

## Compensações linfáticas no pós-operatório de câncer de mama com dissecação axilar

### *Lymphatic compensation during the postoperative period after breast cancer treatment with axillary dissection*

Mariana Maia Freire de Oliveira<sup>1</sup>, Maria Teresa Pace do Amaral<sup>2</sup>, Maria Salete Costa Gurgel<sup>1</sup>

#### Resumo

Linfedema secundário ao câncer de mama resulta em morbidade física e psicológica, e compromete a qualidade de vida. O objetivo desta revisão da literatura foi estudar as compensações linfáticas após cirurgia para câncer de mama e os fatores que interferem neste processo, visando a compreender a etiopatogenia do linfedema. Foram incluídos artigos publicados de 1985 a 2012, da base de dados *Pubmed*. Segundo a literatura, a linfangiogênese reduz danos nos vasos linfáticos; há pouca evidência de que o fator de crescimento vascular endotelial linfático é aumentado nas mulheres com linfedema; anastomoses linfovenosas são observadas 60 dias após a cirurgia; mulheres sem linfedema adquiriram mecanismos alternativos para remoção das proteínas do interstício, e exercício ativo estimula bombeamento linfático e venoso. Orientações dos fatores de risco para linfedema devem ser empregadas por profissionais da saúde. O efeito de linfangiogênese, proteólise e anastomoses linfovenosas sobre o desenvolvimento do linfedema deve ser estudado, pois são eventos intimamente relacionados.

**Palavras-chave:** sistema linfático; linfedema; câncer de mama.

#### Abstract

Lymphedema secondary to breast cancer causes physical and psychological morbidity and compromises quality of life. The objective of this literature review was to study lymphatic compensation after surgery for breast cancer and the factors that influence this process, with a view to understanding the etiopathogenesis of lymphedema. Articles indexed on *Pubmed* published from 1985 to 2012 were reviewed. According to the literature, lymphangiogenesis reduces damage to lymph vessels; there is little evidence that Vascular Endothelial Growth Factor is elevated in women with lymphedema; lymphovenous communications can be observed 60 days after surgery; women without lymphedema have acquired alternative mechanisms for removal of proteins from the interstitial space; and active exercise stimulates lymphatic and venous pumping. Health professionals should teach these patients about the risk factors for lymphedema. The effects of lymphangiogenesis, proteolysis and lymphovenous communications on development of lymphedema should be studied, since these events are intimately related.

**Keywords:** lymphatic system; lymphedema; breast cancer.

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Curso de Fisioterapia, Departamento de Gestão e Cuidados em Saúde, Santos, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Maio 15, 2014. Aceito em: Janeiro 22, 2015.

O trabalho foi desenvolvido na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.

## ■ INTRODUÇÃO

A incidência do linfedema após tratamento para câncer de mama varia de 2,4 a 56%<sup>1</sup>. A prevalência é estimada em 49%, quando incluídos os sintomas relatados pelas pacientes<sup>2</sup>. A maioria dos casos ocorre durante os primeiros 18 meses pós-operatórios<sup>3</sup> e pode provocar substancial prejuízo funcional e psicológico para a paciente.

A etiopatogenia do linfedema tem origem em um desequilíbrio quantitativo entre o volume linfático produzido e a capacidade de transporte do sistema linfático (SL), podendo ocorrer com dano mínimo ou mesmo sem dano aos linfonodos axilares<sup>4,5</sup>. Entretanto, esse desequilíbrio ainda não está claramente elucidado<sup>6</sup>. Sabe-se que, se a produção normal de linfa for maior que a capacidade de transportá-la, há formação do linfedema<sup>4-6</sup> e que alguns pacientes são predispostos a desenvolvê-lo devido a uma função linfática previamente ineficiente no membro, ainda não afetado<sup>6</sup>. Em mulheres submetidas ao tratamento de câncer de mama, os fatores relacionados ao desenvolvimento do linfedema são: radioterapia axilar<sup>7</sup>, idade, número de linfonodos dissecados e positivos para neoplasia maligna, nível de Berg dissecados<sup>7</sup>, obesidade, técnica cirúrgica e infecção<sup>8,9</sup>.

A dissecação axilar pode interromper o fluxo linfático e resulta em aumento da pressão hidrostática na parede dos vasos, fazendo com que estes se dilatam e, portanto, provoca-se um afastamento das suas válvulas linfáticas, o que provoca o refluxo de linfa<sup>10</sup>. A biópsia do linfonodo sentinela reduziu a incidência do linfedema, que é de aproximadamente 17% em 12 meses de pós-operatório<sup>11</sup>.

Para compreender a fisiopatologia do linfedema e prevenir seu desenvolvimento, estão sendo investigados fatores associados à regeneração da função linfática, como linfangiogênese<sup>6,12</sup>; fator de crescimento vascular endotelial linfático<sup>13</sup>; anastomoses linfolinfáticas<sup>14-17</sup>; remoção intersticial de proteína<sup>16,17</sup>, e técnicas fisioterapêuticas empregadas no pós-operatório por câncer de mama, como a drenagem linfática manual (DLM)<sup>18,19</sup> e os exercícios<sup>10,20</sup>.

O objetivo deste trabalho é descrever o processo de recuperação do tecido linfático no pós-operatório por câncer de mama, bem como os fatores que colaboram para este processo.

## ■ MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura utilizando-se a base de dados *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>), empregando os descritores: *breast cancer*, *lymphedema*, *lymphangiogenesis*,

*vascular endothelial growth factor C*, *lymphovenous communications*, *protein transport / proteolysis*, *physiotherapy*, *exercise*, *manual lymphatic drainage*. A pesquisa considerou artigos publicados no período de 1985 a 2012.

Os artigos foram selecionados por acessibilidade, considerando estudos que abordavam o comportamento do SL no pós-operatório de câncer de mama e aqueles que descreviam a influência de técnicas fisioterapêuticas empregadas no pós-operatório. Foram incluídos estudos na língua inglesa, sendo a seleção ampliada por meio de outras fontes, como referências citadas nos artigos obtidos.

## ■ RESULTADOS

Foi selecionado um total de 27 artigos. Após leitura dos trabalhos obtidos na íntegra, foram incluídos 12 trabalhos, sendo que nove estudaram mulheres operadas de câncer de mama, dois empregaram modelo animal e um artigo de revisão. Os resultados foram elaborados de forma descritiva e expostos na Tabela 1, a qual apresenta as variáveis e as técnicas estudadas, bem como os resultados obtidos.

Em relação às palavras-chave consideradas, foram encontradas na literatura as seguintes informações:

**Linfangiogênese:** reduz o dano dos vasos linfáticos decorrente da dissecação axilar<sup>12</sup> e, em muitos casos, a capacidade de transporte dos novos vasos formados pode ser suficiente para prevenir o linfedema<sup>6</sup>.

**Fator de Crescimento Vascular Endotelial Linfático (VEGF-C):** a regeneração linfática e o VEGF-C são regulados pela presença ou pela ausência de fluxo intersticial tecidual. A insuficiência linfática resulta em uma redução na velocidade do fluxo de fluido para o SL e esta é detectada nas células intersticiais, provavelmente por fibroblastos, que estimulam o aumento na produção de VEGF-C<sup>6</sup>. Este age estimulando a linfangiogênese, a contração linfática e o aumento do fluxo linfático<sup>6</sup>.

No entanto, em condições de baixo fluxo, em vez de agir sobre o SL, o VEGF-C atua nos vasos sanguíneos, aumentando a filtração de fluido. O aumento do fluxo intersticial restaura a pressão tecidual, mas à custa de aumento de volume, resultando em aumento do fluxo de linfa para os vasos linfáticos, o que conduz à redução da liberação de VEGF-C. Se este estado for alterado novamente devido a uma insuficiência linfática, o VEGF-C é novamente produzido e este ciclo permanece até que o equilíbrio seja alcançado<sup>6</sup>.

Estudo com modelo animal com linfedema verificou que a terapia com VEGF-C reverteu o edema através

Tabela 1. Estudos sobre a repercussão da dissecação de linfonodos sobre as compensações linfáticas.

| Autores                       | Amostra  | Variável Analisada   | Resultados  |
|-------------------------------|--|--|---|
| Stanton et al. <sup>21</sup>  | 14 mulheres saudáveis e 22 com dissecação axilar | Capacidade e nível de filtração microvascular em MMSS (operado × contralateral)      | Não houve diferença significativa entre os MMSS   |
| Box et al. <sup>22</sup>      | 65 *   | Exercícios + orientações × orientações   | Exercícios diminuem incidência de linfedema e alteram sua progressão                    |
| Yoon et al. <sup>23</sup>     | Modelo animal                                    | VEGF-C   | Estimula a linfangiogênese e reverte o edema  |
| Lane et al. <sup>12</sup>     | 16 *   | Exercícios resistidos e aeróbicos  | Não aumentam risco de linfedema   |
| Pain et al. <sup>16</sup>     | 16 *   | Captação de proteínas sanguíneas   | Removidas por comunicações linfolinfáticas ou por degradação enzimática                 |
| Ahmed et al. <sup>24</sup>    | 45 *   | Exercícios resistidos × controle   | Não aumentou risco e não exacerbou os sintomas de linfedema                             |
| Modi et al. <sup>15</sup>     | Revisão  | Anastomoses linfovenosas   | Rota alternativa para a drenagem linfática  |
| Sagen et al. <sup>25</sup>    | 204 *  | Três grupos: restrição de atividades; sem restrição; exercícios resistidos moderados | Mulheres devem ser encorajadas a manter suas atividades sem restrição                   |
| Sarri et al. <sup>26</sup>    | 22 *   | Drenagem linfática manual  | Conduz a diferença significativa na ascensão do radiofármaco                            |
| Lacomba et al. <sup>27</sup>  | 160 *  | Estratégias educacionais × DLM+Exercícios+Estratégias educacionais                   | Menor incidência de linfedema nas mulheres que fizeram DLM                              |
| Bates et al. <sup>6</sup>     | Ovinos   | Linfangiogênese e VEGF-C   | Previne manifestação clínica do linfedema. Há aumento da resistência hidráulica capilar |
| Devoogdt et al. <sup>28</sup> | 160 *  | Exercícios × Exercícios +DLM   | Adição da DLM não tem efeito na redução da incidência de linfedema                      |

\*Mulheres operadas por câncer de mama.

da linfangiogênese<sup>23</sup>. Entretanto, ainda há pouca evidência de que o VEGF-C é aumentado nas mulheres que apresentam linfedema pós-mastectomia<sup>23</sup>.

**Anastomoses linfovenosas:** rota possível para acesso da linfa às veias<sup>14</sup>, evidentes em humanos e modelos animais<sup>16,17</sup>. Após lesão ao SL, este desenvolve uma continuação do endotélio venoso, com regressão subsequente de todas as comunicações linfovenosas, exceto as do pescoço. Se alguma anastomose persistir no membro superior do adulto, esta se torna funcional após o bloqueio da rota normal de drenagem linfática<sup>15</sup>.

Em estudo realizado com linfocintilografia em 37 mulheres no pré e no pós-operatório de câncer de mama com dissecação axilar, observaram-se alterações relevantes, tais como refluxo dérmico e comprometimento na velocidade e na intensidade de captação do radiofármaco, demonstrando a existência de diferenças funcionais do SL dos membros superiores<sup>14</sup>. Além disto, constatou-se que alterações no padrão de drenagem linfática podem ser percebidas com 60 dias de pós-operatório, tal como a presença de anastomose linfovenosa<sup>14</sup>.

**Transporte proteico:** o transporte macromolecular entre o capilar sanguíneo e o espaço intersticial é predominantemente por convecção e, em situação normal, não é significativo. Após a cirurgia, entretanto, este transporte pode ocorrer pelas anastomoses

linfovenosas periféricas anatômicas que se abrem ou diretamente através do endotélio capilar venoso, possivelmente provocado pelo aumento da pressão intersticial resultante do trauma cirúrgico. Além disso, esta poderá ser facilitada pela degradação enzimática de proteínas em fragmentos com maior difusibilidade<sup>16</sup>.

As mulheres que não desenvolvem linfedema após cirurgia de câncer de mama possivelmente desenvolvem rotas alternativas para remoção das proteínas do espaço intersticial do membro superior, que podem ser anatômicas (comunicações linfolinfáticas ou linfovenosas distais à excisão linfonodal)<sup>16</sup> e/ou funcionais (aumento no transporte proteico pelos vasos sanguíneos locais)<sup>16,17</sup>.

**Técnicas de Reabilitação Fisioterapêuticas:** estudos demonstram a efetividade da reabilitação de pacientes após cirurgia de câncer de mama<sup>29-31</sup>, tendo, entre outros objetivos, a prevenção do linfedema. Entre os recursos mais estudados, encontram-se os exercícios miolinfocinéticos e a drenagem linfática manual (DLM)<sup>26,29-31</sup>.

A DLM é indicada no pós-operatório de câncer de mama, pois aumenta o fluxo linfático sem aumentar a filtração capilar<sup>18</sup>. Entre seus efeitos fisiológicos, observam-se: aumento na contração dos linfangions<sup>19</sup>, aumento da absorção de proteínas pelos capilares linfáticos<sup>20</sup>, redução da hipertensão microlinfática<sup>32</sup>

e melhora da drenagem linfática colateral entre as regiões linfáticas da pele<sup>33</sup>, sem aumentar o risco de metástases. Através da linfocintilografia de membros superiores em mulheres operadas de câncer de mama, foi possível observar que esta técnica favoreceu a maior absorção do radiofármaco nos linfonodos visualizados previamente à DLM, assim como a visualização de outros linfonodos não evidentes<sup>26</sup>. Portanto, previne o aumento da circunferência do membro<sup>32</sup>.

Os exercícios miolinfocinéticos estimulam as contrações músculo-esqueléticas, principal mecanismo de bombeamento para a drenagem linfática e venosa<sup>10</sup>; redefinem a unidade do sistema nervoso simpático para os vasos linfáticos, estimulando sua contração<sup>10</sup>; aumentam a densidade capilar no leito muscular<sup>34</sup> e estimulam a linfangiogênese ao redor do dano aos linfáticos axilares<sup>20</sup>, que auxiliam a formação e a propulsão linfática<sup>12</sup>, contribuindo assim para a prevenção do linfedema a longo prazo<sup>10</sup>. Porém, estudo empregando linfocintilografia não suporta a hipótese de que o exercício resulta em aumento da drenagem linfática<sup>34</sup>.

## ■ DISCUSSÃO

Grande parte das mulheres submetidas à dissecação axilar não desenvolve linfedema<sup>16</sup>; porém, os mecanismos de compensação linfática não são completamente conhecidos. Sugere-se que a ocorrência da abertura de comunicações linfovenosas anatômicas no membro superior, redirecionando a linfa através das anastomoses linfolinfáticas distais à dissecação linfonodal, e o aumento da proteólise tecidual mediada por macrófagos<sup>16</sup> sejam mecanismos que compensam os danos ao SL, prevenindo a estase linfática no membro superior homolateral à cirurgia.

Padrões anormais de drenagem linfática superficial foram observados em um cadáver operado de câncer de mama havia 11 anos, ao se comparar o membro superior homolateral à cirurgia sem linfedema, com o membro contralateral. Os padrões encontrados foram: vias interrompidas com desvio de fluxo em intervalos frequentes; refluxo dérmico; abertura de canais entre os coletores superficiais e entre os sistemas superficial e profundo; atrofia do SL; alargamento benigno dos linfonodos no membro superior, e anastomoses linfovenosas. Os autores associam a ausência de linfedema à eficiência do SL profundo, a alguns linfonodos axilares residuais, à presença de comunicação entre o sistema superficial e profundo, e à presença de interconexões entre os coletores superficiais<sup>35</sup>. No entanto, estudo realizado por Batse et al. aponta para a hipótese de que as

características linfocintilográficas observadas no linfedema pós-mastectomia – tais como dilatação das vias e extravasamento e refluxo dérmico – também podem ser observadas no membro superior de mulheres sem linfedema<sup>6</sup>, sugerindo, portanto, que estas adaptações não seriam suficientes para prevenir o linfedema.

Ao acompanhar 16 mulheres operadas de câncer de mama durante três anos, Pain et al.<sup>16</sup> relacionaram a menor tendência de desenvolver linfedema ao aumento na mobilização da proteína injetada no espaço subcutâneo, através do endotélio vascular ou por novas comunicações linfovenosas. Considera-se, porém, que mais estudos são necessários para corroborar estes achados<sup>16</sup>.

A abertura das anastomoses linfolinfáticas pode ser prejudicada pelo processo cicatricial inadequado, pela formação de seroma, pela radioterapia e por exercícios precoces inadequados<sup>13,14</sup>. A restauração do fluxo linfático é beneficiada pelas seguintes condições: processo cicatricial adequado, imobilização do ombro homolateral à cirurgia, DLM, exercícios miolinfocinéticos e cirurgias menos agressivas<sup>14</sup>.

A fisioterapia tem fundamental papel na prevenção, na detecção precoce e no tratamento do linfedema secundário ao câncer de mama<sup>26,29-31,36</sup>, sendo adotada como protocolo em serviços de referência<sup>30,31</sup>. Os estudos demonstram que a recuperação ou a manutenção da mobilidade de ombro é baseada em exercícios de mobilidade e alongamento<sup>36</sup>, e sugerem que a intervenção precoce não aumenta as complicações, como infecções, distúrbios cicatriciais ou linfedema<sup>36,37</sup>.

Baixa incidência de linfedema foi observada em mulheres que se exercitavam regularmente, que recebiam orientações educativas pré-operatórias e que seguiam os autocuidados<sup>30</sup>. A repercussão do exercício precoce na formação de novos vasos ainda é discutida<sup>37</sup>. Acredita-se que o exercício regular estimule a linfangiogênese e que pode reduzir os danos gerados pela dissecação e pela radioterapia axilares<sup>20</sup>. Resultados da linfocintilografia de mulheres operadas por câncer de mama e com membros clinicamente normais foram ocasionalmente anormais, mostrando retardo na drenagem linfática, devido à ineficiência contrátil dos vasos linfáticos<sup>20</sup>. No entanto, dois minutos de exercícios normalizaram a pressão linfática, acelerando a drenagem da linfa e, em alguns casos, evidenciaram os mecanismos compensatórios do linfedema<sup>38</sup>.

Em ovinos com SL íntegro, submetidos a exercícios de curta duração, foi observado aumento da frequência das contrações e do fluxo linfáticos em relação aos valores basais<sup>39</sup>. O exercício provoca aumento na

pressão arterial e no débito cardíaco, resultando em maior filtração capilar, que leva a um aumento da pressão intersticial, facilitando a entrada de líquidos e proteínas para os capilares linfáticos. No entanto, não existe correlação entre a propulsão de fluidos e os movimentos normais em um tecido isolado preparado<sup>12,39</sup>. Outros autores observaram que, durante o exercício, ambos os mecanismos, intrínsecos e extrínsecos, são reforçados, aumentando a propulsão da linfa através dos vasos linfáticos<sup>12,15</sup>.

Independentemente do que acontece com os vasos linfáticos, o impacto positivo do exercício nos sistemas muscular e cardiovascular parece favorecer a remoção de linfa de um sistema deficiente de transporte linfático, incluindo o efeito de bomba muscular no fluxo venoso e, provavelmente, linfático<sup>34</sup>.

Estudo randomizado com 22 mulheres no pós-operatório de câncer de mama verificou o efeito da DLM através da linfocintilografia. Doze foram submetidas à DLM. Todas realizaram linfocintilografia dos membros superiores em duas ocasiões diferentes, antes e após a DLM. A efetividade da DLM foi observada pela diferença significativa na progressão do radiofármaco. Os autores consideram, portanto, que este recurso pode ser indicado como uma medida preventiva para evitar o desenvolvimento do linfedema<sup>37</sup>. Corroborando com o achado de Lacombe, que observou o efeito da DLM sobre a circulação linfática, especialmente a subcutânea, e sobre os capilares linfáticos iniciais, visando à remoção do fluido intersticial. Considerou que a fisioterapia precoce foi efetiva na prevenção do linfedema pelo menos durante o primeiro ano após a cirurgia<sup>27</sup>.

Uma vez que as manobras da DLM desviam o fluxo linfático em uma direção diferente do normal, estas estimulam, assim, uma via alternativa de drenagem<sup>26</sup>. Considerando-se que a inflamação, devido à agressão cirúrgica, dificulta a drenagem linfática e provoca o aumento de volume do membro, a estagnação da proteína no espaço intersticial e os riscos de complicações, os resultados dos estudos reforçam a necessidade de estimular a drenagem linfática precocemente. A autodrenagem é uma técnica de fácil realização pelos pacientes e pode ser orientada pelos profissionais envolvidos na reabilitação<sup>26</sup>.

Portanto, os profissionais da área da saúde devem informar as pacientes quanto aos cuidados com o membro superior e aos fatores de risco para linfedema já definidos, assim como utilizar as técnicas já estabelecidas na literatura para a prevenção e tratamento desta doença.

O SL é um campo emergente de investigação<sup>37</sup>. Nos últimos anos, o desenvolvimento e a validação de

diferentes sistemas de cultivo e novos modelos *in vivo* contribuíram para a rápida expansão do conhecimento sobre os mecanismos de desenvolvimento linfático e as doenças associadas à disfunção linfática<sup>40</sup>. Entretanto, mais informações sobre os efeitos da linfangiogênese, da proteólise extralinfática e das anastomoses linfovenosas sobre o desenvolvimento do linfedema são questões a serem discutidas, já que ambos os eventos estão intimamente relacionados.

## CONCLUSÃO

Mais informações sobre o processo de recuperação do tecido linfático no pós-operatório por câncer de mama e o desenvolvimento do linfedema são questões a serem discutidas, já que estes eventos estão intimamente relacionados. Os achados sugerem que orientar as pacientes quanto aos fatores de risco para linfedema já definidos constitui estratégia essencial a ser empregada por profissionais da área da saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Preston NJ, Seers K, Mortimer PS. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1).
2. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001;92(6):1368-77. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6<1368::AID-CNCR1459>3.0.CO;2-9](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1368::AID-CNCR1459>3.0.CO;2-9). PMID:11745212
3. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM*. 2005;98(5):343-8. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hci053>. PMID:15820971
4. Stanton AWB, Modi S, Mellor RH, et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. *Clin Sci*. 2006;110(5):553-61. <http://dx.doi.org/10.1042/CS20050277>. PMID:16343054
5. Kim C, Li B, Papaiconomou C, Zakharov A, Johnston M. Functional impact of lymphangiogenesis on fluid transport after lymph node excision. *Lymphology*. 2003;36(3):111-9. PMID:14552030.
6. Bates DO. An interstitial hypothesis for breast cancer related lymphoedema. *Pathophysiology*. 2010;17(4):289-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.10.006>. PMID:19963358
7. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1959-72. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0452-2>. PMID:19365624
8. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg*. 2007;59(4):464-72. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sap.0000257149.42922.7e>. PMID:17901744
9. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3536-42. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4899>. PMID:18640935



10. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Exercise for women with or at risk for breast cancer-related lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86(10):1398-405. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20050328>. PMID:17012644
11. Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir MA. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg.* 2006;192(5):636-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.08.018>. PMID:17071198
12. Lane K, Worsley D, McKenzie D. Exercise and the lymphatic system: implications for breast-cancer survivors. *Sport Med.* 2005 35(6):461-71.
13. Stanton AW, Modi S, Bennett Britton TM, et al. Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):549-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-008-0259-z>. PMID:19052859
14. Rezende LF, Pedras FV, Ramos CD, Gurgel MSC. Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection. *Tumori.* 2011;97(3):309-15. PMID:21789008.
15. Modi S, Stanton AWB, Mortimer PS, Levick JR. Clinical assessment of human lymph flow using removal rate constants of interstitial macromolecules: a critical review of lymphoscintigraphy. *Lymphat Res Biol.* 2007;5(3):183-202. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2007.5306>. PMID:18035937
16. Pain SJ, Barber RW, Solanki CK, et al. Short-term effects of axillary lymph node clearance surgery on lymphatic physiology of the arm in breast cancer. *J Appl Physiol.* 2005;99(6):2345-51. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00372.2005>. PMID:16288099
17. Jila A, Kim H, Nguyen VPKH, et al. Lymphangiogenesis following obstruction of large postnodal lymphatics in sheep. *Microvasc Res.* 2007;73(3):214-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2006.11.003>. PMID:17188720
18. Hutzschenreuter P, Brümmer H, Ebberfeld K. [Experimental and clinical studies of the mechanism of effect of manual lymph drainage therapy]. *Z Lymphol.* 1989;13(1):62-4. PMID:2672666.
19. Leduc O, Bourgeois A. Bandages: scintigraphic demonstration of its efficacy on colloidal protein reabsorption during muscle activity. In: *International Congress of Lymphology*; 1989. Amsterdam: Elsevier; 1990. p. 421-3.
20. Lane KN, Dolan LB, Worsley D, McKenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *J Appl Physiol.* 2007;103(3):917-25. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00077.2007>. PMID:17585046
21. Stanton AW, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Comparison of microvascular filtration in human arms with and without postmastectomy oedema. *Exp Physiol.* 1999;84(2):405-19.
22. Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphoedema. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;75(1):51-64.
23. Yoon YS, Murayama T, Gravereaux E, et al. VEGF-C gene therapy augments postnatal lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphedema. *J Clin Invest.* 2003;111(5):717-25. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI15830>. PMID:12618526
24. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18):2765-72.
25. Sagen A, Kåresen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol.* 2009;48(8):1102-10. <http://dx.doi.org/10.3109/02841860903061683>.
26. Sarri AJ, Moriguchi SM, Dias R, et al. Physiotherapeutic stimulation: early prevention of lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer treatment. *Exp Ther Med.* 2010 1:147-52.
27. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ.* 2010;340(1):b5396. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b5396>. PMID:20068255
28. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;343:d5326.
29. van der Horst CMAM, Kenter JAL, de Jong MT, Keeman JN. Shoulder function following early mobilization of the shoulder after mastectomy and axillary dissection. *Neth J Surg.* 1985;37(4):105-8. PMID:3900809.
30. de Rezende LF, Franco RL, de Rezende MF, Beletti PO, Morais SS, Gurgel MS. Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance. *Tumori.* 2006;92(1):55-61. PMID:16683384.
31. Oliveira MMF, Gurgel MSC, Miranda MS, Okubo MA, Feijó LFA, Souza GA. Efficacy of shoulder exercise on locoregional complications in women undergoing radiotherapy for breast cancer: clinical Trial. *Braz J Phys Ther.* 2009;13(2):136-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552009005000017>.
32. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2002;11(4):254-61. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2354.2002.00312.x>. PMID:12492462
33. Cheifetz O, Haley L, Breast Cancer Action. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. *Can Fam Physician.* 2010;56(12):1277-84. PMID:21375063.
34. Schmitz KH, Troxel AB, Chevillat A, et al. Physical Activity and Lymphedema (the PAL trial): assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. *Contemp Clin Trials.* 2009;30(3):233-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2009.01.001>. PMID:19171204
35. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):982-91. <http://dx.doi.org/10.1097/01.prs.0000277995.25009.3e>. PMID:17805128
36. Gomide LB, Matheus JP, Candido dos Reis FJ. Morbidity after breast cancer treatment and physiotherapeutic performance. *Int J Clin Pract.* 2007;61(6):972-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01152.x>. PMID:17362480
37. Gashev AA, Zawieja DC. Physiology of human lymphatic contractility: a historical perspective. *Lymphology.* 2001;34(3):124-34. PMID:11549124.
38. Tartaglione G, Pagan M, Morese R, et al. Intradermal lymphoscintigraphy at rest and after exercise: a new technique for the functional assessment of the lymphatic system in patients with lymphoedema. *Nucl Med Commun.* 2010;31(6):547-51. PMID:20215978.
39. McGeown JG, McHale NG, Thornbury KD. The role of external compression and movement in lymph propulsion in the sheep hind limb. *J Physiol.* 1987;387(1):83-93. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016564>. PMID:3656186
40. Bruyère F, Noël A. Lymphangiogenesis: in vitro and in vivo models. *FASEB J.* 2010;24(1):8-21. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.09-132852>. PMID:19726757

---

**Correspondência**

Mariana Maia Freire de Oliveira  
Universidade Estadual de Campinas, Setor de Fisioterapia (CAISM/  
UNICAMP)  
Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária  
CEP 13083-330 - Campinas (SP), Brasil  
Tel: (19) 3521-9428  
E-mail: marimfo@yahoo.com.br

**Informações sobre os autores**

MMFO - Doutora, Fisioterapeuta do Setor de Fisioterapia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

MTPA - Professora Adjunta do Departamento de Gestão e Cuidados em Saúde, Curso de Fisioterapia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

MSCG - Professora Livre Docente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

**Contribuições dos autores**

Concepção e desenho do estudo: MMFO, MTPA, MSCG

Análise e interpretação dos dados: MMFO, MTPA

Coleta de dados: MMFO

Redação do artigo: MMFO, MTPA

Revisão crítica do texto: MSCG

Aprovação final do artigo\*: MMFO, MTPA, MSCG

Análise estatística: N/A

Responsabilidade geral pelo estudo: MMFO

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida do J Vasc Bras.