</b> | <b>4,61</b> | <b>94,68</b> | <b>5,01</b> | <b>121,80</b> |
| <b>DP</b>     | <b>3,81</b>              | <b>18,18</b>  | <b>0,73</b> | <b>13,82</b> | <b>0,63</b> | <b>15,43</b>  |

**Apêndice F** - Resultados da capacidade de difusão pulmonar avaliada pelo método da respiração única do monóxido de carbono em voluntárias controle.

| Identificação | DLCO<br>(ml / min/ mmHg) |               | VA (l)      |              | D/VA        |               |
|---------------|--------------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|---------------|
|               | Obser                    | Prev(%)       | Obser       | Prev(%)      | Obser       | Prev(%)       |
| <b>1</b>      | 20,0                     | 103           | 3,9         | 79           | 5,16        | 130           |
| <b>2</b>      | 22,1                     | 125           | 4,4         | 106          | 5,08        | 118           |
| <b>3</b>      | 21,3                     | 116           | 3,6         | 86           | 5,96        | 136           |
| <b>4</b>      | 24,3                     | 121           | 5,3         | 110          | 4,60        | 110           |
| <b>5</b>      | 20,5                     | 103           | 3,9         | 82           | 5,23        | 125           |
| <b>6</b>      | 23,1                     | 127           | 4,1         | 95           | 5,60        | 134           |
| <b>7</b>      | 22,6                     | 101           | 5,7         | 104          | 3,95        | 97            |
| <b>8</b>      | 20,0                     | 113           | 4,0         | 110          | 4,95        | 102           |
| <b>9</b>      | 17,6                     | 90            | 4,8         | 99           | 3,66        | 90            |
| <b>10</b>     | 18,9                     | 98            | 4,3         | 102          | 4,35        | 96            |
| <b>11</b>     | 27,3                     | 119           | 5,0         | 87           | 5,52        | 138           |
| <b>12</b>     | 23,7                     | 132           | 4,2         | 99           | 5,71        | 133           |
| <b>13</b>     | 23,9                     | 129           | 4,8         | 105          | 4,97        | 123           |
| <b>14</b>     | 25,0                     | 135           | 4,1         | 106          | 6,07        | 127           |
| <b>15</b>     | 18,1                     | 97            | 4,1         | 90           | 4,40        | 107           |
| <b>16</b>     | 20,5                     | 106           | 4,1         | 83           | 5,06        | 128           |
| <b>17</b>     | 24,4                     | 133           | 4,1         | 95           | 5,90        | 140           |
| <b>18</b>     | 22,6                     | 114           | 4,9         | 107          | 4,66        | 107           |
| <b>19</b>     | 24,9                     | 137           | 4,6         | 110          | 5,39        | 125           |
| <b>20</b>     | 28,7                     | 122           | 5,8         | 103          | 4,92        | 119           |
| <b>Média</b>  | <b>22,48</b>             | <b>116,05</b> | <b>4,48</b> | <b>97,90</b> | <b>5,06</b> | <b>119,25</b> |
| <b>DP</b>     | <b>2,93</b>              | <b>14,19</b>  | <b>0,61</b> | <b>10,15</b> | <b>0,66</b> | <b>15,18</b>  |

### VALORES INDIVIDUAIS DA DISPNEIA

**Apêndice G** - Resultados da avaliação da dispnéia em pacientes que realizaram radioterapia para o câncer de mama e voluntárias controle.

| RADIOTERAPIA  |          | CONTROLE      |          |
|---------------|----------|---------------|----------|
| Identificação | Dispneia | Identificação | Dispneia |
| A             | 2        | A             | 0        |
| B             | 0        | B             | 0        |
| C             | 0        | C             | 0        |
| D             | 0        | D             | 0        |
| E             | 1        | E             | 0        |
| F             | 1        | F             | 0        |
| G             | 1        | G             | 0        |
| H             | 0        | H             | 0        |
| I             | 0        | I             | 0        |
| J             | 0        | J             | 0        |
| L             | 0        | L             | 0        |
| M             | 0        | M             | 0        |
| N             | 0        | N             | 0        |
| O             | 0        | O             | 0        |
| P             | 1        | P             | 0        |
| Q             | 0        | Q             | 0        |
| R             | 0        | R             | 0        |
| S             | 0        | S             | 0        |
| T             | 2        | T             | 0        |
| U             | 0        | U             | 0        |

**ANEXOS**

## ANEXO A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Projeto de Pesquisa “Repercussões tardias da radioterapia sobre a função pulmonar em pacientes com câncer de mama” tem como objetivo avaliar as condições respiratórias da senhora juntamente com a de outras mulheres que também realizaram tratamento para câncer de mama. Este estudo torna-se necessário a fim de identificar a existência de alterações pulmonares, estimular os profissionais da saúde a intervir precocemente e oferecer melhor qualidade de vida às mulheres que realizarão tratamento para o câncer de mama.

Para realização do exame, será necessário que, sentada, puxe o ar ao máximo e, em seguida, sopra dentro de um aparelho, o que não lhe oferecerá risco algum. Durante todo o período de sua participação, estará devidamente acompanhada, terá esclarecimento de qualquer dúvida a respeito da pesquisa, bem como lhe será garantido o acesso aos resultados da avaliação, após a conclusão do trabalho.

Garantimos que o nome da senhora não será exposto em nenhuma apresentação, ou qualquer tipo de publicação, e que poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo algum ao seu tratamento. Este estudo não oferece recompensas financeiras e/ou indenizações para os pacientes participantes. Ressaltamos, ainda, que estamos à disposição para maiores esclarecimentos que desejar.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, abaixo assinada, declaro que concordo com as condições apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, de \_\_\_\_\_ de 2004.

\_\_\_\_\_  
Paciente

\_\_\_\_\_  
Liana B. Gomide  
(Tel. 3966-7578)

## ANEXO B

### APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE  
FONE: 602-1000 - FAX: (016) 633-1144


Ribeirão Preto, 31 de março de 2004

Ofício nº 815/2004  
CEP/SPC

**Prezada Senhora:**

O trabalho intitulado "**REPERCUSSÕES TARDIAS DA RADIOTERAPIA SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**", foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 176ª Reunião Ordinária realizada em 29/03/2004, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 2126/2004.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

  
**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa do HCPMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora  
**LIANA BARBARESCO GOMIDE**  
**PROF. DR. FRANCISCO JOSÉ CÂNDIDO DOS REIS (Orientador)**  
Depto. de Ginecologia e Obstetria  
Em mãos

**ANEXO C**  
**QUESTIONÁRIO RESPIRATÓRIO**

Nome: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

**I. HISTÓRIA OCUPACIONAL**      **Sim**      **Não**      **Tempo (nº anos)**

**A) Você exerceu algum trabalho em local empoeirado?**

1. Em minas?
2. Em pedreiras?
3. Em fundições?
4. Em fábricas de linho ou algodão?
5. Com asbestos?
6. Em fábrica de tijolos ou telhas?
7. Como demolidor?
8. Com manufatura de vidros ou cerâmicas?
9. Em outros trabalhos com poeira ou poluição?

Especificar: \_\_\_\_\_

**B) Você trabalhou com produtos químicos?**

1. Solventes?
2. Ácidos?
3. Chumbo?
4. Plásticos?

**II. TABAGISMO**

1. Você fuma/ fumou cigarro de papel?
2. Você fuma/ fumou cigarro de palha?
3. Você fuma/ fumou charuto?
4. Você fuma regularmente?
5. Você já fumou regularmente?

**III. DOENÇAS PRÉVIAS**

**Você tem ou teve algum dos seguintes problemas/ doenças pulmonares?**

1. Asma?
2. Enfisema?
3. Bronquite?
4. Tuberculose?
5. Alergia respiratória?
6. Infecção respiratória recente?
7. Insuficiência cardíaca congestiva?
8. Cardiopatia de algum tipo?

**IV. SINTOMAS****A. Tosse**

1. Você usualmente apresenta tosse de manhã?
2. Você usualmente tosse em outras horas durante o dia ou à noite?
3. Por quanto tempo você tem essa tosse? \_\_\_\_\_
4. Qual a frequência? \_\_\_\_\_
5. Você tosse por mais de 3 meses do ano?

**B. Secreção**

1. Você expele catarro , secreção ou muco na primeira hora da manhã?
2. Você expele catarro , secreção ou muco em outras horas do dia?
3. Você expele catarro , secreção ou muco por mais que 3 meses do ano?
4. Há quanto tempo você tem aumento na produção de catarro, secreção ou muco? \_\_\_\_\_



**C. Sibilos (chiadeira)**

1. Sua respiração apresenta algum som de sibilo (chiado)?
2. Você tem episódios de encurtamento da respiração com sibilos?
3. Você tem apresentado uma sensação de opressão (aperto) em seu peito?
4. Com que idade ocorreu o primeiro sibilo (chiado)? \_\_\_\_\_
5. Há quanto tempo você tem sibilo (chiado)?
6. Com que frequência seus sibilos (chiados) ocorrem? \_\_\_\_\_

**D. Hemoptise**

1. Você já teve tosse acompanhada com eliminação de sangue?
2. Quando ocorreu? \_\_\_\_\_

**E. Dispnéia**

1. Você tem falta de ar?
2. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

(Questionário modificado (FISHMAN, 1988))