

Fatores de risco para linfedema após câncer de mama: uma revisão da literatura

Risk factors of arm lymphedema after breast cancer: a literature review

Anke Bergmann¹, Inês Echenique Mattos², Rosalina Jorge Koifman²

Estudo desenvolvido no DEMQS/Ensp/Fiocruz – Depto. de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹ Fisioterapeuta Dra. do Grupo de Pesquisa em Fisioterapia do Unisuam – Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

² Profas. Dras. do DEMQS/Ensp/Fiocruz

ENDEREÇO PARA
CORRESPONDÊNCIA

Anke Bergmann
Seção de Fisioterapia / HC III
R. Visconde de Santa Izabel 274
20560-120 Rio de Janeiro RJ
e-mail: abergmann@inca.gov.br

APRESENTAÇÃO

out. 2006

ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

abr. 2008

RESUMO: O linfedema representa uma das principais seqüelas do câncer de mama. Esta revisão da literatura visou discutir os principais fatores associados ao linfedema após o tratamento do câncer de mama. Foram selecionados 26 artigos publicados entre janeiro de 2000 e março de 2008 nas bases Medline e Lilacs, utilizando os descritores *breast neoplasms*, *lymphedema*, *upper extremity*, *arm* e *risk factors*. Sua revisão permitiu discutir os fatores relacionados ao linfedema, quanto a: clínica e paciente (tabagismo, escolaridade, etnia, comorbidades, hipertensão arterial, diabetes melito, menopausa, idade, peso corporal, índice de massa corporal, atividade física, membro dominante, restrição articular, infecção, seroma e trauma no membro superior); tratamento do câncer de mama (cirurgia, reconstrução mamária, número de linfonodos retirados, nível da linfadenectomia axilar, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e tempo transcorrido após o tratamento); tumor (tamanho, grau, localização, comprometimento dos linfonodos axilares e estadiamento). A revisão feita indica que a linfadenectomia axilar, a radioterapia em cadeias de drenagem e a obesidade são fatores preponderantes do risco para desenvolvimento do linfedema.

DESCRIPTORES: Fatores de risco; Linfedema; Neoplasias da mama/complicações

ABSTRACT: Arm lymphedema is one of the most frequent sequelae of breast cancer treatment. The purpose of this literature review was to discuss main risk factors of lymphedema after breast cancer treatment. The search in Medline and Lilacs databases, by means of key words *breast neoplasms*, *lymphedema*, *upper extremity*, *arm*, and *risk factors*, allowed selecting 26 studies published between January, 2000, and March, 2008. This review discusses factors linked to: clinic and the patient (smoking, education level, race/ethnicity, comorbidity, hypertension, diabetes, menopause, age, weight, body mass index, physical activity, handedness, impaired range of motion, infection, seroma and arm injuries); breast cancer treatment (type of surgery, breast reconstruction, number of axillary lymph nodes removed, level of axillary surgery, radiotherapy, chemotherapy, tamoxifen treatment, and time-span after axillary lymph node dissection); tumour (size, grade, location, node status, number of positive nodes and stage of the tumour). This review shows that the axillary surgery, axillary radiotherapy and obesity are important risk factors of lymphedema.

KEY WORDS: Breast neoplasms/complications; Lymphedema; Risk factors

INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa um importante foco de atenção mundial devido ao crescente aumento de sua incidência¹. Uma das principais seqüelas do seu tratamento é o linfedema de membro superior que, após sua instalação, se torna uma condição crônica e incapacitante, causando importantes problemas físicos, sociais e psicológicos^{2,3}. Entretanto, nem todas as mulheres submetidas ao tratamento para câncer de mama desenvolvem linfedema, em decorrência da instalação de mecanismos compensatórios entre o sistema linfático e sanguíneo⁴. Algumas características relacionadas à mulher, as complicações pós-operatórias, as atividades desenvolvidas e a exposição a traumas e temperaturas elevadas⁵ podem desencadear o desequilíbrio entre esses sistemas. O conhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento do linfedema é primordial para o estabelecimento de condutas preventivas, sejam elas pré, intra ou pós-operatórias. Este artigo tem como objetivo discutir, através de uma revisão bibliográfica sistemática, os principais fatores associados ao linfedema após o tratamento do câncer de mama.

METODOLOGIA

Esta foi uma revisão bibliográfica de artigos originais disponíveis nas bases de dados Medline e Lilacs, no período de janeiro de 2000 a março de 2008, publicados em inglês, francês, português e espanhol, utilizando as palavras chaves: *breast neoplasms; lymphedema; upper extremity; arm; e risk factors*. Foram identificados 31 estudos, sendo 5 excluídos^{3,6-9} por incluírem mulheres com edema transitório, não caracterizando, portanto, uma condição crônica¹⁰. Esta revisão contemplou pois 26 artigos. Foi realizada uma análise crítica dos artigos localizados segundo o tipo de estudo (prevalência, incidência e caso-controle) e as variáveis aí estudadas (características das mulheres, do tratamento e do tumor).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos de prevalência¹¹⁻²⁸ (Quadro 1) coletam as informações em um único momento, tornando difícil estabelecer a temporalidade entre as exposições. Os estudos de coorte³¹⁻³⁷ (Quadro 2) acompanham os indivíduos durante um período de tempo, sendo indicados para verificar fatores de risco³⁸. Sendo o linfedema uma patologia crônica e freqüente, o estudo de coorte é o mais indicado para avaliar seus fatores de risco, o que não exclui a importância dos outros tipos, mas os resultados destes devem ser interpretados com cautela. O estudo caso-controle é especialmente indicado para doenças raras ou com longo período de latência, sendo vulnerável a vários erros sistemáticos³⁸ *.

Nesta revisão, as variáveis foram agrupadas segundo fatores relacionados à clínica e à paciente; ao tratamento oncológico; e ao tumor⁴⁰.

A etnia^{18,28}, escolaridade^{13,15,27}, tabagismo^{13,15}, idade da menopausa^{18,25,27,28,32} e a presença de comorbidades^{19,22,23,28} parecem não influenciar a ocorrência de linfedema, sendo relatados resultados divergentes entre os autores.

A idade não foi associada ao linfedema na maioria dos estudos^{11,12,15,17-20,22,23,25,27,32-36}; apenas Meeske *et al.*²⁸ relataram associação com as mulheres mais jovens. A relação da idade com o linfedema precisa ser melhor estudada pois, com o processo de envelhecimento, ocorre diminuição do mecanismo de abertura das anastomoses linfovenosas^{41,42}, podendo levar ao aumento do risco^{13,14,16}.

* O único estudo desse tipo encontrado nesta revisão examinou 142 mulheres mastectomizadas, das quais 71 com linfedema e 71 controle, pareadas segundo a idade e outras variáveis, buscando fatores para o desenvolvimento do linfedema, como o tipo de tratamento após a cirurgia, ocupação e estilo de vida das mulheres; e encontrou que apenas um elevado índice de massa corporal (medido antes da cirurgia e por ocasião do estudo) aumenta o risco de linfedema³⁹.

O aumento do peso corporal após o diagnóstico do câncer de mama foi considerado fator de risco para o linfedema^{11,15-19,23,25,28,36,39}. A diminuição da taxa de fluxo sanguíneo e linfático é considerada uma das condições para a lipogênese e posterior depósito de gordura, levando à hipertrofia do tecido adiposo^{43,44}. Além disso, a obesidade é fator de risco para infecção e retardo do processo de cicatrização⁴⁵, recidiva tumoral e co-morbidades⁴⁶, além de outras complicações pós-operatórias como seroma⁴⁷, hematoma⁴⁸ e síndrome da rede axilar⁴⁹. Parece, portanto, que há uma associação positiva entre linfedema e sobrepeso, mas o mecanismo biológico dessa relação ainda não está claro.

As atividades realizadas com o braço e os exercícios vigorosos não foram associados ao linfedema^{15,27,28,39}, tampouco a dominância^{11,36}, mas resultado diferente foi obtido por Veen *et al.*²⁵. Essa variável merece maior atenção, uma vez que exercícios vigorosos podem atuar como fatores promotores do desequilíbrio entre o sistema linfático e sanguíneo, levando ao linfedema⁵⁰.

A restrição articular foi associada ao linfedema^{17,18} e pode ser considerada decorrência de lesão nervosa, radioterápica, alterações ortopédicas ou reumatológicas⁵⁰⁻⁵². A infecção parece ser seqüência do linfedema, uma vez que foi associada nos estudos de prevalência^{11,15,17}, mas não nos de incidência^{31,35}. O seroma não foi associado ao linfedema^{15,23,31,35,39}. A história de traumatismos no membro superior homolateral ao câncer de mama foi associada ao linfedema em dois estudos de prevalência^{18,25}.

O tipo de cirurgia mamária e a reconstrução não mostraram associação com linfedema^{12,15-18,25,27,28,31,32,34}. Entretanto, considerando as diferenças metodológicas dos estudos consultados e seus resultados, acreditamos que a abordagem axilar do primeiro nível dos linfonodos axilares já possa acarretar risco de linfedema, devido à maior rede linfática disposta nesse nível^{12,13,17,20,26,28,32}. Isso pode ser observado

Quadro 1 Principais características dos estudos de prevalência

Autoria, data, país	População *	N	Tempo médio**	Diagnóstico do linfedema	Fatores associados ao linfedema	Variáveis estudadas e resultados	Fatores não associados ao linfedema
Edwards 2000 11 Austrália	ñ/ espec	201	37 meses	Volúmetria > 10 % Subjetivo	IMC (na avaliação), Tipo de cirurgia, Cirurgia axilar, Tamanho do tumor, Grau do tumor	Idade, peso, altura, dominância, lateralidade, infecção, RXT axila, QT, HMT, tempo de edema	
Kuehn et al. 2000 12 Alemanha	ñ/ espec	396	34 meses	Subjetivo Vol indireto (10%)	Nenhum	Idade, cirurgia, nível da LA, nº LFN retirados e positivos, QT, tempo de PO	
Hojris et al. 2000 13 Dinamarca	MRM c/LA NBI e II	84	9 anos	Vol indireto (> 200 ml)	Idade, nº LFN retirados	Tabagismo, obesidade, RXT axila, QT, HMT, nº LFN positivos, tamanho do tumor	
Johansen et al. 2000 14 Dinamarca	CC c/LA NBI e II	266	6,6 anos	Perimetria (> 2,0 cm)	Idade avançada, nº LFN retirados, RXT em cadeias de drenagem	Nº de LFN positivos	
Petek et al. 2001 15 EUA	MRM e MR	263	20 anos	Auto-perimetria < 1,27 cm associado a edema subjetivo ou perimetria > 1,27 cm do MS	Ganho de peso, Infecção no MS	Escolaridade, idade, atividade física, laboral e de lazer, tipo de mastectomia, nº LFN retirados, LA contra-lateral, volume e duração da drenagem PO	
Freitas et al. 2001 16 Brasil	MRM	109	S/Info	Perimetria (> 2,0 cm)	Idade > 45 anos, Peso > 50 kg	Tipo de MRM	
Meric et al. 2002 17 EUA	CC/LA NB II + RXT	294	1 a 120 meses	Perimetria < 3 cm no antebraço, ou > 3 cm no braço	Peso corporal, CC+LA, Infecção no MS	Idade, nº de LFN retirados e positivos, RXT axila, QT, tamanho do tumor	
Beaulac et al. 2002 18 EUA	CC c/ RXT e MRM s/ RXT	151	4,8 anos	Vol. direto (200 cm ³)	Etnia não-branca, IMC, nº de LFN retirados, Volume axilar retirado, AIM, Trauma MS	Idade, menopausa, tipo de cirurgia, reconstrução, RXT + CC, QT, estadiamento	
Deustch et al. 2003 19 EUA	CC c/ ou s/ LA + RXT	265	61 meses	Exame clínico	Ganho de peso, LA, TMX sem QT	Etnia, idade, HAS, diabetes, RXT tangencial, energia do feixe de radiação, QT, QT+ HMT, tempo de PO	
Yap et al. 2003 20 Canadá	CC e LFN negativos	370	3,3 anos	Subjetivo	LA, RXT mamária	Idade , IMC	
Goffman et al. 2004 21 EUA	RXT	240	Mínimo 1,5 anos	Relato (de prontuário ou paciente) de edema em MS ou mama, hiperemia, alterações cutâneas	Nº de LFN retirados Tamanho do tumor	Etnia, IMC, irradiação <i>multifield</i> , nº de LFN positivos, local do tumor	
Deo et al. 2004 22 Índia	LA NB II	299	2,5 anos	Perimetria (> 3,0 cm)	Comorbidade, RXT axila	Idade, obesidade, RXT, QT, HMT, estádio	
Ozaslan & Kuru 2004 23 Turquia	MRM LA NB III, QT e/ou RXT	240	18 a 43 meses	Perimetria (>2,0 cm)	IMC > 25, RXT axila	Idade, tabagismo, HAS, diabetes, nº LFN retirados, total de drenagem (sucção), QT, HMT, status LFN, estadiamento	
Armer et al. 2004 24 EUA	LA e/ou BLS	100	28 meses	Perimetria (> 2,0 cm)	Nenhum	Peso corporal, LA, RXT	

* Características de tratamento e estadiamento da população estudada; N = número de mulheres estudadas; ** Tempo médio decorrido desde a cirurgia até a avaliação do linfedema
 CC = Cirurgia conservadora; MRM = Mastectomia radical modificada; MR = Mastectomia radical; LA = Linfadectomia axilar; BLS = Biópsia do linfonodo sentinela;
 NB = Nível axilar de Berg; QT = Quimioterapia; HMT = Hormioterapia; RXT = Radioterapia; TMX = Tratamento com tamoxifeno; IMC = Índice de massa corporal;
 LFN = Linfonodos; PO = pós-operatório; MS = Membro superior; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; AIM = Amplitude incompleta de movimento; FO = Ferida
 operatória; nº = número; Vol= volume; c/ = com; s/ = sem; ñ/ espec = várias ou não especificadas.

Quadro 1 Principais características dos estudos de prevalência (continuação)

Autoria, data, país	População*	N	Tempo médio**	Diagnóstico do linfedema	Variáveis estudadas e resultados	
					Fatores associados ao linfedema	Fatores não associados ao linfedema
Veen <i>et al.</i> 2004 ²⁵ Bélgica	LA, NB III	245	S/infó.	Perimetria (>2,5 cm)	Menopausa, IMC >25, Dominância, Trauma, RXT axilar, Status LFN	Idade, tabagismo, lado e tipo de cirurgia, nº de LFN retirados e positivos, RXT mama ou plastrão, Dose RXT, QT, tamanho e local do tumor
Mathew <i>et al.</i> 2006 ²⁶ Inglaterra	CC e RXT	504	Mínimo 2 anos	Perimetria (> 2,0 cm)	Tipo de cirurgia axilar	Idade, tamanho do tumor, status dos linfonodos, QT, Dor na mama, plastrão, axila ou braço, HMT, tipo de cirurgia, menopausa, estado civil, Restrição articular, Parestesia no braço ocupação
Bani <i>et al.</i> 2007 ²⁷ Alemanha	n/ espec	1123	4,3 anos	Relato de edema (subjetivo)	Tempo após PO, RXT, Escolaridade, Idade, HAS, Obesidade (IMC>30), 10 ou + LFN retirados	Idade, tamanho do tumor, status dos linfonodos, QT, Etnia, história familiar, menopausa, uso de CO, diabetes, artrite, cefaléia, flebite, etilismo, atividade física, tipo de cirurgia, reconstrução imediata, Nº de LFN positivos, RXT, QT, HMT
Meeske <i>et al.</i> 2008 ²⁸ EUA	n/ espec	494	50 meses	Relato de edema (subjetivo)	Idade, HAS, Obesidade (IMC>30), 10 ou + LFN retirados	Idade, tamanho do tumor, status dos linfonodos, QT, HMT

Quadro 2 Principais características dos estudos de incidência

Autoria, data, país	População*	N	Tempo médio**	Diagnóstico do linfedema	Variáveis estudadas e resultados	
					Fatores associados ao linfedema	Fatores não associados ao linfedema
Duff <i>et al.</i> 2001 ³¹ Irlanda	LA	100	1 ano	Vol. opto-eletrônica (> 200 ml)	Nenhum	Tipo de cirurgia, nº de LFN retirados, infecção da FO, seroma, status LFN
Heard-Smith <i>et al.</i> 2001 ³² Itália	n/ espec	1278	56 meses	Perimetria (> 5%)	Nº LFN retirados (>30) RXT em cadeias de drenagem	Idade, menopausa, tratamento, QT, status dos linfonodos, tamanho do tumor, estadiamento
Coen <i>et al.</i> 2003 ³³ EUA	CC com RXT	727	72 meses	Perimetria (>2,0 cm)	RXT cadeias drenagem, LA NB I e II + RXT axilar	Idade, nível da LA, QT, TMX, nº LFN positivos, tamanho tumor
Silberman <i>et al.</i> 2004 ³⁴ EUA	n/ espec	94	1 a 14 anos	Perimetria (>2,0 cm) Subjetivo	Nenhum	Idade, IMC, Tipo de cirurgia, nº LFN retirados, RXT axilar, QT, HMT, nº LFN positivos, tamanho do tumor, tempo PO
Hinrichs <i>et al.</i> 2004 ³⁵ EUA	MRM com RXT	105	741 dias	Anotação prontuário	Dose total RXT > 60 Gy, boost axilar, RXT antes de 1999, Reforço RXT	Idade, IMC, nº LFN retirados, infecção, nº dias com dreno, RXT FSC, dose FSC, RXT mamária int., boost em plastrão, dose em plastrão, tangência parede torácica, QT, TMX, status dos LFN, estadiamento
Clark <i>et al.</i> 2005 ³⁶ Inglaterra	n/ espec	188	3 anos	Vol. indireto (>5%)	IMC >26, Mastectomia c/ LA NB II, Punção MS afetado	Idade, dominância, RXT, status LFN
Purushotham <i>et al.</i> 2007 ³⁷ Inglaterra	LA	212	12 meses	Vol. indireto (média)	LFN positivos	Nenhum

* Características de tratamento e estadiamento da população estudada. N = número de mulheres estudadas; ** Tempo médio decorrido desde a cirurgia até a avaliação do linfedema
CC = Cirurgia conservadora; MRM = Mastectomia radical modificada; MR = Mastectomia radical; LA = Linfadenectomia axilar; BLS = Biópsia do linfonodo sentinela;
NB=Nível axilar de Berg; QT= Quimioterapia; HMT=Hormonioterapia; RXT=Radioterapia; TMX = Tratamento com tamoxifeno; IMC= Índice de massa corporal; LFN= Linfonodos; PO = pós-operatório; MS = Membro superior; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; AIM = Amplitude incompleta de movimento; FO = Ferida operatória; FSC= Fossa supra-clavicular; TC = Tomografia computadorizada; CO = Contraceptivo oral; nº = número; Vol= volume; c/ = com; s/ = sem; n/ espec = várias ou não especificadas.

nos estudos que compararam a ocorrência de linfedema em mulheres submetidas à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) e à linfadenectomia (LA)⁵³⁻⁵⁶.

A RXT não foi fator de risco para o linfedema quando realizada em mama residual ou em plastrão^{22,24,25,28}, mas sim em cadeias de drenagem^{14,22,23,25,35}, possivelmente pelo aumento da permeabilidade⁵⁸, redução da regeneração linfática⁵⁹, fibrose e cicatriz tecidual⁶⁰. O tratamento sistêmico com quimioterapia e/ou hormonioterapia não influenciou a ocorrência de linfedema^{11,13,17,18,22,23,25,27,28,32-35}.

O tempo transcorrido após o tratamento do câncer não apresentou associação com linfedema^{11,12,19,34}. É de se esperar que, quanto maior o tempo, maior seja o risco de linfedema. Para melhor definição da incidência de linfedema nos diferentes momentos após o tratamento do câncer de mama, faz-se necessária a realização de estudo com longo período de seguimento.

O tamanho do tumor, sua localização, o comprometimento dos linfonodos axilares e o estadiamento não foram associados ao linfedema na maioria dos estudos consultados^{12-14,17,18,21-23,25,27,28,32-36}.

CONCLUSÃO

A revisão e análise crítica indicam que a linfadenectomia axilar, a radioterapia em cadeias de drenagem e a obesidade são fatores preponderantes de risco de linfedema. Entretanto, a ocorrência do linfedema não é totalmente explicada, provavelmente devido à gênese multifatorial envolvida na estase linfática. São necessários estudos de seguimento que contemplem outras exposições, assim como as condições prévias do sistema linfático e sanguíneo.

REFERÊNCIAS

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Brasília, 2003. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2003/index.asp?link=tabelaestados.asp&UF=BR> [acesso 5 abr 2005].
- 2 International Society of Lymphology. Consensus document: the diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Lymphology*. 2003;36:84-91.
- 3 Panobianco MS, Mamede MV. Complicações e intercorrências associadas ao edema de braço nos três primeiros meses pós-mastectomia. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2002;10(4):544-51.
- 4 Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer*. 1998;83(Suppl):2798-802.
- 5 Pain SJ, Purushotham AD, Barber RW, Ballinger JR, Solanki CK, Mortimer PS, et al. Variation in lymphatic function may predispose to development of breast cancer-related lymphedema. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:508-14.
- 6 Isaksson G, Feuk B. Morbidity from axillary treatment in breast cancer: a follow-up study in a district hospital. *Acta Oncol*. 2000;39(3):335-6.
- 7 Campisi C, Boccardo F, Azevedo Jr WF, Gomes CS, Couto EM. Linfedema dos membros superiores secundário ao tratamento do câncer de mama: é possível preveni-lo? *Cir Vasc Angiol*. 2001;17(6):188-93.
- 8 Kosir MA, Rymal C, Koppolu P, Hryniuk L, Darga L, Du W, et al. Surgical outcomes after breast cancer surgery: measuring acute lymphedema. *J Surg Res*. 2001;95(2):17-51. Erratum in: *J Surg Res*. 2001;96(2):304.
- 9 Haines TP, Sinnamon P. Early arm swelling after breast cancer surgery: changes on both sides. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101:105-12.
- 10 Rockson S, Miller LT, Senie R, Brennan MJ, Casley-Smith JR, Foldi E, et al. Workgroup III – Diagnosis and management of lymphedema. *Cancer*. 1998;83(Suppl):2882-5.
- 11 Edwards TL. Prevalence and aetiology of lymphoedema after breast cancer treatment in southern Tasmania. *Aust N Z J Surg*. 2000;70(6):412-8.
- 12 Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients: clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;64:275-86.
- 13 Hojris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncol*. 2000;39(3):355-72.
- 14 Johansen J, Overgaard J, Blichert-Toft M, Overgaard M. Treatment morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncol*. 2000;30(3):349-54.
- 15 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.
- 16 Freitas Jr R, Ribeiro LFJ, Tala L, Kajita D, Fernandes MV, Queiroz G. Linfedema em pacientes submetidas a mastectomia radical modificada. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(4):205-8.

Referências (cont.)

- 17 Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(6):543-9.
- 18 Beaulac SM, McNair LA, Scott TE, LaMorte WW, Kavanah MT. Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg*. 2002;137(11):1253-7.
- 19 Deutsch M, Flickinger JC. Arm edema after lumpectomy and breast irradiation. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(3):229-31.
- 20 Yap KPL, McCready DR, Narod S, Manchul LA, Trudeau M, Fyles A. Factors influencing arm and axillary symptoms after treatment for node-negative breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97:1369-75.
- 21 Goffman TE, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J*. 2004;10(5):405-11.
- 22 Deo SV, Ray S, Rath GK, Shukla NK, Kar M, Asthana S, et al. Prevalence and risk factors for development of lymphedema following breast cancer treatment. *Indian J Cancer*. 2004;41(1):8-12.
- 23 Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004;187(1):69-72.
- 24 Armer J, Fu MR, Wainstock JM, Zagar E, Jacobs LK. Predicting breast cancer-related lymphedema using self-reported symptoms. *Nurs Res*. 2003;52(6):370-9.
- 25 Veen PVD, Voogdt ND, Lievens P, Duquet W, Lamote J, Sacre R. Lymphedema development following breast cancer surgery with full axillary resection. *Lymphology*. 2004;37:206-8.
- 26 Mathew J, Barthelmes L, Neminathan S, Crawford D. Comparative study of lymphedema with axillary node dissection versus axillary node sampling with radiotherapy in patients undergoing breast conservation surgery. *Eur J Cancer Surg*. 2006;32:729-32.
- 27 Bani HA, Fasching PA, Lux MM, Rauh C, Willner M, Eder I, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: assessment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ Couns*. 2007;66:311-8.
- 28 Meeske KA, Sullivan-Halley J, Smith AW, McTiernan A, Baumgartner KB, Harlan LC, et al. Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in black women and white women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; in press.
- 29 Klein CH, Bloch KV. Estudos seccionais. In: Medronho RA. *Epidemiologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002. p.125-50.
- 30 Marques AP, Peccin MS. Pesquisa em Fisioterapia: a prática baseada em evidências e modelos de estudos. *Fisioter Pesq*. 2005;11(1):49-54.
- 31 Duff M, Hill DK, McGreal G, Walsh S, McDermont EW, O'Higgins NJ. Prospective evaluation of the morbidity of axillary clearance for breast cancer. *Br J Surg*. 2001;88(1):114-7.
- 32 Heard-Smith A, Russo A, Muraca MG, Turco MRD, Cardona G. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(7):783-7.
- 33 Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA, Coen JJ, Assaad SI. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1209-15.
- 34 Silberman AW, McVay C, Cohen JS, Altura JF, Brackert S, Sarna GP, et al. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique: implications for patients with breast cancer. *Ann Surg*. 2004;204(1):1-6.
- 35 Hinrichs CS, Watroba NL, Rezaishiraz H, Giese W, Hurd T, Fassl KA, et al. Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(6):573-80.
- 36 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;98:343-8.
- 37 Purushotham AD, Britton TMB, Klevesath MB, Chou P, Agbaje OF, Duffy S. Lymph nodes status and breast cancer-related lymphedema. *Ann Surg*. 2007;246:42-5.
- 38 Almeida Filho N, Rouquayrol MZ. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In: Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. *Epidemiologia & saúde*. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.149-70.
- 39 Johansson K, Ohlsson K, Ingvar C, Albertson M, Ekdahl C. Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology*. 2002;35(2):59-71.
- 40 Kocak Z, Overgaard J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2000;39:389-92.
- 41 Marcks P. Lymphedema: pathogenesis, prevention and treatment. *Cancer Pract*. 1997;5(1):32-8.

Referências (cont.)

- 42 Pezner RD, Patterson MP, Hill R, Lipsett JA, Desai KR, Vora N, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:2079-83.
- 43 Brorson H. Liposuction gives complete reduction of chronic large arm lymphedema after breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(3):407-20.
- 44 Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, NGuyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for woman with breast cancer. *Breast J.* 2002;8:88-91.
- 45 Ridings P, Bucknall T. Modern trends in breast cancer therapy: towards less lymphoedema? *Eur J Surg Oncol.* 1998;24:21-2.
- 46 Chlebowisk RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer management. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):1128-43.
- 47 Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, Basso SMM, Laconobe M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:526-30.
- 48 Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien PA. Obesity in general elective surgery. *Lancet.* 2003;361:2032-5.
- 49 Leidenius M, Leppanen E, Krogerus L, Smitten KV. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg.* 2003;185:127-30.
- 50 Zuther JE. Pathology. In: Zuther JE, editor. *Lymphedema management: the comprehensive guide for practitioners.* New York: Thieme; 2005. p.46-99.
- 51 Herrera JE, Stubblefield MD. Rotator cuff tendonitis in lymphedema: a retrospective case series. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:1939-42.
- 52 Avrahami R, Gabbay E, Bsharah B, Haddad M, Koren A, Dahn J, et al. Severe lymphedema of the arm as a potential cause of shoulder trauma. *Lymphology.* 2004;37:202-5.
- 53 Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, van Bussel ME, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):341-50.
- 54 Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP, et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(4):748-52.
- 55 Swenson KK, Nissen MI, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:745-53.
- 56 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Parh FRC, Luini A, Zurrada S, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-53.
- 57 Brasil. Ministério da Saúde. Controle do câncer de mama: documento de consenso. *Rev Bras Cancerol.* 2004;50(2):77-90.
- 58 Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury: a complex 'wound'. *Radiother Oncol.* 2002;63:129-45.
- 59 Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(3):337-47.
- 60 Gothard L, Cornes P, Earl J, Hall E, MacLaren J, Mortimer P, et al. Double-blind placebo-controlled randomized trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2004;73:133-9.