

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

VERA REGINA SERPA SABARROS

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES EM TRATAMENTO PARA DOENÇAS MALIGNAS**

Dissertação de Mestrado
Orientador Sérgio Menna Barreto
Co-orientador Algemir Lunardi Brunetto

Porto Alegre

2004

Ao meu marido, Peter, pelo amor e apoio demonstrados no decorrer deste processo.

À nossa filha, Mariana, muito amada e esperada por todos.

AGRADECIMENTOS

Em especial, aos meus orientadores Dr. Sérgio Menna Barreto e Dr. Algemir Brunetto, por terem oportunizado o desenvolvimento deste projeto.

Ao Dr. Mário Wagner, pela análise dos dados e a disponibilidade demonstrada.

Aos pacientes que participaram desse estudo e aos seus familiares.

Aos técnicos da Unidade de Fisiologia Pulmonar, especialmente a Brigita, que sempre se mostrou disponível e eficiente.

A Cleonisse, secretária da Unidade de Fisiologia Pulmonar.

Às secretárias do ambulatório e do serviço de oncologia pediátrica.

Aos funcionários da secretaria da Pós-Graduação.

Aos colegas da Oncologia Pediátrica, pela colaboração e o carinho.

A Klévia, minha amiga, que me estimulou e ajudou sempre que possível.

A família e aos amigos que me incentivam sempre.

A todos aqueles que convivi durante esse período e que, de alguma maneira, ajudaram-me e estiveram presentes no desenvolvimento deste projeto.

Ao FIPE e ao ICI, pelo apoio financeiro.

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

CO	Monóxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
FIPE	Fundo de incentivo à pesquisa e eventos
ICI	Instituto do Cancer Infantil
MTX	Methotrexate
RT	Radioterapia
TMO	Transplante de medula óssea
VEF ₁	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VR	Volume residual

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

ATS	American thoracic society
BMT	Bone marrow transplantation
DLCO	carbon monoxide diffusing capacity
FEV1	Forced expiratory volume in one second (FEV1)
FVC	Forced vital capacity
PFTs	Pulmonary function tests
TBI	Total body irradiation
TLC	Total lung capacity

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 REVISÃO DA LITERATURA	09
2.1 ANORMALIDADES CLÍNICAS INDUZIDAS POR DROGAS ANTINEOPLÁSICAS	09
2.2 ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS NA DOENÇA PULMONAR INDUZIDA POR DROGAS.....	10
2.3 ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DA FIBROSE PULMONAR.....	10
2.4 PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR	10
2.4.1 Espirometria	11
2.4.2 Pletismografia.....	11
2.4.3 Interpretação da espirometria e da pletismografia.....	12
2.4.4 Difusão do monóxido de carbono (26,28,29)	13
2.5 CINTILOGRAFIA PULMONAR.....	15
2.6 DROGAS ASSOCIADAS À DOENÇA PULMONAR.....	15
2.6.1 Bleomicina	15
2.6.2 Ciclofosfamida.....	16
2.6.3 Methotrexate (MTX)	17
2.7 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO).....	18
2.8 RADIOTERAPIA.....	19
3 OBJETIVOS.....	20
3.1 OBJETIVO GERAL	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
REFERENCIAS.....	21
ARTIGO INGLÊS: PULMONARY FUNCTION IN CHILDREN IN TREATMENT FOR CANCER.....	27
ARTIGO PORTUGUÊS: ARTIGO PORTUGUÊS: FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES EM TRATAMENTO PARA CANCER.....	41
ANEXOS	57

1 INTRODUÇÃO

Com os modernos tratamentos, aproximadamente 70% das crianças e adolescentes com câncer podem ser curados. As modalidades terapêuticas ou agentes utilizados para aumentar a sobrevida dos pacientes com neoplasias malignas, embora altamente eficazes, estão frequentemente associados com um alto índice de toxicidades ou efeitos tardios (1-4).

As drogas antineoplásicas utilizadas no tratamento do câncer não têm uma ação seletiva sobre as células malignas, podendo acarretar danos a células e tecidos normais do indivíduo.

A toxicidade pulmonar é uma das complicações descritas em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico. Pode manifestar-se sob a forma de pneumonite intersticial aguda, pneumonite crônica ou fibrose pulmonar e edema pulmonar não cardiogênico. A pneumonite pode ser transitória ou evoluir para fibrose pulmonar (2-4). A bleomicina é a droga que está mais associada a dano pulmonar (5-8). Agentes como ciclofosfamida e methotrexate também têm sido associados ao risco de pneumonite e fibrose pulmonar (9-13).

Mais recentemente foram descritas anormalidades da função pulmonar em pacientes submetidos a doses mieloablativas de quimioterapia, associadas ou não a total body irradiation (TBI). As drogas mais comumente relacionadas com essa toxicidade são: bussulfan, melfalan, ciclofosfamida e BCNU (14-18).

Em adultos, a total body irradiation também tem sido relacionada com fatores de potencial toxicidade para o pulmão. A síndrome ocorre em 2 fases: na fase aguda (2 – 6 meses) dá-se a pneumonite; e na fase tardia dá-se a fibrose pulmonar (19).

Em crianças, os efeitos adversos da radioterapia no sistema cardiopulmonar podem resultar da combinação de fibrose e diminuição do crescimento pulmonar. Foi observada diminuição do crescimento alveolar e do crescimento torácico em pacientes pediátricos submetidos à radioterapia pulmonar (20,21). A intensidade da pneumonite e o grau de fibrose pulmonar dependem da dose de radioterapia e do volume pulmonar irradiado.

A radioterapia tem toxicidade pulmonar sinérgica com certos quimioterápicos como a bleomicina, a ciclofosfamida e a doxorubicina, podendo potencializar o dano pulmonar (22,23).

A toxicidade pulmonar, secundária aos quimioterápicos descritos acima, a radioterapia torácica e a total body irradiation manifestam-se em nível de parênquima pulmonar, ocasionando alterações intersticiais que podem ser reversíveis ou não.

A maioria dos pacientes é assintomática ou tem manifestações clínicas muito discretas. Quando presentes, as anormalidades da função pulmonar tendem a ser de padrão obstrutivo, restritivo ou diminuição da capacidade de difusão (20, 24,25). O padrão obstrutivo é caracterizado pela diminuição do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1) e pela diminuição da relação VEF_1/CVF . O padrão restritivo é evidenciado pela diminuição da capacidade vital forçada (CVF) e dos volumes pulmonares (26).

A difusão do monóxido de carbono é o teste mais sensível para detectar alterações precoces, mesmo as que ainda não têm manifestações clínicas ou radiológicas. Alguns estudos, principalmente com a bleomicina, recomendam suspender o quimioterápico se a difusão estiver abaixo de 40% do valor inicial (2,12).

A cintilografia pulmonar também é um exame sensível para detectar alterações em uma fase bem inicial da doença (27). Embora a avaliação histológica do tecido pulmonar permita identificar pacientes com fibrose, ela é utilizada apenas em casos especiais em virtude de ser um método invasivo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANORMALIDADES CLÍNICAS INDUZIDAS POR DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

O padrão da apresentação da doença pulmonar é relativamente homogêneo entre as drogas que causam essas alterações. Estão descritos três padrões típicos: doença pulmonar por hipersensibilidade, pneumonite crônica ou fibrose, edema pulmonar não cardiogênico (2-4).

A doença pulmonar por hipersensibilidade é uma síndrome que se apresenta com infiltrado pulmonar e eosinofilia, que pode ser periférica e/ou pulmonar. Ela foi associada à bleomicina e ao methotrexate. Os sintomas geralmente ocorrem agudamente, durando várias horas ou dias. Sinais e sintomas incluem dispneia, tosse não produtiva e febre. A eosinofilia periférica, quando presente, pode corresponder a 10-20% dos leucócitos (13). Geralmente apresentam uma boa evolução clínica. O tratamento inclui descontinuação da droga e/ou instituição de corticosteróides (4).

A pneumonite crônica ou fibrose está associada com todas as categorias de drogas citotóxicas passíveis de induzir dano pulmonar. Essa síndrome apresenta-se com dispneia progressiva ao exercício, tosse seca, fadiga e mal estar por um período de semanas a meses. Embora se recomendem corticóides como tratamento para esses pacientes, a sua eficácia parece ser controversa em virtude de ser sustentada em casos anedóticos. Até um determinado estágio, as anormalidades podem ser reversíveis. Um estudo com methotrexate mostra reversão das alterações sem a suspensão da droga (4).

O edema pulmonar não cardiogênico é uma rara complicação pulmonar. Ele pode ocorrer secundário à administração de ciclofosfamida oral ou methotrexate oral ou intravenoso. Os sinais e sintomas não são diferentes dos edemas não cardiogênicos associados com outras causas. Seu prognóstico é variável (4).

2.2 ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS NA DOENÇA PULMONAR INDUZIDA POR DROGAS

Na doença pulmonar por hipersensibilidade, a apresentação mais frequente é o infiltrado bilateral acinar, podendo estar associado a derrame pleural (4). Em pacientes que desenvolvem fibrose pulmonar progressiva, o padrão radiológico mais comum é o reticulonodular difuso. Derrame pleural é incomum, mas pode ocorrer associado ao bussulfan ou à bleomicina (4).

No edema pulmonar não cardiogênico, as anormalidades radiológicas são similares aos de outros pacientes com edema pulmonar de outra etiologia; os achados incluem infiltrado difuso acinar e/ou reticulonodular. (4).

2.3 ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DA FIBROSE PULMONAR

A bleomicina, a ciclofosfamida, o methotrexate, o melfalan, o bussulfan e a carmustina (BCNU) produzem achados semelhantes histologicamente. Em uma fase mais precoce, há um edema intersticial fibrinoso e formação de membrana hialina, diminuição dos pneumócitos do tipo I e proliferação e migração dos pneumócitos do tipo II. Mais tarde, ocorre espessamento dos septos alveolares, proliferação da doença fibrosa e diminuição dos septos alveolares (3).

Além desses achados, o bussulfan pode apresentar calcificação distrófica e ossificação pulmonar (3,13). Já com o methotrexate, pode-se encontrar eosinofilia no infiltrado intersticial e nódulos agregados com células gigantes multinucleadas (3).

2.4 PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR

Embora as técnicas para mensuração da função pulmonar tenham iniciado há longa data, foi nas últimas duas décadas que elas tomaram impulso, tornando-se muitos úteis para avaliação de patologias pulmonares em crianças. Recentemente, foram atualizadas as diretrizes para os testes de função pulmonar (26).

As manobras respiratórias devem ser orientadas por técnico capacitado, pois a correta realização dos exames é fundamental na avaliação. Crianças a partir de seis anos costumam ter capacidade de compreensão suficiente para o exame. Os

exames são feitos a partir de manobras respiratórias padronizadas, comparando com padrões de referência para altura, sexo e idade.

2.4.1 Espirometria

É um exame que mede os volumes (VEF_1), capacidades (CVF) e os fluxos pulmonares: fluxo expiratório forçado 25-75% (FEF 25-75%). Os parâmetros de maior interesse, originados da espirometria, são: capacidade vital (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório no 1º segundo (VEF_1) e relação VEF_1/CVF .

A CVF é o volume máximo de ar exalado com o maior esforço após uma inspiração máxima. O VEF_1 é o volume de ar expirado no 1º segundo da manobra da CVF. Esse é o principal parâmetro utilizado na detecção da obstrução e classificação do seu grau de gravidade. Indivíduos saudáveis são capazes de eliminar mais de $\frac{3}{4}$ da sua CVF no 1º segundo. Uma importante aplicação do VEF_1 é considerar a sua relação percentual com a CVF (VEF_1/CVF). Este parâmetro é o índice de Tiffeneau e também é considerado na detecção de obstrução.

Em crianças e adolescentes, os parâmetros acima descritos são considerados anormais quando abaixo de 80% do valor previsto para a altura, idade e sexo.

2.4.2 Pletismografia

É considerado o padrão áureo para a determinação dos volumes pulmonares pela precisão, rapidez, reprodutibilidade, capacidade de avaliar todo o volume pulmonar. A determinação dos volumes está indicada para a detecção de restrição, de doenças mistas, de hiperinsulflação e para a correção da mensuração da difusão.

Os volumes variam em função do sexo, idade, altura, peso, postura, atividade física e etnia. A manobra fundamental para a determinação do volume é a inspiração contra uma via aérea ocluída. Os parâmetros de importância fisiopatológica para a avaliação funcional do pulmão são: capacidade pulmonar total (CPT), capacidade residual funcional (CRF) e volume residual (VR).

A CPT resulta da relação entre a força inspiratória e a distensibilidade do sistema respiratório. Nela são essenciais a força muscular, a complacência do parênquima pulmonar e a complacência da parede torácica. Se houver fraqueza

muscular ou diminuição da complacência pulmonar, haverá diminuição da CPT. A fibrose é um exemplo de diminuição da complacência pulmonar.

A CPT é o único volume com significado absoluto para definição de padrão fisiopatológico. CPT diminuída é sinônimo de restrição. Sua acurácia é de 100%. O padrão de normalidade é de 80-120% do previsto.

A CRF é determinada pelo equilíbrio das retrações elásticas entre o pulmão e a parede torácica. É um volume mecanicamente neutro. Na doença obstrutiva, ela está aumentada. Seu padrão de normalidade é de 70-130% do previsto.

O VR é o volume resultante do equilíbrio entre a força muscular expiratória e a compressibilidade do sistema. É a parede torácica, mais do que o pulmão, que normalmente contribui para as forças de retração elástica do sistema respiratório em volume residual.

O VR pode estar aumentado em doenças obstrutivas, restritivas, em cardiopatias e em outras doenças. É menos específico para expressar doenças das vias aéreas. Seu padrão de normalidade é de 60-140% do previsto.

2.4.3 Interpretação da espirometria e da pletismografia

De acordo com os parâmetros obtidos na espirometria e na pletismografia, pode-se, de maneira simplificada, classificar os distúrbios ventilatórios como obstrutivos, restritivos ou mistos. O distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) é a redução desproporcional dos fluxos máximos com respeito ao volume máximo (CVF) que pode ser eliminado. Ele pode ser definido na presença de: VEF1 e VEF1/CVF diminuídos ou VEF1/CVF diminuída em pacientes sintomáticos e com VEF1 normal.

O distúrbio ventilatório restritivo (DVR) é caracterizado fisiologicamente pela diminuição da CPT. Quando a CVF está diminuída na presença de VEF1/CVF normal ou aumentada, DVR é inferido.

A restrição está presente em situações que afetem o parênquima pulmonar ou a parede torácica. A fibrose pulmonar e as doenças intersticiais são as mais comuns. Entretanto, também pode ocorrer na presença de tumores que desloquem o parênquima pulmonar, no derrame pleural, nas ressecções cirúrgicas, nas doenças inflamatórias difusas, nas doenças neuromusculares, na obesidade e na gestação.

O distúrbio ventilatório misto é caracterizado por distúrbios obstrutivos com CV ou CVF reduzida. Essa redução é menor do que nos distúrbios respiratórios

restritivos, mas maior do que nos obstrutivos. Ao medir-se a CPT, ela deverá estar abaixo do nível esperado para obstrução e não abaixo do limite inferior de referência, já que as doenças obstrutivas elevam a CPT.

2.4.4 Difusão do monóxido de carbono (26,28,29)

O princípio da difusão dos gases é o deslocamento de uma área de alta pressão para uma de baixa pressão. Ao inspirar-se ar, ventila-se com ar fresco os alvéolos, o oxigênio (O₂) dos alvéolos difunde-se para o sangue pulmonar e o CO₂ do sangue difunde-se para os alvéolos, sendo eliminado na expiração. Nos alvéolos, dá-se a fase gasosa e, no sangue pulmonar, dá-se a fase dissolvida. Em uma ventilação alveolar normal, metade do gás é removida em 17 segundos.

As paredes alveolares são finas e têm uma rede quase ininterrupta de capilares entrelaçados. Com isso, os gases alveolares estão em íntima proximidade com o sangue dos capilares. A troca gasosa entre o ar alveolar e sangue pulmonar processa-se através das membranas de todas as porções terminais dos pulmões, chamadas coletivamente de membranas respiratórias.

Os fatores que afetam a velocidade da difusão do gás através da membrana respiratória são:

- a espessura da membrana: pode ocorrer espessamento por acúmulo de líquido de edema no espaço intersticial da membrana e nos alvéolos por doenças como a fibrose pulmonar. A velocidade de difusão é inversamente proporcional à espessura da membrana;
- a diminuição da área de superfície da membrana: na lobectomia por exemplo;
- coeficiente de difusão do gás na superfície da membrana: depende da solubilidade do gás e, inversamente, da raiz quadrada do seu peso molecular;
- diferença de pressão entre os dois lados da membrana: é a diferença entre a pressão parcial do gás nos alvéolos e a pressão do gás no sangue.

A capacidade de difusão (DCO) é definida como a quantidade de gás em mililitros transferida do alvéolo para o sangue por minuto por milímetro de mercúrio

de gradiente de pressão parcial do gás entre os alvéolos e os capilares (ml/min/mm Hg). Os principais determinantes da DCO são a capacidade de difusão das membranas (DM) e, principalmente, o volume de sangue nos capilares pulmonares em contato com a membrana alveolar (VC). O DCO é afetado pelo espessamento das membranas das paredes alveolar e capilar, pelo volume do sangue capilar, pelas relações entre ventilação e perfusão e pelos níveis de hemoglobina.

O DCO estará reduzido quando houver ruptura das relações entre as membranas alveolar e capilares (padrões obstructivos, restritivos ou mistos), um desarranjo da vasculatura pulmonar (embolia pulmonar, hipertensão arterial pulmonar primária ou secundária, doença pulmonar veno-oclusiva), ou anemia grave. Anemia grave intensa reduz a DCO porque o monóxido de carbono é captado pela hemácia. Quando as hemácias estão reduzidas, mesmo com vasculatura e parênquima normais, a quantidade de CO captada é reduzida.

A capacidade de difusão é considerada o método mais sensível entre os testes de função pulmonar para doença pulmonar intersticial estabelecida, e deveria ser um marcador de razoável sensibilidade para o seguimento de repercussão pulmonar em pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia. Entretanto, o uso de DCO para avaliar a presença de lesão pulmonar em tais pacientes permanece controverso.

A técnica de respiração única de 10 segundos, com respiração sustentada, é a mais largamente usada. Os equipamentos variam, mas os princípios básicos são os mesmos. A correção para hemoglobina é fortemente recomendada pela ATS. Ela é importante em situações clínicas em que é provável que a hemoglobina esteja diminuída (neoplasias ou exposição a drogas citotóxicas) ou que possa vir a mudar em pacientes seguidos longitudinalmente. Quando os volumes pulmonares estão reduzidos, uma DCO diminuída sugere doença intersticial; se normal, sugere causa extrapulmonar para restrição.

Em um mesmo indivíduo, a DCO pode variar até 10% em indivíduos testados longitudinalmente. Seu padrão de normalidade em relação ao valor previsto é de 75-140%. Considera-se redução leve valores de 61-75%, redução moderada de 41-60% e redução grave valores iguais ou inferiores a 40% do previsto.

2.5 CINTILOGRAFIA PULMONAR

A cintilografia pulmonar com Gálio⁶⁷ foi considerada um bom método para detectar inflamação no parênquima, baseando-se na capacidade do Gálio acumular-se em áreas do parênquima inflamado. Sugeriu-se que ela poderia aumentar a detecção de danos precoces e determinar o grau de alveolite durante o seguimento dos pacientes (27).

2.6 DROGAS ASSOCIADAS À DOENÇA PULMONAR

2.6.1 Bleomicina

O dano pulmonar é uma toxicidade reconhecidamente associada ao tratamento com bleomicina. Pneumonite e fibrose pulmonar são as anormalidades mais frequentes em pacientes com câncer submetidos a tratamento com este agente (02-04). Sua incidência varia de 2-40% em diferentes estudos (22), sendo dose dependente segundo alguns autores (4, 30) e não dose relacionada segundo outros (7).

A Potencialização de toxicidade pulmonar induzida pela bleomicina foi descrita em pacientes expostos concomitantemente à radioterapia e/ ou hiperóxia (1,8, 20, 30-32) ou quando este agente é usado em combinação com outras drogas tóxicas ao pulmão como doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatina e methotrexate (3-5,20).

A Fibrose pulmonar ocorre em 3-10% dos adultos com dose total até 400-500mg (3) e a mortalidade é de 1-2% (5). Com doses mais altas, a fibrose é mais comum (6,33). O grau de toxicidade pulmonar pode ser severo e existe descrição de casos fatais, mesmo com doses menores do que 180 mg/m² de bleomicina (2,6). Em idosos, a toxicidade costuma ser mais frequente (3). Em pacientes pediátricos, as doses limites e as sequelas tardias são pouco conhecidas.

A toxicidade pulmonar frequentemente se anuncia com tosse seca, seguida de dispneia ao exercício. A progressão da doença pode estar associada com dispneia ao repouso, taquipneia, febre e cianose. Sintomas podem aparecer de um a três meses após a descontinuação da terapia (3).

Toxicidade pulmonar secundária à bleomicina é caracterizada por defeito ventilatório restritivo com diminuição dos volumes pulmonares e DCO (5,7). Desses, a DCO parece ser a técnica mais sensível para detectar alterações precoces (5). Ela tem sido comumente usada como indicador de dano pulmonar subclínico em pacientes assintomáticos (33). Quando a DCO diminuiu 40-50% em relação ao valor inicial, a bleomicina deve ser suspensa (5,8). Muitos autores preconizam o uso de corticóides, embora não haja certeza sobre sua eficácia (2).

O lavado broncoalveolar (2) e a cintilografia pulmonar (27) são métodos que também podem ser utilizados para identificar pacientes suspeitos de dano pulmonar pela bleomicina. Estudos em animais demonstraram que o lavado bronco-alveolar revela aumento dos leucócitos e da porcentagem de polimorfonucleares durante as quatro primeiras semanas de tratamento com a bleomicina, provavelmente refletindo a presença de processo inflamatório precedendo a instalação da fibrose pulmonar. A cintilografia exibe correlação significativa com os neutrófilos encontrados no lavado bronco-alveolar (5).

Pacientes adultos e pediátricos demonstraram função pulmonar anormal após terapia com bleomicina com ou sem RT (7,8,32). Vários estudos sugerem que estas alterações tendem a ser reversíveis (31,33).

2.6.2 Ciclofosfamida

Alguns autores sugerem que **ciclofosfamida** pode causar toxicidade pulmonar (3,18,22), mas muito pouco se conhece sobre isso. Menos de 1% dos pacientes expostos à ciclofosfamida apresentam sintomas de dano pulmonar (4) em períodos que variam entre 2 semanas a 13 anos após o início da terapia (3,4). A toxicidade parece não ser dose dependente, pois está descrita em pacientes que receberam doses de até $150\text{mg}/\text{m}^2$ (4).

As anormalidades descritas incluem pneumonite intersticial (10,34), fibrose pulmonar (2, 9-11) e edema pulmonar não cardiogênico (4). As alterações clínicas mais comuns nesses pacientes são dispneia, tosse seca e febre. Radiologicamente a apresentação mais frequente é de infiltrado intersticial bilateral (3,4). Nas provas de função pulmonar, podem-se encontrar alterações restritivas (2,3,9,22,24,25,35,36) e/ou diminuição da DCO (3,9,10,35).

Histologicamente, os achados são semelhantes aos descritos em pacientes que receberam bleomicina (3,11).

2.6.3 Methotrexate (MTX)

O MTX é outra droga que pode causar dano pulmonar (37). Estão descritos casos de pneumonite aguda (12,13,38-40), fibrose pulmonar (12,13,39), edema não cardiogênico (39,41), pleurite e derrame pleural (39). Há evidências de doença pulmonar associada ao MTX não relacionada com a dose cumulativa ou com a via de administração (3, 13, 40-43).

A patogênese da pneumonite pelo MTX não é completamente entendida (43). A doença é usualmente aguda e autolimitada, embora um processo crônico intersticial e residual tenha sido observado(12,13,38). Em biópsias de pacientes sintomáticos, análises histológicas mostraram danos alveolares típicos, infiltrados intersticiais inflamatórios em espaços alveolares e formação de membrana hialina (2,3). Eosinofilia pode ser vista nos infiltrados intersticiais (3).

Pneumonite grave, caracterizada por febre, tosse, dispneia, cianose e infiltração pulmonar bilateral, foi descrita em pacientes recebendo MTX (12,38). A doença inicia 11 a 220 dias após MTX (13,38,40,44), mas pode se desenvolver até 18 anos depois da exposição (4,41). O início é insidioso com tosse não produtiva, seguida por mal estar geral, febre alta (acima de 39°) e aumento da dispneia (3,4,38,40). Dor pleural também pode ocorrer (3,4). Os sintomas persistem por 07 a 42 dias com descontinuação ou não da droga (3,40). Eosinofilia pode estar presente no sangue periférico em 40-50 % dos casos (3,4,13,38).

O raio-x normalmente tem um padrão intersticial difuso (3,13,40). Às vezes, pode ser normal (13). Derrame pleural é possível (39). Na maioria dos casos, após a resolução da pneumonite, há normalização do raio-x. Entretanto, em uma minoria, ocorre infiltrado intersticial residual (3,39).

Testes de função pulmonar feitos em pacientes durante episódios agudos de pneumonite associada ao MTX mostraram defeito restritivo, baixa DCO e vários graus de hipoxemia e hipercapnia (3,13). Em outros, não houve distúrbio restritivo (42,45), nem alteração significativa na DCO (45). No seguimento da função pulmonar após pneumonite aguda, houve resolução gradual das anormalidades ao longo de até 18 meses (2,43). Em outros, não houve recuperação (3,13).

A maioria dos autores recomenda suspensão da droga e uso de corticóide. Alguns pacientes melhoram com a associação das duas medidas (13); em outros a suspensão do MTX ou o uso de corticóides é suficiente (39).

2.7 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

Complicações pulmonares representam uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade pós-transplante (46). As principais causas de dano pulmonar incluem infecções, doença enxerto versus hospedeiro, além da toxicidade pulmonar dos regimes de condicionamento (46,47).

Entre as drogas comumente usadas no condicionamento para TMO, estão relacionadas com dano pulmonar o bussulfan (13,48), o melfalan (13,49), o BCNU (13,14,48) e a ciclofosfamida (1,13). As alterações podem ser mais intensas em pacientes previamente submetidos a tratamento com quimioterapia e/ ou radioterapia (16, 17,23,46,50).

Mais recentemente, inúmeros estudos foram publicados descrevendo toxicidade pulmonar em pacientes submetidos à TMO; entretanto, a maioria deles foi realizada em pacientes adultos (46). Existe um crescente interesse em conhecer melhor a toxicidade pulmonar das principais drogas usadas no tratamento do câncer infantil, pois a maioria dos pacientes tem sobrevida prolongada e as medidas de prevenção desta toxicidade podem ter impacto significativo na qualidade de vida (15,23).

Os estudos em crianças consistem de análises retrospectivas de funções pulmonares seriadas (15,50-52) e estudos longitudinais prospectivos (16,18,23,46-48). Existe uma grande variabilidade nos achados e na evolução da função pulmonar de pacientes pós-TMO. Há descrição de alterações restritivas (15,16,23,48,53), obstrutivas (51) e de diminuição da DLCO (15,16,53). Estas anormalidades podem ser reversíveis ou não (15,16,48,50,52).

A avaliação da função pulmonar em séries de pacientes transplantados permite identificar alterações da função pulmonar mesmo em pacientes assintomáticos (15,17). Por esta razão, recomenda-se monitorizar regularmente a função pulmonar em todos os pacientes (16,17,48,54,55).

2.8 RADIOTERAPIA

A radioterapia torácica (10,19,21,24) e a radioterapia de corpo inteiro (19,37,48) são reconhecidamente capazes de produzir toxicidade para o pulmão. Em crianças, a radioterapia crânio-espinhal também oferece riscos de toxicidade já que os campos pulmonares tendem a ficar incluídos na área de espalhamento radioterápico (25,36).

A toxicidade manifesta-se na fase aguda (2-12 semanas) como pneumonite (19,48) e fase tardia (6-12 meses) como fibrose pulmonar (19) e diminuição do crescimento alveolar. A radioterapia pulmonar (20,21) também pode afetar o desenvolvimento torácico. Seus efeitos sobre o pulmão podem ser acentuados quando há associação de bleomicina e/ ou doxorubicina no tratamento.

Na função pulmonar, o dano manifesta-se através de alterações restritivas (20,24,35,56) e diminuição da capacidade de difusão (35,56). A DCO é o mais sensível marcador de injúria por radioterapia (19).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a função pulmonar de crianças e adolescentes em tratamento para câncer.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a função pulmonar de pacientes em tratamento com bleomicina, ciclofosfamida e methotrexate;
- Avaliar a função pulmonar em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

REFERENCIAS

1. Davies HA, Wales JKH. The effects of chemotherapy on the long-term survivors of malignancy. **British Journal of Hospital Medicine** 1997; 57 (5): 215-18.
2. Fauroux B, Meyer-Milstain A, Boccon-Gibod L, Leverger G, Clement A, Biour M, et al. Cytotoxic drug-induced pulmonary disease in infants and children. **Pediatric pulmonology** 1994; 18: 347-55.
3. Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. **Seminars in Oncology** 1982; 09 (1): 34-51.
4. Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part I: Cytotoxic drugs. **American Review of Respiratory Disease** 1986; 133: 321-40.
5. Eigen H, Wyszomierski D. Bleomycin lung injury in children pathophysiology and guidelines for management. **The american Journal of Pediatric Hematology/Oncology** 1985; 7 (1):71-8.
6. Iacovino JR, Leitner J, Abbas AK, Lokich JJ, Snider GL. Fatal pulmonary reaction from low doses of bleomycin. **Jama** 235: 1253- 1255. 1976.
7. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Wilimas J, Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved – field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin’s disease. **Journal of Clinical Oncology**. 1993; 11 (1):100-08.
8. Marina NM, Greenwald CA, Fair Clough DL, Thompson EI, Wilimas JA, Mackert PW, et al. Serial pulmonary function studies in children treated for newly diagnose Hodgkin’s disease with mantle radiotherapy plus cycles of cyclophosphamide, vincristine, and procarbazine alternating with cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. **Cancer** 1995; 75 (7):1706-11.
9. Alvarado CS, Boat TF, Newman AJ. Late onset pulmonary fibrosis and chest deformity in two children treated with cyclophosphamide. **The Journal of Pediatrics** 1978; 92 (3) 443-6.
10. Makiperna A, Heino M, Laitinen L, Siimes M. Lung function following treatment of malignant tumors with surgery, radiotherapy or cyclophosphamide in childhood. **Cancer** 1989; 63:625-30.11.

11. Rodin AE, Haggard M.E, Travis L.B, Galveston T. Lung changes and chemotherapeutic agents in childhood. **American journal disease childhood** 120: 337-340. 1970.
12. Nesbit M, Krivit W, Heyn R, Sharp H. Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary, and skeletal systems. **Cancer** 37:1048-1054, 1976.
13. Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, Smith GJW. Methotrexate-induced pneumonitis. **Medicine** 1976; 55: 371-88.
14. O 'Driscoll BR, Hasleton PS, Path FRC, Taylor PM, Poulter LW, Pathl MRC. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. **The New England Journal of Medicine** 1990, 06: 378-382.
15. Nysom K, Holm K, Hesse B, Ulrik C S, Jacobsen, Bisgaard H, Hertz H. Lung function after allogenic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma. **Archives of Disease in Childhood** 1996; 74:432-6.
16. Fanfulla F, Locatelli F, Zoia M.C, Giordani G, Bonetti F, Spagnolatti L, et al. Pulmonary complications and respiratory function changes after marrow transplantation in children. **European Respiratory Journal** 1997;10:2301-06.
17. Cerveri I, Zoia M.C, Fulgoni P, Corsico A, Casali L, Tinelli C, et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. **Thorax** 1999; 54 (2): 131-5.
18. Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, Caldera D, Martinelli G, Vitulo P, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. **Bone Marrow Transplantation** 2000; 25: 309-13.
19. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Annals of Internal Medicine* 86: 81-92, 1997.
20. Kadota R, Burgert E, Driscoll D, Evans R, Gilchrist G. Cardiopulmonary function in long term survivor of childhood Hodgkin's lymphoma: a pilot study. **Mayo Clinic Proceedings** – 63:362-367, 1988.
21. Benoist M R, Lemerle J, Jean R, Rufin P, Scheinmann P, Paupe J. Effects on pulmonary function of whole lung irradiation for Wilm's tumour in children. **Thorax** 37:175-180, 1982.

22. Kaplan E, Sklar C, Wilmott R, Michaels S, Ghavimi F. Pulmonary function in children treated for rhabdomyosarcoma. **Medical and Pediatric Oncology** 1996; 27:79-84.
23. Serota F F, August CS, Kock PA, Fox W, D'angio G J. Pulmonary function in patients undergoing bone marrow transplantation. **Medical and Pediatric Oncology**. 1984; 12: 137-43.
23. Miller RW, Fusner JE, Fink RJ, Murphy TM, Getson PR, Vojttava JA, et al. Pulmonary function abnormalities in long-term survivors of childhood cancer. **Medical and Pediatric Oncology** 1986; 14:202-207.
24. Nysom K, Holm K, Olsen J.H, Hertz H, Hesse B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. **British Journal of Cancer** 1998; 78 (1): 21-7.
25. Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal de Pneumologia** 2002; 28 Supl 03: 02-94; 122-38; 207-21.
26. Richmann SD, Levenson SM, Bunn PA, Flinn GS, Johnston De Vita VT. ⁶⁷ Ga accumulation in pulmonary lesions associated with bleomycin toxicity. **Cancer** 1975; 36: 1966-72.
27. Guyton AC. **Princípios físicos das trocas gasosas; difusão de oxigênio e dióxido de carbono através da membrana respiratória**. Tratado de fisiologia médica. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1989; 382-91.
28. Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. **Clinics in Chest Medicine** 2001; 22(4) 637-49.
29. Webster PJ, Kefford R. Pulmonary toxicity associated with bleomycin. **The Medical Journal of Australia** 160:584-585, 1994.
30. Smith LM, Mendenhall NP, Michael CJ, Block ER, Carter LR, Million RR. Results of a prospective study evaluating the effects of mantle irradiation on pulmonary function. I. **J. Radiation Oncology Biology Physics** 16(1): 79-84, 1989.
31. Bossi G, Cerveri I, Volpini E, Corsico A, Baio A, Corbella F, et al. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. **Annals of oncology** 1997; 8 (suppl 1): 19-24.

32. Kharasch V, Lipsitz S, Santis W, Hallowell J, Goovin A. Long term pulmonary toxicity of multiagent chemotherapy including bleomycin and cyclophosphamide in osteosarcoma survivors. **Medical and Pediatric Oncology** – 27:85-91, 1996.
33. Topilow AA, Rothenberg SP, Cotrell. Interstitial pneumonia after prolonged treatment with cyclophosphamide. **American Review of Respiratory Disease** 108:114-117, 1973.
34. Nysom K, Holm K.H, Hertz H, Hesse B. Risk factors for reduced pulmonary function after malignant lymphoma in childhood. **Medical and pediatric oncology** 30: 240-248.1998.
35. Jenney MEM, Foragher EB, Morris-Jones PH, Woodcock AA. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukemia. **Medical and pediatric oncology** 1995; 24:222-30.
36. Busca A, Savoglia E, Vassolo E, Giacchino M, Vivalda M, Miniero R, Madon Eurico. Evaluation of pulmonary complications in children undergoing bone marrow transplantation. A retrospective study of 51 consecutive bone marrow transplantation. **Libri Oncologici** 22 (3):203-211, 1993.
37. Clarysse AM, Cathery JW, Cartwright GE, Wintrobe MM. Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. **Jama** 209: 1861-1864, 1969.
38. Cannon G.W. Methotrexate pulmonary toxicity. **Rheumatic disease clinics of north america** 23 (4): 917-937.1997.
39. Kremer J.M, Alarcon G.S, Weinblatt M.E, Kaymakcian, Macaluso M, Cannon G.W, Palmer W.R, Sundry J.S, Clair E.W, Alexander R.W, Smith G.J.W, Axiotis C.A. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis & rheumatism** 40 (10): 1829-1837.1997.
40. Lascari A.D, Strano A.J, Johnson W.W, Collins J.G.P. Methotrexate-induced sudden fatal pulmonary reaction. **Cancer** 40:1393-1397.1977.
41. Wall M.A, Wohl M.E.B, Jaffe N, Strieder D.J. Lung function in adolescents receiving high-dose methotrexate. **Pediatrics** 63 (5): 741-746.1979.

42. Gillespie A.M, Lorigan P.C, Radstone C.R, Waterhouse J.C, Coleman R.E, Hancock B.W. Pulmonary function in patients with trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate. **British journal of cancer** 76 (10): 1382-1386.1997.
43. Camichelotti G, Trapani S, Castellani W, Ginanni R, Ermini M, Falcini F. Effect on lung function of methotrexate and non-steroid anti-inflammatory drugs in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int** 18:11-16.1998.
44. Grahmam L.D, Myones B.L, Rivas-Chacon R.F, Pachman L.M. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis.**The journal of pediatrics** 120:468-473.1992.
45. Kaplan E.B, Wodell R.A, Wilmott R.A, Leifer B, Lesser M.L, August C.S. Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. **Bone marrow transplantation** 1994; 14: 613-21.
46. Neve V, Foot ABM, Michon J, Fourquet A, Zucker JM, Boulé M. Longitudinal clinical and functional pulmonary follow-up after megatherapy fractionated total body irradiation, and autologous bone marrow transplantation for metastatic neuroblastoma. **Medical and Pediatric Oncology** 1999; 32: 170-176.
47. Arvidson J, Bratteby LE, Carlson K, Hagberg H, Kreuger A, Simonsson B, Smedmyr B, Taube A, Oberg G, Lönnerholm G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children. **Bone Marrow Transplantation** 14: 117-123, 1994.
48. Goucher G, Rowland V, Hawkius J, Melphalan induced pulmonary interstitial fibrosis. **Chest** 77 (6):805-806, 1980.
49. Quigley PM, Yeager AM, Loughlin GM. The effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. **Pediatrics Pulmonology** 18:361-367, 1994.
50. Scultz K.R, Green J.G, Wensley D, Sargent M.A, Magee J.F, Spinelli J.J, et al. Obstrutive lung disease in children after allogenic bone marrow transplantation. **Blood** 1994; 84(9):3212-20.
51. Rovelli A, Pezzini C, Silvestri D, Tana F, Galli MA, Uderzo C. Cardiac and respiratory function after bone marrow transplantation in children with leukaemia. **Bone marrow transplantation** 16: 571-576.1995.

52. Crawford S.W, Pepe M, Lin D, Benedetti F, Deeg J. Anomalidades of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine** 1995;152:690-95.
53. Fulgoni P, Zoia M.C, Corsico A, Beccaria M, Georgiani G, Bossi G, et al. Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Chest** 1999; 116 (5): 1163-7.
54. Nenanov BM, Meresse V, Hartmann O, Gaultier C. Long term pulmonary sequelae after autologous bone marrow transplantation in children without total body irradiation. **Bone Marrow Transplantation** 16: 771-775, 1995.
55. Ellis ER, Marcus RB, Cicale MJ, Springfield DS, Bova FJ, Graham-Pole J, Enneking WF, Spanier SS, Millon RR. Pulmonary function test after whole – lung irradiation and doxorubicine in patients with osteogenic sarcoma. **Jornal of Clinical Oncology** 10 (3):459-463, 1992.

ARTIGO INGLÊS: PULMONARY FUNCTION IN CHILDREN IN TREATMENT FOR CANCER

Sabarros VRS, MD 1* , Brunetto AL, MD,PhD 1, Fontoura MA, MD,Ms 2, Menna-Barreto SS, MD,PhD 2

1 . Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

2. Pulmonary Physiology Unit , Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

Correspondence to: Vera Sabarros, Av. Caçapava,209/305, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, CEP 90460-130. Brasil. Fone (51)3333-6526. E-mail: vsabarros@terra.com.br

ABSTRACT

Purpose: To assess abnormalities of pulmonary function in children and adolescents in treatment for cancer with drugs previously associated with lung damage in adult cancer patients.

Patients and Methods: Nineteen patients were prospectively assessed for pulmonary function between September 1999 and April 2001. The pulmonary function tests included spirometry, lung capacity and carbon monoxide diffusing capacity (DLCO); they were performed at baseline, 3, 6 and 12 months after diagnosis. Total lung capacity (TLC), forced expiratory volume in one second (FEV₁) and the forced vital capacity (FVC) were calculated.

Results: Fifteen patients carried out all 4 pulmonary function tests, including TLC, FEV₁ and FVC showed no decline when compared with baseline values and measurements at 3, 6 and 12 months after diagnosis. The mean DLCO, however, was significantly reduced when comparing the baseline values to the measurements at twelve months after the diagnosis ($p=0,02$). We compared the results of patients with progressive decrease of DLCO along the study period with those with no progressive decrease of DLCO to see whether there was any association with their primary disease, age, sex and drugs exposure. The patients who received cyclophosphamide were less likely to have reduced DLCO than the patients who did receive other agents ($p=0,07$).

Conclusion: The abnormalities of pulmonary function observed in our study tend to have no clinical expression and may suggest that children have less lung damage than adult patients when exposed to the same drugs. However these findings require confirmation in a larger cohort of patients.

Key words: late effects, children cancer, pulmonary function, pulmonary toxicity, decreased DLCO, restrictive disease.

INTRODUCTION

As the continuing success of modern cancer treatment has significantly raised survival for childhood cancer the consequences of therapy on the quality of life of survivors become more important (1-3). Although there are several studies in adult cancer patients (3,4), there is little information on respiratory complications and pulmonary function changes in survivors of childhood cancer. Bone marrow transplantation (BMT) conditioning regimes and chemotherapeutic agents such as bleomycin, cyclophosphamide and methotrexate are known to cause lung damage. The toxicities include acute respiratory disease, such as pneumonitis and chronic respiratory damage as lung fibrosis, obstructive lung disease, restrictive lung disease and abnormalities in diffusing capacity (4-10).

Most patients are asymptomatic and pulmonary function tests have proved to be worth in the detection of sub clinical lung diseases (9,11-13). The diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) indirectly measures the ability of the oxygen to diffuse across the alveolar capillary membrane. This is the most sensitive test to detect early alteration at the alveolar capillary membrane (14-16).

As the extent of lung damage in children and adolescents in treatment for malignant diseases is little known, we undertook this study to assess abnormalities of pulmonary function in children receiving drugs associated with lung damage in adult patients.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Nineteen patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre were included in the cohort study. Of these, fifteen survived until the last evaluation and performed the pulmonary function tests (PFTs). Eleven were males. The median age at diagnosis was 10.9 years (Table 01). Between September 1999 and April 2001 all patients aged between 6 and 18 years of age subject to a treatment with bleomycin, cyclophosphamide, high dose methotrexate or patients treated with myeloablative chemotherapy were included (Table 2). Children less than six years old were not included because of their inability to execute the required manoeuvre. Patients with

moderate or severe lung disease, and patients previously treated with chest irradiation, chest surgery or with the agents of study were not eligible.

TABLE 01. Baseline characteristics (n=15)

Characteristic	Summary
Male:female ratio	11:4
Age of diagnosis, years	10.9 (6 - 18)
Diagnosis	
Ewing Sarcoma	5 (33.3)
Acute lymphoblastic leukaemia	4 (26.7)
Non-Hodgkin's Linfoma	3 (20.0)
Hodgkin's Linfoma	1 (6.7)
Embryonal carcinoma	1 (6.7)
Osteosarcoma	1 (6.7)

Date are presented as gender ratio M:F, mean (range), counts (percentages).

TABLE 02. Doses of Chemotherapy (n=15)

Chemotherapy	Exposed ⁽¹⁾	Cumulative dose ⁽²⁾
Cyclophosphamide i.v. g/m ²	13	5.2 (2.4 – 10.8)
Methotrexate i.v. g/m ²	07	17.1 (13.8 – 20.0)
Bleomycin i.v. mg/m ²	02	74 (40 - 108)
Busulfan i.v. mg/m ²	01	600
Melphalan i.v. mg/m ²	01	180

Date are presented as absolute numbers, mean (range). (1) A given patient may have used more than one drug. (2) Chemotherapy doses are given cumulated per m² of body surface area. i.v.: Intravenous.

Pulmonary clinical and radiologic follow-up

Each patient was examined prior to therapy and monthly thereafter for one year. Respiratory symptoms present at the follow-up consults were recorded, as well as any significant respiratory problems occurring between consults.

Chest X-ray and pulmonary function tests were performed before starting therapy and subsequently at three, six and twelve months in all patients.

Pulmonary function tests

Pulmonary function tests were performed in the same laboratory in accordance to the American Thoracic Society (ATS) recommendations (16,17) using Jaeger equipments (Germany). The forced expiratory volume in one second (FEV1) and the forced vital capacity (FVC) were obtained by flow-volume curve pre and post-bronchodilator in a flow spirometer. Each measurement consisted of the at least three maximal expiratory manoeuvres; the highest FEV1 and FVC values were used, irrespective of the manoeuvre from which they derived. The total lung capacity (TLC) was measured by the whole-body plethysmography technique. Carbon monoxide diffusing capacity by single breath diffusion technique was measured following standard techniques and corrected for hemoglobin (DLCO) by Cotes method (17). All results were expressed as percentage of predicted values. The values were corrected to BTPS. All exams were performed by two trained technicians, and the equipments were calibrated daily according to the guidelines of the manufacturer.

Pulmonary function tests results were compared with pediatric reference values (18,19). Values of FEV1, FVC, TLC lesser than 80% from predicted, and DLCO lesser than 75% from predicted were considered abnormal. Restrictive ventilatory defects were characterized by decreased TLC and might be accompanied by decreased FVC. Obstructive ventilatory defects were characterized by a decreased in FEV1 and FEV1/FVC. Spirometry and lung volumes were performed in all 15 patients and DLCO in 14.

Statistical Analysis

Repeated measure analysis of variance (ANOVA) was used to analyze changes in pulmonary function tests over time comparing data obtained at baseline, 3, 6 e 12 months after diagnosis. A p-value of less than 0,05 was considered significant. The statistical analysis was carried out using SPSS program, version 11.0.

Ethics

Written informed consent was obtained from parents of the patients before the study beginning. The study was in accordance with the Helsinki II declaration and was approved by the local medical ethics committee.

RESULTS

Nineteen patients were included in the study. Four patients were excluded from analysis as they did not performed all 4 tests along the study: 3 of them died from disease and one patient changed chemotherapy due to disease progression. The most frequent respiratory symptom was cough, which was present in 16% of consults performed along the study period and there was no correlation with the abnormalities of PFTs. Transient dyspnea was detected in only one patient but this was related to the intravenous administration of chemotherapy.

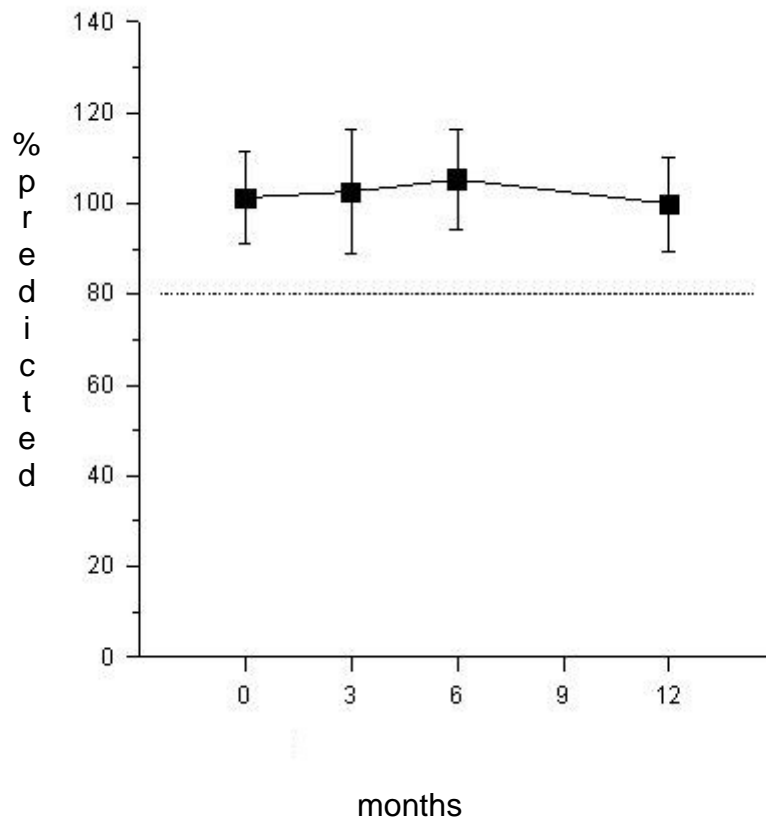
Three patients developed pneumonia during the study with complete clinical and radiological response following antibiotics therapy. The other 12 patients of the study had normal chest x-rays throughout the study.

Pulmonary function tests (Figures 01-03), including TLC, FEV1 and FVC showed no decline when compared with baseline values and measurements at three, six and twelve months after the diagnosis. The mean DLCO (Figure 04), however, was significantly reduced when comparing the baseline values to the measurements at twelve months after the diagnosis ($p=0,02$).

We compared the results of patients with progressive decrease of DLCO along the study period with those with no progressive decrease of DLCO (Table 3) to see whether there was any association with their primary disease, age, sex and

drugs exposure. Although not statistically significant, the factor that was less likely to be associated with the development of impaired DLCO was exposure to cyclophosphamide ($p=0,07$).

TLC



Mean	101	102	105	100
s.d	10	14	11	10

Figure 1- TLC in patients before and after diagnosis. The horizontal line shows the lower limit of normal.sd. standard deviation.

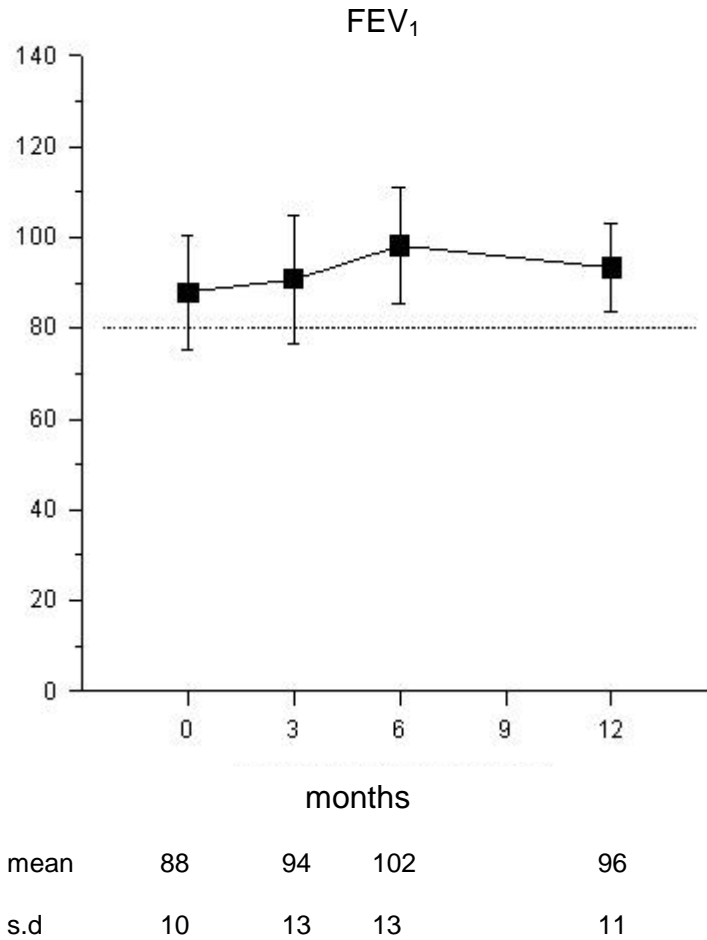


Figure 2- FEV₁ in patients before and after diagnosis. The horizontal line shows the lower limit of normal. Sp: standard deviation.

TABLE 3. Comparison of patients with progressive decrease DLCO and without progressive decrease DLCO

Characteristic	decrease DLCO	without decrease DLCO	p
	n = 4	n = 10	
Age of diagnosis, years	12.5±4.4	10.7±3.5	0.43
Male:Female ratio	3:1	6:4	0.99
Chemotherapy scheme			
Cyclophosphamide	2/4	10/10	0.07
Other	2/4	0/10	
Diagnosis			
ALL	0/4	3/10	0.51
Solid tumors	4/4	7/10	

Data are presented as mean±SD, male:female ratio, and proportions. ALL: Acute lymphoblastic leukemia

DISCUSSION

The administration of several drugs has been associated with acute hypersensitivity lung disease, chronic pneumonitis/fibrosis and non-cardiogenic pulmonary edema (4-6). Although the majority of the patients present no clinical evidence of lung damage, some of them may show abnormalities of pulmonary function tests in the absence of symptoms.

In our study we elected to assess prospectively the development of abnormalities of lung function in children and adolescents receiving treatment with drugs previously associated with lung damage. Most of what is known is related to the lung toxicity of bleomycin (11,20-23) and more recently from the myeloablative conditioning regimens used in bone marrow/peripheral stem cell transplantation patients (3,7,10,24-29). Patients receiving other less known lung toxic drugs such as cyclophosphamide and methotrexate (30-32) were also studied.

Neither restrictive nor obstructive defects were found in any of our patients. However a statistically significant decrease in the DLCO was observed twelve months after diagnosis when compared with the basal value ($p=0,02$).

The majority of the studies published in the literature were carried out in adult cancer patients (10,24). We reviewed the literature reporting studies carried out in children and adolescents and there seems to have no definitive pattern of lung damage from chemotherapy. There is not a gold standard method to identify patients with lung damage from chemotherapy either. Diffusing capacity is the most sensitive pulmonary function test for established lung disease and reduced DLCO is often one of the earliest, although nonspecific, manifestation of the interstitial lung disease. The use of DLCO would therefore seems to be a reasonable choice as a marker of lung injury for studies in patients exposed to chemotherapy and or radiotherapy (14).

Marina and cols (11) reported a decrease of DLCO in Hodgkin's disease patients treated with a bleomycin based chemotherapy regime associated with radiotherapy during the first 6 months of therapy with a nadir about a month after radiotherapy and a gradual improvement over time; in some patients the DLCO, however, remained decreased at 2 years post diagnosis.

Hudson et al (22) studied 77 children and adolescents with Hodgkin's disease treated with bleomycin with/without radiotherapy; they found abnormalities of DLCO in 19(25%) patients one year or more off therapy; they also tested lung volumes in

these 19 patients and found restrictive defects in 10 (52%) of them. The only symptomatic patient in their study had pulmonary fibrosis after bleomycin (20 mg/m²) and mantle (20Gy)/lung (13Gy) irradiation; he developed multiple spontaneous pneumothoraces that required cortical stripping.

Bossi et al (23) also examined the association of bleomycin and radiotherapy and DLCO abnormalities in 27 patients aged 9-23 years with Hodgkin's disease; they found isolated diffusing impairment in 8/25 (32%) patients and restrictive defects in 5/27(18%). There was a significant association between the occurrence of DLCO impairment and treatment intensity as measured by mediastinal irradiation dose ($p=0,054$) and amount of chemotherapy ($p=0,003$). The impairment of both FVC and DLCO was associated with heavier chemotherapy ($P=0,003$) only.

Fanfula e cols(26) and Nyson e cols (3) evaluating the lung function of patients in treatment for leukemia and lymphomas, subjected to BMT, found decrease of DLCO and restrictive changes after approximately 18 months and eight years pos TMO.

Makiperna and cols (33), evaluating the lung function of 40 patients treated for solid tumors with cyclophosphamide, surgery or associated chest irradiation, found 41% of restrictive changes, 23% of obstructive changes and 8% of diffusing impairment. By contrast Henk Van Berg and cols (34), analyzing, prospectively, the DLCO of 16 children treated with bleomycin for Hodgkin's disease were unable to identify significant changes in any of them.

The lung function abnormalities observed in our study do add to our understanding of lung toxicity from chemotherapy, but how relevant is this information clinically? We were unable to identify any clinical or radiological abnormalities that could be clearly associated with lung damage. Three patients had pneumonia that was more likely to be related to opportunist infection than to lung damage caused by drugs.

Our sample of patients was too small to allow identification of differences among the patients. When analyzing the reduction of DLCO measurements we identify 4 of 14 patients who did have a decline of their baseline values which was more prominent 12 months after diagnosis of cancer. The patients who received cyclophosphamide were the ones less likely to develop lung damage in comparison with the other patients. The analysis of the influence of cumulative dose of

cyclophosphamide or other drugs on lung damage was limited by the small number of patients.

Where do these findings fit in our day-to-day management of pediatric patients receiving chemotherapy, or in the year-to-year follow-up of survivors from childhood cancer? Although at the present our understanding is limited and perhaps it would not influence into modification of our treatment strategies, it is important to further study lung toxicity in children and adolescent receiving potentially lung damaging chemotherapy agents and try to identify less toxic drugs or measures to prevent our patients to have significant reduction of their lung function reserve.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a grant from the Instituto do Cancer Infantil-RS and Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE) of Hospital de Clinicas de Porto Alegre..

REFERENCES

- 1 Shaw N.J, Tweedle P.M, Eden O.B. Pulmonary function in childhood leukaemia survivors. **Medical Pediatric Oncology** 1989; 17: 149-54.
- 2 Davies HA, Wales JKH. The effects of chemotherapy on the long-term survivors of malignancy. **British Journal of Hospital Medicine** 1997; 57 (5): 215-18.
- 3 Nysom K, Holm K, Hesse B, Ulrik C S, Jacobsen, Bisgaard H, Hertz H. Lung function after allogenic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma. **Archives of Disease in Childhood** 1996; 74:432-6.
- 4 Fauroux B, Meyer-Milstein A, Boccon-Gibod L, et al. Cytotoxic drug-induced pulmonary disease in infants and children. **Pediatric Pulmonology** 1994; 18: 347-55.
- 5 Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. **Seminars in Oncology** 1982; 09 (1): 34-51.

- 6 Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part I: Cytotoxic drugs. **The American Review of Respiratory Disease** 1986; 133: 321-40.
- 7 Scultz K.R, Green J.G, Wensley D, et al. Obstrutive lung disease in children after allogenic bone marrow transplantation. **Blood** 1994; 84(9):3212-20.
- 8 Neve V, Foot ABM, Michon J, et al. Longitudinal clinical and functional pulmonary follow-up after megatherapy fractionated total body irradiation, and autologus bone marrow transplantation for metastic neuroblastoma. **Medical and Pediatric Oncology** 1999; 32: 170-176.
- 9 Miller RW, Fusner JE, Fink RJ, et al. Pulmonary function anormalities in long-term survivors of childhood cancer. **Medical Pediatric Oncology** 1986; 14:202-207.
- 10 Crawford S.W, Pepe M, Lin D, et al. Anormalidades of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine** 1995;152:690-95.
- 11 Marina NM, Greenwald CA, Fair Clough DL, et al. Serial pulmonary function studies in children treated for newly diagnose Hodgkin's disease with mantle radiotherapy plus cicles of cyclophosphamide, vincristine, and procarbazine alternating with cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. **Cancer** 1995; 75 (7):1706-11.
- 12 Kaplan E, Sklar C, Wilmott R, et al. Pulmonary function in children treated for rhabdomyosarcoma. **Medical Pediatric Oncology** 1996; 27:79-84.
- 13 Nysom K, Holm K, Olsen J.H, et al. Pulmonary function after treatment for acute limphoblastic leukamia in childhood. **British Journal of Cancer** 1998; 78 (1):21-7.
- 14 Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. **Clinics in Chest Medicine** 2001; 22(4) 637-49.
- 15 American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** 1995;152: 2185-98.
- 16 American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** 1995;152: 1107-1136.

- 17 Cotes JE. Lung function: assessment and application in medicine. **Blackwell Scientific Publications**, 1965.
- 18 Zapletal A. J. **App Physiol** 1969; 26:308-316.
- 19 Polgar G, Promadhat V. **Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards**. Philadelphia: WB Saunders Co, 1971.
- 20 Eigen H, Wyszomierski D. Bleomycin lung injury in children pathophysiology and guidelines for management. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology** 1985; 7 (1):71-8.
- 21 Richmann SD, Levenson SM, Bunn PA, et al. 67Ga accumulation in pulmonary lesions associated with bleomycin toxicity. **Cancer** 1975; 36: 1966-72.
- 22 Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved – field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin’s disease. **Journal of Clinical Oncology**. 1993; 11 (1):100-08.
- 23 Bossi G, Cerveri I, Volpini E, et al. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin’s disease. **Annals of Oncology** 1997; 8 (suppl 1):19-24.
- 24 Serota FT, August CS, Kock PA, et al. Pulmonary function in patients undergoing bone marrow transplantation. **Medical Pediatric Oncology** 1984; 12: 137-43.
- 25 Kaplan E.B, Wodell R.A, Wilmott R.A, et al. Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. **Bone Marrow Transplantation** 1994; 14: 613-21.
- 26 Fanfulla F, Locatelli F, Zoia M.C, et al. Pulmonary complications and respiratory function chances after marrow transplantation in children. **European Respiratory Journal** 1997;10:2301-06.
- 27 Cerveri I, Zoia M.C, Fulgoni P, et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. **Thorax** 1999; 54 (2): 131-5.

- 28 Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. **Bone Marrow Transplantation** 2000; 25: 309-13.
- 29 Fulgoni P, Zoia M.C, Corsico A, et al. Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Chest** 1999; 116 (5): 1163-7.
- 30 Alvarado CS, Boat TF, Newman AJ. Late onset pulmonary fibrosis and chest deformity in two children treated with cyclophosphamide. **The Journal of Pediatrics** 1978; 92(3): 443-6.
- 31 Jenney MEM, Foragher EB, Morris-Jones PH, et al. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukemia. **Medical Pediatric Oncology** 1995; 24:222-30.
- 32 Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, et al. Methotrexate-induced pneumonitis. **Medicine** 1976; 55: 371-88.
- 33 Makiperna A, Heino M, Laitinen L, et al. Lung function following treatment of malignant tumors with surgery, radiotherapy or cyclophosphamide in childhood. **Cancer** 1989; 63:625-30.
- 34 Henk van Berg, Stuve W, Behrendt H. Treatment of Hodgkin's disease in children with alternating mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) and adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) courses without radiotherapy. **Medical Pediatric Oncology** 1997; 29:23-7.

ARTIGO PORTUGUÊS: FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES EM TRATAMENTO PARA CANCER

Sabarros VRS, MD 1* , Brunetto AL, MD,PhD 1, Fontoura MA, MD,Ms 2, Menna-Barreto SS, MD,PhD 2

1 . Unidade de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

2. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

Correspondência: Vera Sabarros, Av. Caçapava,209/305, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, CEP 90460-130. Brasil. E-mail: vsabarros@terra.com.br

RESUMO

Objetivo: O estudo foi desenvolvido em crianças e adolescentes com tumores sólidos e leucemias em tratamento para conhecer os efeitos da quimioterapia na função pulmonar.

Pacientes e Métodos: Analisamos prospectivamente a função pulmonar em 15 pacientes em tratamento com bleomicina, ciclofosfamida, methotrexate ou quimioterapia mieloablativa entre setembro de 1999 e abril 2001. Exames radiológicos de tórax e testes de função pulmonar foram feitos antes do início do tratamento, e, sequencialmente, no 3^o, 6^o e 12^o mês. Espirometria e volumes pulmonares foram feitos em 15 pacientes e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) em 14. Os resultados dos testes de função pulmonar foram comparados com valores de referência do nosso laboratório. Capacidade pulmonar total (CPT), volume expiratório no 1^o. segundo (VEF₁) e capacidade vital forçada (CVF) foram analisados.

Resultados: Três pacientes desenvolveram pneumonia com boa evolução após antibioticoterapia. Na média da CPT, VEF₁ e CVF aos 12 meses não houve redução em relação aos valores basais. Na DLCO, entretanto, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa 12 meses após o diagnóstico ($p=0,02$).

Conclusão: Nossos dados evidenciam uma diminuição da difusão 12 meses após o diagnóstico em pacientes sem evidências clínicas e radiológicas de doença pulmonar; entretanto, há necessidade de uma coorte maior de pacientes para a confirmação desses dados.

INTRODUÇÃO

Com a evolução dos tratamentos para o câncer infantil, houve aumento na sobrevivência dos pacientes e uma preocupação com as consequências a longo prazo desses tratamentos e seu impacto na qualidade de vida dos sobreviventes (1-3). Há pouco conhecimento sobre as complicações respiratórias e alterações da função pulmonar nos sobreviventes do câncer infantil; entretanto, há vários estudos em adultos (3,4). Transplante de medula óssea (TMO) e drogas como bleomicina, ciclofosfamida e methotrexate são conhecidos como agentes passíveis de causar dano pulmonar. As toxicidades incluem doenças respiratórias agudas, tais como pneumonias, pneumonites e doenças respiratórias crônicas como a fibrose pulmonar. Na função pulmonar, podem apresentar alterações obstrutivas, restritivas e anormalidades na capacidade de difusão (4-10).

A maioria dos pacientes é assintomática e testes de função pulmonar têm sido úteis para detectar doença pulmonar subclínica (9,1-13). A capacidade de difusão do monóxido de carbono mede indiretamente a habilidade do oxigênio de difundir-se através da membrana capilar alveolar. Esse é o teste mais sensível para detectar alterações da membrana alvéolo capilar precocemente (14-16).

Como a extensão do dano pulmonar em crianças e adolescentes recebendo tratamento para câncer não é bem conhecida, desenvolvemos este estudo para avaliar a função pulmonar desses pacientes que iriam submeter-se a agentes previamente associados com dano pulmonar em adultos.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Dezenove pacientes tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram incluídos no estudo de coorte. Desses, 15 sobreviveram até a avaliação final do estudo e realizaram os testes de função pulmonar. Onze eram do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico foi 10,9 anos (tabela 01).

Entre setembro de 1999 e abril de 2001 foram incluídos pacientes consecutivos submetidos a tratamento com bleomicina, ciclofosfamida, methotrexate

em altas doses ou pacientes que receberam quimioterapia mieloablativa (tabela 02). Crianças com menos de 06 anos não foram incluídas por não terem habilidade necessária para execução dos testes de função pulmonar. Pacientes com doenças pulmonares moderadas ou graves e pacientes previamente tratados com radioterapia torácica, cirurgia torácica ou com os agentes do estudo não foram considerados elegíveis.

TABELA 01. Características dos pacientes (n=15)

Características	Dados
M:F, frequência	11:4
Idade do diagnóstico, anos	10.9 (6 - 18)
Diagnóstico	
Sarcoma Ewing	5 (33.3)
Leucemia linfocítica aguda	4 (26.7)
Linfoma Não Hodgkin	3 (20.0)
Linfoma Hodgkin	1 (6.7)
Carcinoma Embrionário	1 (6.7)
Osteossarcoma	1 (6.7)

Dados são descritos como gênero M:F, média (variação), quantidades (percentuais).

TABELA 02. Doses da quimioterapia (n=15)

Quimioterapia	Expostos ⁽¹⁾	Dose cumulativa ⁽²⁾
Ciclofosfamida e.v. g/m ²	13	5.2 (2.4 – 10.8)
Methotrexate e.v. g/m ²	07	17.1 (13.8 – 20.0)
Bleomicina e.v. mg/m ²	02	74 (40 - 108)
Bussulfan e.v. mg/m ²	01	600
Melfalan e.v. mg/m ²	01	180

Dados são apresentados como números absolutos, média (variação). (1) O mesmo paciente pode ter usado mais do que uma droga. (2) Doses de quimioterapia são cumulativas e por m² de superfície corporal. e.v.:endovenoso.

Avaliação clínica e radiológica

Cada paciente foi avaliado antes de iniciar o tratamento quimioterápico e mensalmente após por um período de 12 meses. Foram registrados os sintomas respiratórios presentes nas consultas, assim como qualquer sintoma que ocorresse entre as consultas.

Exame radiológico de tórax e testes de função pulmonar foram feitos antes do início do tratamento, e, sequencialmente, no terceiro, sexto e décimo segundo mês em todos os pacientes após o início do tratamento.

Testes de função pulmonar

Todos os testes foram feitos no Laboratório da Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, de acordo com as recomendações da American Thoracic Society (ATS) em equipamentos Jaeger(Germany). O volume expiratório no 1º. segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) foram obtidos através da curva fluxo-volume pré e pós broncodilatador em um espirômetro a fluxo. Cada medida consistiu de três manobras expiratórias, onde se escolheu o maior valor de VEF_1 e CVF. Esses valores não eram necessariamente da mesma manobra.

A mensuração dos volumes pulmonares, de onde se obtém a capacidade pulmonar total (CPT), foi realizada pela técnica de pletismografia de corpo inteiro. A capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) foi medida através do método de respiração única e corrigida para a hemoglobina do paciente pelo método de Cotes (17). Todos os resultados foram expressos como percentual do previsto. Os valores foram corrigidos para BTPS. Todos os exames foram feitos por um dos dois técnicos treinados e os equipamentos eram calibrados diariamente de acordo com as recomendações do fabricante.

Os resultados dos testes foram comparados com valores de referência para pacientes pediátricos (18,19). Valores de VEF_1 , CVF,CPT inferiores a 80% do previsto e de difusão inferiores a 75% do previsto eram considerados anormais. Doença ventilatória restritiva foi caracterizada por diminuição da CPT e poderia estar acompanhada de diminuição da CVF. Doença ventilatória obstrutiva foi caracterizada por diminuição no VEF_1 e na VEF_1/CVF . A espirometria e os volumes pulmonares foram feitos nos 15 pacientes e a DLCO em 14.

Análise estatística

A avaliação das provas de função pulmonar ao longo do período do estudo foi realizada pela análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, comparando os dados do diagnóstico com os obtidos 03,06 e 12 meses após.

A nível de significância adotado foi de p menor do que 0,05. Os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 11.0.

Ética

Consentimento informado foi obtido dos pais de todos os pacientes antes do início do estudo. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsink e foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

RESULTADOS

Dezenove pacientes foram incluídos no estudo. Quatro foram excluídos por terem executado todos os 04 testes ao longo do estudo: três morreram devido à doença de base e um modificou o tratamento por progressão de doença. O sintoma respiratório mais frequente foi tosse, presente em 16% das avaliações feitas ao longo do estudo. Essa tosse não apresentou correlação com as anormalidades da função pulmonar. Dispneia transitória foi detectada em um paciente, mas não foi relacionada com a administração intravenosa das drogas antineoplásicas.

Três pacientes desenvolveram pneumonia, que apresentaram boa evolução clínica e radiológica após antibioticoterapia. Os outros 12 mantiveram os exames radiológicos dentro da normalidade.

Nos testes de função pulmonar (figuras 01-03), a TLC, a CVF e o VEF₁ aos três, seis e doze meses não apresentaram declínio ao serem comparados com os valores basais. Na DLCO (figura 04), entretanto, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa ao compararem-se os achados dos 12 meses com os valores iniciais (p=0,02).

Os resultados dos testes dos pacientes com diminuição progressiva da DLCO no período do estudo foram comparados com aqueles que não apresentaram

diminuição progressiva da DLCO (Table 03) como objetivo de verificar se havia alguma associação com a doença primária, idade, sexo ou tipo de droga. Embora sem significância estatística, o fator que menos provavelmente está associado à diminuição da DLCO é a exposição à ciclofosfamida ($p=0,07$).

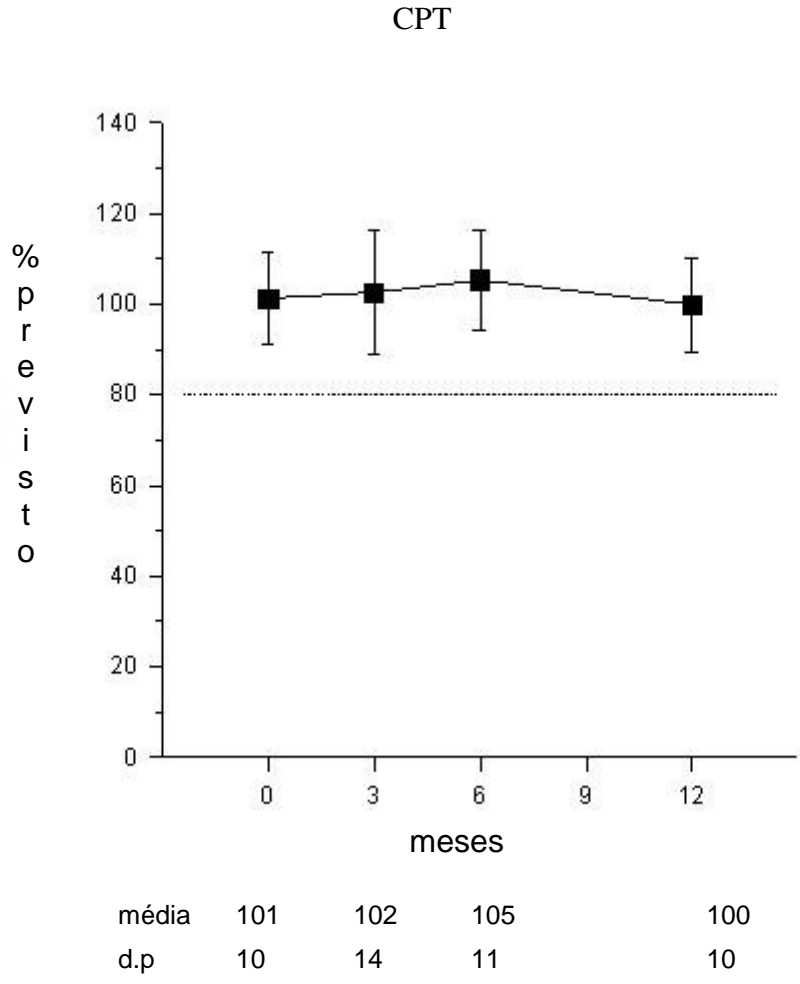
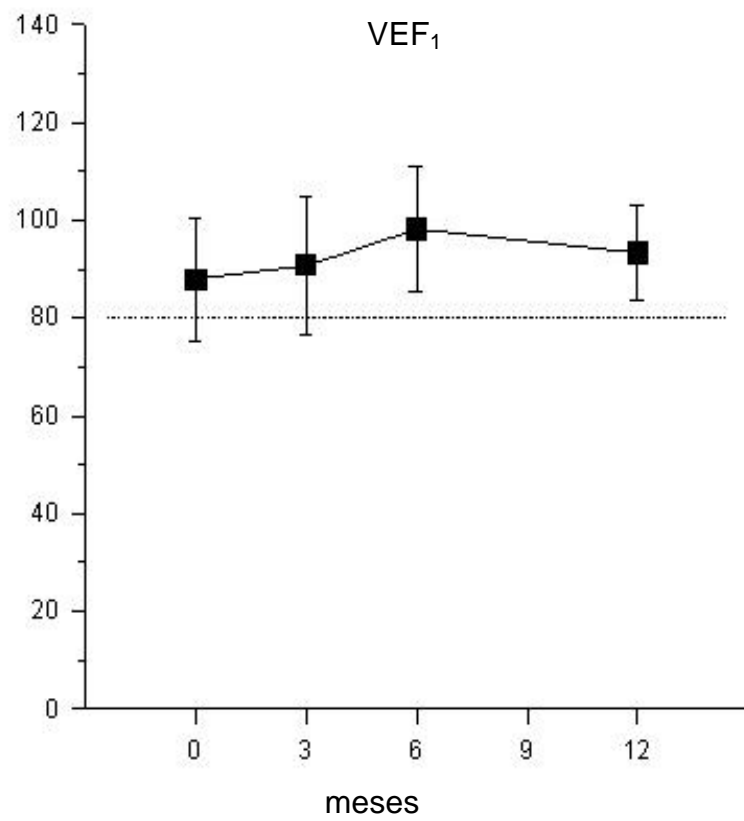


Figura 1- CPT em pacientes antes e depois do diagnóstico. A linha horizontal mostra o limite inferior da normalidade.d.p: desvio padrão.



média	88	94	102	96
d.p	10	13	13	11

Figura 2- VEF₁ em pacientes antes e depois do diagnóstico.

A linha horizontal mostra o limite inferior da normalidade.

d.p: desvio padrão

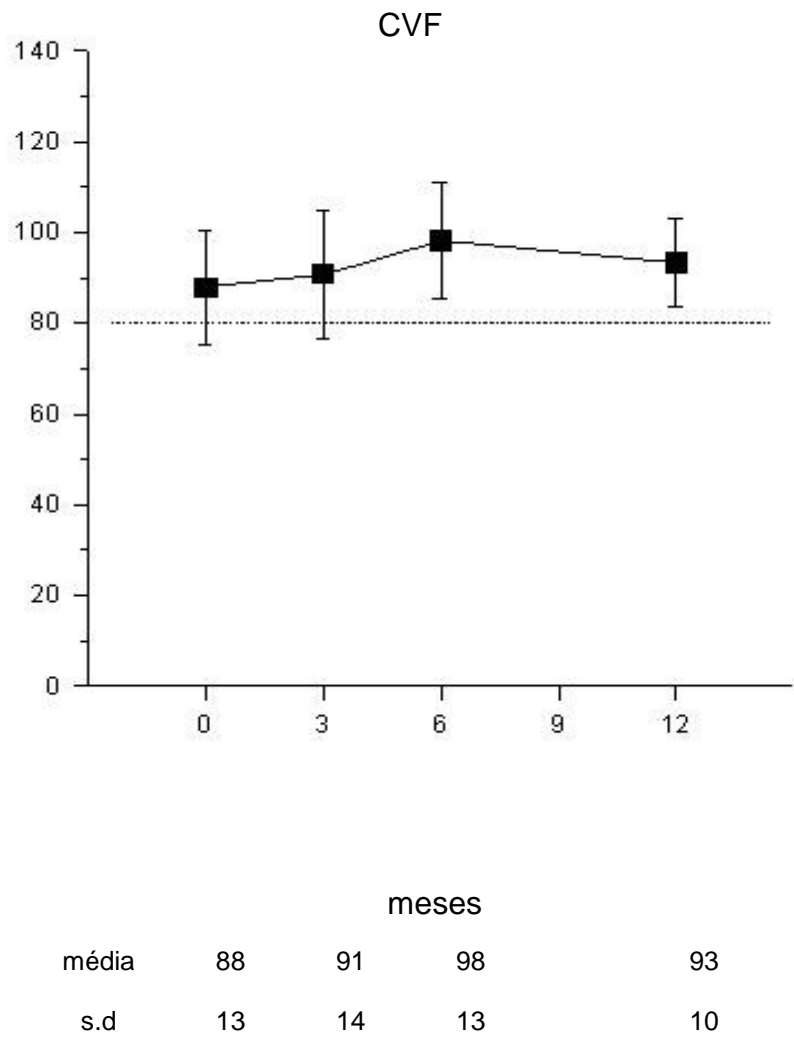
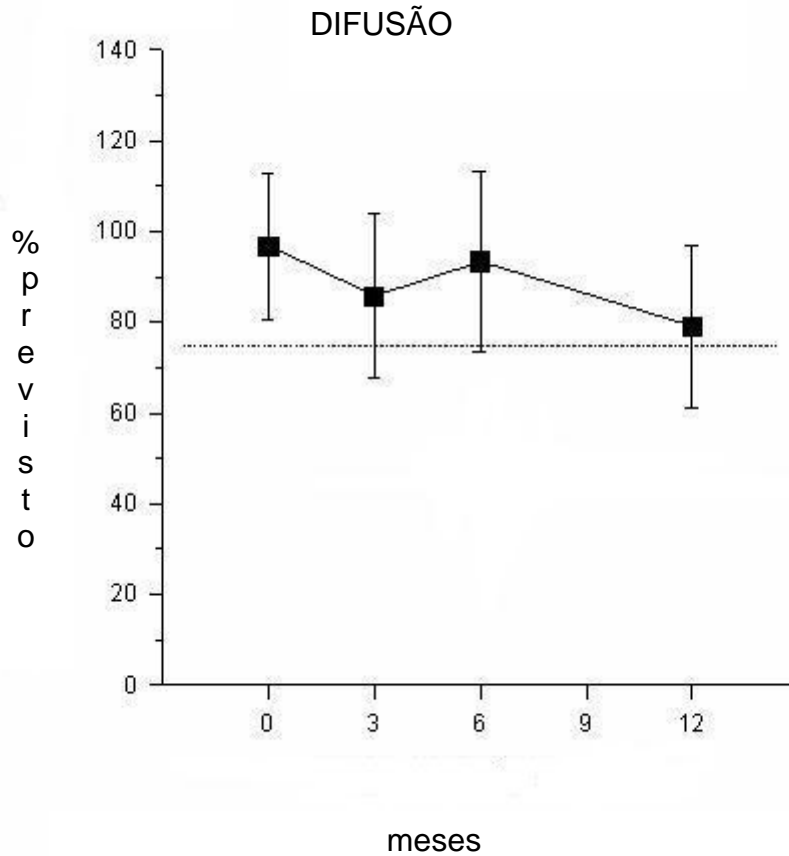


Figura 3- CVF em pacientes antes e depois do diagnóstico. A linha horizontal mostra o limite inferior da normalidade. d.p: desvio padrão



média	97	86	93	79
d.p	10	13	13	11

Figura 4- Difusão do monóxido de carbono em pacientes antes e depois do diagnóstico. A linha horizontal mostra o limite inferior da normalidade. d.p: desvio padrão.

TABELA 03. Comparação dos pacientes com diminuição progressiva da difusão e sem diminuição progressiva da difusão

Características	Com diminuição progressiva	Sem diminuição progressiva	p
	n = 4	n = 10	
Idade do diagnóstico, anos	12.5±4.4	10.7±3.5	0.43
M:F, freqüência	3:1	6:4	0.99
Esquema de quimioterapia			
Ciclofosfamida	2/4	10/10	0.07
Outros	2/4	0/10	
Diagnóstico			
LLA	0/4	3/10	0.51
Tumores Sólidos	4/4	7/10	

Dados são apresentados como média±DP, masculino:feminino freqüência, e proporções. LLA:Leucemia linfocítica aguda

DISCUSSÃO

A administração de vários agentes citotóxicos foi associada com hipersensibilidade pulmonar aguda, pneumonite crônica ou fibrose e edema pulmonar não cardiogênico (4-6). Embora a maioria dos pacientes não apresente evidências clínicas de dano pulmonar, alguns podem ter anormalidades nos testes de função pulmonar na ausência de sintomas.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar prospectivamente o desenvolvimento de alterações na função pulmonar de crianças e adolescentes em tratamento com agentes previamente associados a dano pulmonar. A maioria dos estudos relacionados com esse tipo de toxicidade está associada à bleomicina (11,20-23) e, mais recentemente, com os regimes de condicionamento usados em pacientes submetidos à TMO (3,7,10,24-29). Pacientes recebendo outras drogas potencialmente danosas ao pulmão, como a ciclofosfamida e o methotrexate (30-32), também foram estudados.

Nenhum dos nossos pacientes evidenciou alterações de padrão restritivo, ou obstrutivo; entretanto, a DLCO mostrou-se significativamente menor aos 12 meses quando comparada com o valor basal ($p = 0,02$).

A maioria dos estudos que avaliam a toxicidade pulmonar da quimioterapia é em adultos (10,24). Revisamos na literatura os estudos relacionados a crianças e adolescentes e vimos que não há um padrão bem definido de dano pulmonar secundário a quimioterapia. Também não há um método que seja padrão áureo para identificar pacientes com dano pulmonar secundário à quimioterapia. A capacidade de difusão é o teste de função pulmonar mais sensível para doença pulmonar estabelecida. Diminuição da DLCO é frequentemente o mais precoce, embora inespecífica, manifestação de doença pulmonar intersticial. A DLCO poderia ser uma razoável escolha como marcador de injúria pulmonar em pacientes com câncer tratados com quimioterapia e/ ou radioterapia (14).

Marina e cols (11) encontraram diminuição da DLCO em pacientes com doença de Hodgkin tratados com bleomicina e radioterapia. Houve diminuição nos primeiros seis meses após radioterapia e um aumento gradual após; entretanto, em alguns pacientes a DLCO permaneceu diminuída dois anos após o diagnóstico.

Hudson e cols (22) estudaram 77 crianças e adolescentes com doença de Hodgkin tratados com bleomicina, associado ou não à radioterapia; eles

encontraram alterações na DLCO em 19 (25%) dos pacientes, no mínimo, um ano após término do tratamento. Nesses 19 pacientes, os volumes também foram testados e se encontrou alterações restritivas em 10 (52%). O único paciente sintomático do estudo teve fibrose pulmonar após bleomicina (20 mg/m²) e radioterapia; ele desenvolveu múltiplos pneumotórax espontâneos que requereram intervenção na cortical.

Bossi *et al* (23) também avaliaram associação de bleomicina, radioterapia e anormalidades na DLCO em 27 pacientes com idade entre 9-23 anos com doença de Hodgkin; eles encontraram diminuição isolada da DLCO em 8/25 (32%) dos pacientes e defeitos restritivos em 5/27(18%). Houve uma associação significativa entre a ocorrência de diminuição da DLCO e a intensidade da dose de radioterapia aplicada na região mediastinal ($p=0,054$), bem como da quantidade de quimioterapia ($p=0,003$). O prejuízo da CVF e da DLCO foi associada somente com quimioterapia mais intensa ($p=0,003$).

Fanfula e cols (26) e Nyson e cols (3), ao avaliarem a função pulmonar de pacientes em tratamento para leucemias e linfomas, submetidos à TMO, encontraram diminuição da DLCO e alterações restritivas após, aproximadamente, 18 meses e 8 anos do TMO.

Makiperna e cols(33), ao avaliarem a função pulmonar de 40 pacientes tratados para tumores sólidos com ciclofosfamida, cirurgia e/ou radioterapia torácica associada, encontraram 41% de alterações restritivas, 23% de alterações obstrutivas e 8% de diminuição da difusão.

Em contraste Henk Van Berg e cols (34), ao analisarem, prospectivamente, a DLCO de 16 pacientes tratados com bleomicina para doença de Hodgkin, não encontraram alterações.

As anormalidades na função pulmonar acrescentaram para o nosso conhecimento da toxicidade pulmonar decorrente da quimioterapia; porém, o quanto essa informação é relevante do ponto de vista clínico? Nós não identificamos anormalidades clínicas e radiológicas que pudessem estar associadas a dano pulmonar. Três pacientes desenvolveram pneumonia, que mais provavelmente estava associada com infecção oportunista em agente imunocomprometido de que com dano causado por agentes quimioterápicos.

Nossa amostra foi pequena para identificar diferenças nos cinco grupos de pacientes. Quando analisamos a redução da DLCO, identificamos quatro dos 14

pacientes que haviam apresentado declínio progressivo e mais proeminente 12 meses após o diagnóstico. Os pacientes que receberam ciclofosfamida foram os que provavelmente tinham menos risco de desenvolver dano pulmonar. Esse achado é importante, pois se refere a uma droga largamente usada na oncologia pediátrica. Esse achado, entretanto, requer confirmação em uma coorte maior de pacientes.

O quanto esses achados podem nos ajudar no manejo diário dos pacientes que recebem quimioterapia, bem como no segmento dos sobreviventes tratados no passado? Embora, no momento, nosso conhecimento seja limitado e talvez não possa influenciar na modificação das nossas estratégias de tratamento, é importante fazer estudos adicionais para conhecer a implicação desse dano, identificar drogas menos tóxicas ou medidas de prevenção da redução da função pulmonar.

AGRADECIMENTOS

O estudo recebeu auxílio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Instituto do Câncer Infantil (ICI).

REFERÊNCIAS

- 1 Shaw N.J, Tweedle P.M, Eden O.B. Pulmonary function in childhood leukaemia survivors. **Medical and pediatric oncology** 1989; 17: 149-54.
- 2 Davies HA, Wales JKH. The effects of chemotherapy on the long-term survivors of malignancy. **British Journal of Hospital Medicine** 1997; 57 (5): 215-18.
- 3 Nysom K, Holm K, Hesse B, Ulrik C S, Jacobsen, Bisgaard H, Hertz H. Lung function after allogenic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma. **Archives of Disease in Childhood** 1996; 74:432-6.
- 4 Fauroux B, Meyer-Milstein A, Boccon-Gibod L, Leverger G, Clement A, Biour M, et al. Cytotoxic drug-induced pulmonary disease in infants and children. **Pediatric pulmonology** 1994; 18: 347-55.
- 5 Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. **Seminars in Oncology** 1982; 09 (1): 34-51.
- 6 Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part I: Cytotoxic drugs. **Am Rev Resp Dis** 1986; 133: 321-40.
- 7 Scultz K.R, Green J.G, Wensley D, Sargent M.A, Magee J.F, Spinelli J.J, et al. Obstrutive lung disease in children after allogenic bone marrow transplantation. **Blood** 1994;84(9):3212-20.
- 8 Neve V, Foot ABM, Michon J, Fourquet A, Zucker JM, Boulé M. Longitudinal clinical and functional pulmonary follow-up after megatherapy fractionated total body irradiation, and autologus bone marrow transplantation for metastic neuroblastoma. **Medical and Pediatric Oncology** 1999; 32: 170-176.
- 9 Miller RW, Fusner JE, Fink RJ, Murphy TM, Getson PR, Vojttava JA, et al. Pulmonary function anormalities in long-term survivors of childhood cancer. **Medical and Pediatric Oncology** 1986; 14:202-207.
- 10 Crawford S.W, Pepe M, Lin D, Benedetti F, Deeg J. Anormalidades of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. **American Journal Respiratory Crit Care Med** 1995;152:690-95.
- 11 Marina NM, Greenwald CA, Fair Clough DL, Thompson EI, Wilimas JA, Mackert PW, et al. Serial pulmonary function studies in children treated for newly diagnose Hodgkin's disease with mantle radiotherapy plus cicles of cyclophosphamide, vincristine, and procarbazine alternating with cycles of

- doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. **Cancer** 1995; 75 (7):1706-11.
- 12 Kaplan E, Sklar C, Wilmott R, Michaels S, Ghavimi F. Pulmonary function in children treated for rhabdomyosarcoma. **Medical and Pediatric Oncology** 1996; 27:79-84.
 - 13 Nysom K, Holm K, Olsen J.H, Hertz H, Hesse B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. **British Journal of Cancer** 1998; 78 (1): 21-7.
 - 14 Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. **Clin Chest Med** 2001; 22(4) 637-49.
 - 15 American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;152: 2185-98.
 - 16 Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal de Pneumologia** 2002; 28 Supl 03: 02-94; 122-38; 207-21.
 - 17 Cotes JE. Lung function: assessment and application in medicine. **Blackwell Scientific Publications**; 1965.
 - 18 Zapletal A. **J App Physiol** 1969; 26:308-316.
 - 19 Polgar G, Promadhat V. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards. Philadelphia. WB Saunders Co,1971.
 - 20 Eigen H, Wyszomierski D. Bleomycin lung injury in children pathophysiology and guidelines for management. The american **Journal of Pediatric Hematology/Oncology** 1985; 7 (1):71-8.
 - 21 Richmann SD, Levenson SM, Bunn PA, Flinn GS, Johnston De Vita VT. 67 Ga accumulation in pulmonary lesions associated with bleomycin toxicity. **Cancer** 1975; 36: 1966-72.
 - 22 Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Wilimas J, Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved – field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin’s disease. **Journal of Clinical Oncology**. 1993; 11 (1):100-08.
 - 23 Bossi G, Cerveri I, Volpini E, Corsico A, Baio A, Corbella F, et al. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin’s disease. **Annals of oncology** 1997; 8 (suppl 1): 19-24.

- 24 Serota F F, August CS, Kock PA, Fox W, D'angio G J. Pulmonary function in patients undergoing bone marrow transplantation. **Medical and Pediatric Oncology** 1984; 12: 137-43.
- 25 Kaplan E.B, Wodell R.A, Wilmott R.A, Leifer B, Lesser M.L, August C.S. Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. **Bone marrow transplantation** 1994; 14: 613-21.
- 26 Fanfulla F, Locatelli F, Zoia M.C, Giordani G, Bonetti F, Spagnolatti L, et al. Pulmonary complications and respiratory function chances after marrow transplantation in children. **Eur Respir J** 1997;10:2301-06.
- 27 Cerveri I, Zoia M.C, Fulgoni P, Corsico A, Casali L, Tinelli C, et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. **Thorax** 1999; 54 (2): 131-5.
- 28 Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, Caldera D, Martinelli G, Vitulo P, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. **Bone Marrow Transplantation** 2000; 25: 309-13.
- 29 Fulgoni P, Zoia M.C, Corsico A, Beccaria M, Georgiani G, Bossi G, et al. Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Chest** 1999; 116 (5): 1163-7.
- 30 Alvarado CS, Boat TF, Newman AJ. Late onset pulmonary fibrosis and chest deformity in two children treated with cyclophosphamide. **The Journal of Pediatrics** 1978; 92(3): 443-6.
- 31 Jenney MEM, Foragher EB, Morris-Jones PH, Woodcock AA. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukemia. **Med Pediatr Oncol** 1995; 24:222-30.
- 32 Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, Smith GJW. Methotrexate-induced pneumonitis. **Medicine** 1976; 55: 371-88.
- 33 Makiperna A, Heino M, Laitinen L, Siimes M. Lung function following treatment of malignant tumors with surgery, radiotherapy or cyclophosphamide in childhood. **Cancer** 1989; 63:625-30.
- 34 Henk van Berg, Stuve W, Behrendt H. Treatment of Hodgkin's disease in children with alternating mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) and adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) courses without radiotherapy. **Med Pediatr Oncol**. 1997; 29:23-7.

ANEXOS

1. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Estamos realizando um estudo onde avaliaremos os efeitos colaterais que podem ocorrer em alguns tratamentos para câncer infantil.

O objetivo desse estudo é avaliar os efeitos que o tratamento com quimioterapia ou radioterapia poderá causar para o pulmão .

Os pacientes que participarão desse estudo serão aqueles tratados pelo nosso serviço e que tenham indicação de receber quimioterapia ou radioterapia devido ao seu tipo de tumor. Os pacientes serão acompanhados no ambulatório ou na internação conforme a etapa do seu tratamento.

Os exames que fazem parte desse estudo serão realizados previamente ao tratamento, 3, 6 e 12 meses após o início do tratamento. Eles constarão de RX de tórax, espirometria, pletismografia e mensuração da difusão do monóxido de carbono.

O RX de tórax, a espirometria, a pletismografia e a difusão não ocasionam nenhum malefício para o paciente .

A espirometria é executada da seguinte maneira: o paciente inspira lentamente, expira lentamente; depois inspira novamente, faz uma expiração forçada e inspira novamente.

A pletismografia é feita dentro de uma cabine de vidro fechada. O paciente fica respirando o volume corrente, depois ocorre oclusão da válvula do aparelho e o paciente, nesse momento, inspira e faz uma expiração forçada.

Na difusão do monóxido de carbono, o paciente faz o volume corrente, expira todo o ar e faz uma inspiração forçada. Fica sem respirar por 10 segundos e faz uma expiração rápida.

A participação nesse estudo é voluntária e poderá nos auxiliar a detectar alterações no pulmão precocemente caso essas ocorram, permitindo-nos tomar as medidas necessárias para interferir nesse processo. A não aceitação para a participação no estudo não trará qualquer prejuízo ao tratamento do paciente.

Os pesquisadores responsáveis por esse projeto são a Dra. Vera Sabarros, o Prof. Algemir Bruneto e o Prof. Sérgio Menna Barreto, aos quais poderei recorrer caso haja alguma dúvida . (Fone: 3316-8241/ 3316-8247).

Eu, _____, responsável pelo paciente _____, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa deste trabalho, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual ele estará envolvido. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Sei que minha participação é voluntária, que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação sem prejuízo ao tratamento instituído e que as divulgações resultantes deste projeto serão mantidas anônimas.

De acordo,

_____ assinatura do paciente.

_____ assinatura do responsável

2. FICHA CLÍNICA

1. Dados do paciente

- 1.1 Nome
- 1.2 Endereço
- Fone Cidade
- 1.3 Data do nascimento
- 1.4 Nº do prontuário

2. Dados da doença e do tratamento

- 2.1 Tipo de tumor e estadiamento
- 2.2 Tratamento prévio
- 2.2.1 Radioterapia () sim () Não
- Local da radioterapia:
- Dose recebida e período:
- 2.2.2 Quimioterapia () sim () Não
- Agentes recebidos:
-
- Dose recebida e período:.....

2.3 Tratamento atual

- 2.3.1 Radioterapia () sim () Não
- Local:
- Dose recebida e período:
- 2.3.2 Quimioterapia (Tabela 03)

2.4 Sintomas prévios ao tratamento

- 2.4.1. Tosse: () sim () Não
- Se sim, caracterizar:
- 2.4.2 Dispnéia: () sim () Não

Se sim, caracterizar:

2.5 Intercorrências respiratórias durante o tratamento que possam alterar a função pulmonar

- Doença:.....
- Período:
- Doença:
- Período:

2.6 Sintomas durante o tratamento (tabela 01)

2.7. Exames prévios ao tratamento e após o início do tratamento (tabela 02)

Tabela 01- Sintomas durante o tratamento

Sintomas	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tosse												
Dispneia												
Intolerância ao exercício												

N – Não

S – Sim. Nesse caso, especificar o sintoma.

Se tosse: seca, com secreção, noturna, matinal...

Se dispneia: ao repouso, aos pequenos e médios esforços, ao exercício.

Tabela 02- Exames prévios ao tratamento e após o início do tratamento

	0	3 m	6 m	12 m
Rx de tórax				
Espirometria				
Volumes pulmonares				
Capacidade de difusão				

