

RENATO ZOCCHIO TORRESAN

**PRESERVAÇÃO DO NERVO INTERCOSTOBRAQUIAL
EM LINFADENECTOMIA AXILAR POR CARCINOMA
DE MAMA: AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE
DOLOROSA DO BRAÇO**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

**UNICAMP
2001**

RENATO ZOCCHIO TORRESAN

**PRESERVAÇÃO DO NERVO INTERCOSTOBRAQUIAL
EM LINFADENECTOMIA AXILAR POR CARCINOMA
DE MAMA: AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE
DOLOROSA DO BRAÇO**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

**UNICAMP
2001**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T636p Torresan, Renato Zocchio
 Preservação do nervo intercostobraquial em
 linfadectomia axilar por carcinoma de mama:
 avaliação da sensibilidade dolorosa do braço / Renato
 Zocchio Torresan. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

 Orientador : César Cabello dos Santos
 Tese (Mestrado) Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Câncer- mamas. 2. Nervos periféricos - cirurgia.
 3. Dor. I. César Cabello dos Santos. II. Universidade
 Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
 III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: RENATO ZOCCHIO TORRESAN

Orientador: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 09/11/2001

Este trabalho é dedicado...

*à minha esposa Mariana,
pelo carinho e estímulo em todos os momentos ...*

*a meus pais, Léo e Nilza,
pelo incansável incentivo
à minha formação pessoal e profissional.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. César Cabello dos Santos, pela amizade, motivação e exemplo de competência e dedicação à medicina.

Ao Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli, pela constante transmissão de conhecimento e experiência, que tanto têm influenciado minha vida profissional e pessoal.

Ao Dr. Délio Conde, pelo inestimável apoio na realização deste trabalho.

Aos professores Dra. Sophie F. M. Derchain, Dr. José Guilherme Cecatti e Dr. Júlio César Teixeira, pelos importantes ensinamentos e colaboração na conclusão deste trabalho.

Ao amigo Dr. Fernando Brandão do Nascimento, pela confiança a mim depositada nos últimos anos.

Aos médicos residentes, colegas, professores e amigos da Area de Oncologia do CAISM e da ASTEC, pelo apoio e ajuda nas diversas fases deste trabalho.

Às pacientes do CAISM, pela colaboração direta e apoio à pesquisa, sem as quais não seria possível a realização deste estudo.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	1
2. Objetivos	12
2.1. Objetivo geral	12
2.2. Objetivos específicos	12
3. Sujeitos e Método	14
3.1. Desenho do estudo	14
3.2. Tamanho amostral	14
3.3. Seleção dos sujeitos	15
3.4. Variáveis	17
3.5. Técnica cirúrgica, conceitos e testes de sensibilidade	21
3.6. Acompanhamento de sujeitos e coleta de dados	26
3.7. Critérios de descontinuação	28
3.8. Processamento e análise de dados	28
3.9. Aspectos éticos	29
4. Resultados	30
4.1. Descrição da amostra	30
4.2. Factibilidade da técnica de preservação do nervo ICB	31
4.3. Avaliação de sensibilidade dolorosa	32
4.4. Avaliação do tempo de cirurgia	36
4.5. Avaliação do número de linfonodos	38
4.6. Análise das complicações cirúrgicas	39
5. Discussão	42
6. Conclusões	60
7. Referências Bibliográficas	62
8. Bibliografia de Normatizações	70
9. Anexos	71

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
cm	Centímetros
DTG	Departamento de Tocoginecologia
Ec	Estadiamento clínico
Ep	Estadiamento patológico
EXCEL[®]	Programa para armazenamento e análise de dados
IC 95%	Intervalo de confiança com amplitude de 95% (1- á)
Hb	Hemoglobinemia
IMC	Índice de massa corpórea
kg	Quilograma
Kg/m²	Quilograma dividido por metro quadrado
LA	Linfadenectomia axilar
m²	Metro quadrado
Microsoft	Empresa norte-americana fabricante de programa de computação
MRH	Mastectomia radical à Halsted
MRM	Mastectomia radical à Madden
MRP	Mastectomia radical à Patey
MRRI	Mastectomia radical com reconstrução mamária imediata
MT + NI	Mastectomia total com linfadenectomia axilar nível I

n	Tamanho amostral
Nervo ICB	Nervo intercostobraquial
p-valor	Probabilidade – significância estatística
QUAX	Quadrantectomia com axilectomia
RI	Reconstrução mamária imediata
t – Student	Teste estatístico
UICC	União Internacional de Combate ao Câncer
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
%	Porcentagem
á	Erro tipo I – critério estatístico
â	Erro tipo II – critério estatístico

Resumo

OBJETIVOS: Avaliar a associação entre a preservação do nervo intercostobraquial e a sensibilidade dolorosa do braço, tempo de cirurgia, número de linfonodos dissecados e complicações perioperatórias em pacientes submetidas à linfadenectomia axilar por carcinoma de mama. **SUJEITOS E MÉTODO:** Foi realizado um estudo de intervenção, randomizado, controlado e duplo-cego com 85 pacientes atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período entre janeiro de 1999 e julho de 2000. As pacientes foram divididas em dois grupos, conforme a preservação ou não do nervo intercostobraquial. A factibilidade da técnica de preservação do nervo foi avaliada e correlacionamos a sensibilidade dolorosa subjetiva e objetiva na face medial e súpero-posterior do braço, o tempo de cirurgia, número de linfonodos dissecados e complicações cirúrgicas com a preservação ou não do nervo ICB. As avaliações pós-operatórias foram realizadas com dois dias, quarenta dias e após três meses. Para análise estatística foram utilizados os testes: t – Student, exato de Fisher e coeficiente de correlação de kappa. **RESULTADOS:** A factibilidade da técnica cirúrgica foi

de 100% e a preservação do nervo intercostobraquial associou-se a uma diminuição significativa nas alterações de sensibilidade dolorosa subjetiva e objetiva na face medial e súpero-posterior do braço, independentemente do período pós-operatório analisado, em comparação com as pacientes que tiveram o nervo ICB seccionado. Não houve diferença significativa no tempo de cirurgia e no número de linfonodos dissecados entre os dois grupos avaliados. Observamos maior sangramento nas pacientes submetidas à mastectomia radical com reconstrução plástica imediata e que preservaram o nervo ICB em comparação àquelas em que o nervo foi seccionado. **CONCLUSÃO:** A preservação do nervo intercostobraquial é uma técnica possível de ser realizada, que levou à diminuição das alterações de sensibilidade dolorosa no braço homolateral à cirurgia, sem interferir no tempo cirúrgico e no número de linfonodos dissecados, apesar de estar associada ao sangramento aumentado nas pacientes submetidas à reconstrução mamária imediata.

Summary

OBJECTIVES: Evaluate the association between the preservation of the intercostobrachial nerve and the alterations of painful sensibility in the patient's arm submitted to the axillary node clearance for breast cancer, number of dissected lymph nodes and in the time of surgery. **PATIENTS AND METHODS:**

A randomized, controlled and double-blind study was developed with 85 patients assisted in Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) of Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), in the period from January 1999 to July 2000. The patients were divided in 2 groups according to the preservation or not of the intercostobrachial nerve. The success of the surgical technique, the painful sensibility (sensory deficits and sensory symptoms) in the posteromedial part of the upper arm, the surgical time, the number of dissected lymph nodes and the surgical complications were appraised. The post-operative evaluations were made in 2 days, 40 days and after 3 months. The t-Student test, Fisher's exact teste and kappa's coefficient of correlation were applied for statistical analysis. **RESULTS:** The success of the technique was 100% and the preservation of the intercostobrachial nerve was associated to a significant

decrease in the alterations of painful sensibility of the upper arm in all the evaluations. There was not significant difference in the number of dissected lymph nodes and in the time of surgery. With relation to the complications, the preservation of the nerve was associated to increased bleeding just when the patients were also submitted to the immediate mammary reconstruction.

CONCLUSIONS: The preservation of the intercostobrachial nerve is a feasible technique, decrease the sensory symptoms and deficits in the upper arm homolateral to the surgery, without interfering with the surgical time and the number of lymph nodes dissected, in spite of being associated to increased bleeding in patientes submmited to the immediate mammary reconstruction.

1. Introdução

Durante as últimas décadas, a incidência do carcinoma de mama tem sido crescente, principalmente nos países mais industrializados da Europa e América do Norte. Cerca de 175.000 novos casos foram diagnosticados nos Estados Unidos da América em 2000 (SEER, 2000). Em menor escala, este aumento de incidência repete-se também em países em desenvolvimento. No Brasil, as estimativas feitas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam para o ano de 2001, o total de 31.590 casos novos, o que representa 20,4% do número total de neoplasias malignas em mulheres e faz desta doença, analogamente ao que ocorre com a população mundial, a primeira causa de mortalidade por câncer entre as mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2001). Estes números marcantes fazem com que o carcinoma de mama seja uma doença muito estudada atualmente, levando ao desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas que têm como objetivo o controle ou mesmo a cura da doença, além de oferecer melhores condições de vida e menos seqüelas para as pacientes após o tratamento (FRYKBERG & BLAND, 1994).

O tratamento desta neoplasia maligna apresentou importante evolução no decorrer do tempo, à medida que se adquiriu conhecimento sobre a história natural e as vias de disseminação da doença. Atualmente, com novos conhecimentos, inclusive de imunologia e biologia molecular, a cirurgia deixou de ser a única modalidade terapêutica, permanecendo no entanto, ainda para a maioria dos casos, como uma etapa fundamental (CRIPPA, 1999).

No final do século XIX, apesar de não ter introduzido nenhuma técnica operatória realmente nova, William Halsted estabeleceu um importante marco na história do tratamento do carcinoma de mama, ao colocar sua técnica cirúrgica sobre uma base lógica e científica (WAGNER, 1994). Baseava-se nos princípios de que a doença era primeiramente local, apresentando um comportamento de disseminação centrífuga em etapas, iniciando-se na mama, alcançando os linfonodos locorregionais e posteriormente os tecidos a distância. Desta forma, acreditava-se que a ressecção em bloco da mama, dos músculos peitorais e de sua drenagem linfática era fundamental para o controle da doença (HALSTED, 1895). A cirurgia de Halsted, posteriormente modificada por Willie Meyer, foi adotada como padrão no tratamento até meados do século XX, quando Patey e Dyson, em Londres, desenvolveram a mastectomia radical modificada, técnica que preconizava a retirada do músculo peitoral menor e a preservação do peitoral maior, baseando-se em evidências que mostravam não haver diferenças de sobrevida livre de doença com a remoção rotineira do músculo peitoral maior durante a mastectomia, a não ser nos casos de comprometimento deste pela neoplasia (PATEY, 1967; FRYKBERG & BLAND, 1994). Esta técnica foi

aprimorada por Madden e colaboradores em 1958, os quais preconizavam a manutenção de ambos os músculos peitorais, sem que houvesse prejuízo no tratamento oncológico (MADDEN, KANDALFT, BOURQUE, 1972).

A partir da segunda metade do século XX, houve um grande desenvolvimento dos métodos de diagnóstico e difusão do rastreamento mamográfico, tornando possível o diagnóstico precoce do carcinoma de mama, fato que, associado a novos conceitos que surgiram na época, embasaram o desenvolvimento da cirurgia conservadora da mama. Dentre estes novos conceitos, as análises retrospectivas de casos e estudos sobre história natural da doença apontaram que o prognóstico de uma paciente com carcinoma de mama está fortemente ligado ao fato de ela ter ou não células metastáticas ocultas em outros sítios no momento do diagnóstico ou intervenção inicial. No primeiro caso, este prognóstico seria ruim, independente da radicalidade da cirurgia inicial, enquanto que no segundo, seria favorável. Além disto, o desejo do médico em proporcionar uma cirurgia oncológicamente efetiva, mas não mutilante, e a participação cada vez mais crescente da paciente na decisão terapêutica, estimularam o aparecimento das primeiras propostas terapêuticas cirúrgicas conservadoras (VERONESI, 1992). A primeira destas propostas surgiu no *Guy's Hospital* de Londres, e propunha a ressecção do tumor primário sem dissecação axilar, associada à radioterapia. No entanto, houve mais recorrências locais e a distância, e menores taxas de sobrevida no grupo da cirurgia conservadora em comparação com aquele submetido à mastectomia radical (HAYWARD, 1974). Posteriormente, a associação da linfadenectomia axilar e

um aumento na radiação, proporcionaram taxas de sobrevida geral e sobrevida livre de doença semelhantes às daquelas tratadas com a cirurgia radical. Surgiram assim a quadrantectomia com axilectomia (VERONESI et al., 1981) e a tumorectomia com linfadenectomia axilar (FISHER et al., 1985).

A partir daí, consolidou-se o tratamento conservador, com a linfadenectomia axilar sempre presente e representando, ainda hoje, uma etapa fundamental na abordagem do carcinoma de mama (FENTIMAN et al., 1995). Existem várias evidências que justificam sua realização de rotina, como alta taxa de resultados falso-negativos do exame clínico da axila, ou seja, em cerca de 30% dos casos de pacientes com axila clinicamente negativa, o exame histológico mostrará metástases linfonodais (SACKS & BAUM, 1993). Outro ponto é que o estado dos linfonodos axilares constitui o fator prognóstico isolado mais importante nas pacientes com carcinoma de mama (DENT, 1996) e que, de um modo geral, a recidiva da doença na axila em cinco anos ocorre em 20% das pacientes não submetidas à dissecação axilar contra 1% a 2% naquelas submetidas ao procedimento (FISHER et al., 1985).

No entanto, a linfadenectomia axilar é uma cirurgia que pode apresentar seqüelas e complicações em até 70% dos casos, afetando negativamente a qualidade de vida das pacientes (WARMUTH et al., 1988; IVENS et al., 1992). Esta alta morbidade faz com que, cada vez mais, intensifiquem-se as pesquisas para tornar o procedimento menos agressivo e até mesmo aboli-lo nos casos iniciais, visto que para tumores menores de 1,0cm, o comprometimento axilar é baixo, ocorrendo em cerca de 10% dos casos (BAXTER et al., 1996).

Atualmente desenvolvem-se técnicas conservadoras para predizer o estado dos linfonodos axilares nas pacientes com axila clinicamente negativa, sem a realização da linfadenectomia axilar, localizando e analisando o linfonodo sentinela (GIULIANO et al., 1997; VERONESI et al., 1997), com o objetivo final de não realização da dissecação da axila nos casos desnecessários, reduzindo conseqüentemente a morbidade do procedimento. A utilização da endoscopia também tem sido desenvolvida como opção de técnica minimamente invasiva de dissecação axilar, no intuito de diminuir as complicações inerentes às lesões de estruturas neurovasculares que cruzam a axila (WILMOT et al., 1997; BRUNT et al., 1998).

As complicações relatadas são várias, algumas decorrentes do próprio procedimento cirúrgico como hemorragias, necrose de pele, infecções e deiscências de cicatriz e outras inerentes especificamente à dissecação e lesão das estruturas axilares, como seromas, dor crônica, linfedemas de membro superior e da própria mama, limitação de movimentação da articulação acrômio-umeral, escápula alada, atrofia dos músculos peitorais e parestesias no braço e axila homolaterais à cirurgia (AITKEN & MINTON, 1983; PAREDES, PUENTES, POTEL, 1990; IVENS et al., 1992; WARMUTH et al., 1998). Estas últimas complicações têm, como causa básica, as lesões de nervos durante a linfadenectomia axilar. A atrofia dos músculos peitorais tem como causa a secção dos nervos motores peitoral medial e lateral durante a dissecação do espaço entre os músculos peitorais. A lesão do nervo sensitivo, chamado intercostobraquial (ICB) ou nervo de Hyrtl, é responsável por uma queixa freqüente e duradoura referida pelas

pacientes: a alteração da sensibilidade dolorosa na região medial e pósterosuperior do braço e axila que se apresenta na maioria dos casos como anestesia ou hipoestesia, podendo ocorrer manifestações de hiperestesia (dor, latejamento ou queimação) como sintomas principais (ASSA, 1974; LATTERI et al., 1985; TEMPLE & KETCHAM, 1985; VECHT, VAN DE BRAND, WAJER, 1989; PAREDES et al., 1990, IVENS et al., 1992; WARMUTH et al., 1998).

Entretanto, não há um consenso absoluto a respeito da associação entre a lesão do nervo ICB e as alterações sensitivas acima descritas. Alguns autores consideram que a secção do nervo não causa déficits sensitivos (ROSES et al., 1981; COHEN et al., 1986). Outros como HAAGENSEN (1986), reconhecem esta associação, mas preconizam a secção rotineira do nervo ICB no intuito de efetuar uma dissecação axilar completa.

Mesmo assim, existem fortes evidências de que a incidência dos sintomas decorrentes da secção do nervo ICB é alta e duradoura. Em um estudo realizado sobre a prevalência de complicações pós-operatórias em 330 pacientes submetidas à linfadenectomia axilar, a dormência e dor na face medial do braço foram relatadas respectivamente em 35% e 30% dos casos após dois a cinco anos da cirurgia (WARMUTH et al., 1998). Alguns autores, em séries menores de casos, relatam 100% de alterações de sensibilidade do braço e axila em pacientes submetidas à secção do nervo ICB após seis meses da cirurgia (ASSA, 1974; LATTERI et al., 1985).

No intuito de minimizar ou mesmo abolir estes sintomas, em meados da década de 1970 surgiram as primeiras publicações que propuseram uma modificação sistemática da técnica cirúrgica, preservando o nervo ICB durante a linfadenectomia axilar, uma vez que a cirurgia clássica praticada até então não preconizava este passo cirúrgico (ASSA, 1974).

Outros autores também identificaram o problema, reconhecendo a importância dos sintomas desagradáveis e persistentes relatados pelas pacientes e propuseram a preservação do nervo ICB como passo rotineiro durante a dissecação axilar (TEMPLE & KETCHAM 1985; PAREDES et al., 1990; ABDULLAH et al., 1998; GALIMBERTI, 1998).

Até o presente momento, o único ensaio clínico randomizado para avaliar o impacto da preservação do nervo ICB durante a linfadenectomia axilar, mostrou que a preservação reduziu a incidência de déficit sensorial (detectado pelo exame neurológico) no braço de 84% para 53%. No entanto, esta variação não foi significativa quando se avaliou apenas os sintomas referidos pelas pacientes, havendo inclusive piora da dor no grupo onde se preservou o nervo ICB. O mesmo autor ainda relata que a preservação foi factível em 65% dos casos (ABDULLAH et al., 1998). Outros autores, em estudos não aleatorizados, relataram aproximadamente 100% de parestesia nas pacientes operadas pelas técnicas convencionais e menos de 10% naquelas nas quais houve a preservação do nervo ICB (ASSA, 1974; LATTERI et al., 1985; TEMPLE & KETCHAM, 1985).

Estes dados mostram que existem discordâncias em relação à incidência das alterações de sensibilidade no braço após a cirurgia, que poderiam ser atribuídas às variações no método dos estudos, pois na maioria das vezes são estruturados como séries de casos e não como ensaios clínicos.

Para efetuar a linfadenectomia axilar com a preservação do nervo ICB, os autores propuseram técnicas semelhantes. Este nervo pode apresentar alterações anatômicas durante seu percurso, mas geralmente origina-se de um ramo lateral do segundo nervo intercostal, e ao perfurar os músculos serrátil anterior e intercostal, penetra na axila aproximadamente um a dois centímetros anteriormente ao trajeto do nervo torácico longo, na linha axilar média. Após curto trajeto na base da axila, divide-se em dois ou três ramos, sendo que o ramo superior pode ou não se comunicar com o nervo cutâneo medial do braço e os ramos inferiores dirigem-se ao membro superior, atravessando a região de cruzamento do tendão do músculo grande dorsal com veia axilar, até atingir o lado medial da parte superior do braço, onde inerva as regiões pósteromedial e superior do braço e axila. Ocasionalmente está presente um segundo nervo ICB que se origina do ramo cutâneo lateral do terceiro nervo intercostal e também inerva axila e lado medial do braço (WARMICK & WILLIAMS 1979, HAAGENSEN 1986, ROURKE et al., 1999).

Para preservá-lo, a dissecação axilar deve ser iniciada pela região apical, identificando-o na sua emergência na parede torácica, para depois dissecá-lo de todo o tecido linfodiposo da base da axila que o circunda, finalizando na sua entrada no retalho cutâneo lateral da incisão, de onde prossegue sua

trajetória até o braço (ASSA 1974, TEICHER, POULARD, WISE, 1982; TEMPLE & KETCHAM 1985; GALIMBERTI, 1998).

Não há referências na literatura a um aumento do número de complicações ou outros eventos desfavoráveis com a técnica de preservação e poucos trabalhos fazem menção a um incremento do tempo cirúrgico, variando de cinco a 15 minutos (ABDULLAH et al., 1998; GALIMBERTI, 1998).

Existem alguns questionamentos a respeito da associação entre a preservação do nervo ICB e um possível prejuízo na abordagem oncológica da doença. As propostas para avaliar esta associação estariam baseadas no número de linfonodos dissecados e na taxa de recorrência de doença axilar. Na literatura, não há dados precisos em relação aos linfonodos, mas existem evidências de que não há aumento da incidência de recorrências axilares em avaliações tardias. Em um estudo com seguimento de dois anos, não houve diferenças significativas em relação à recidiva axilar entre os grupos com e sem a preservação do nervo ICB (LATTERI et al., 1985). No estudo publicado com mais longo acompanhamento, também não houve maior incidência de recidiva axilar após 5 anos de seguimento (TEMPLE & KETCHAM 1985).

Portanto, de um modo geral, existem evidências de que as pacientes submetidas à linfadenectomia axilar com preservação do nervo ICB apresentam menos alterações de sensibilidade dolorosa no metâmero correspondente e que a preservação deste nervo não compromete a dissecação axilar completa, não acarretando, deste modo, prejuízo na abordagem oncológica da axila (TEICHER et

al., 1982, LATTERI et al., 1985; TEMPLE & KETCHAM 1985; ABDULLAH et al., 1998).

Em suma, a preservação do nervo ICB seria uma contribuição a mais para tornar a abordagem cirúrgica do carcinoma de mama menos agressiva à paciente e, portanto, com menos repercussões negativas para a qualidade de vida.

Atualmente, devido ao diagnóstico do carcinoma de mama em estádios cada vez mais iniciais, principalmente nas regiões que estruturaram o rastreamento mamográfico, o tratamento proporciona longa sobrevida às pacientes. Para tumores menores de 0,5cm de diâmetro, com axila negativa, a sobrevida em cinco anos é de 99,2%, sendo de 98,3% e 92,3% para tumores de 0,5 a 0,9cm e 1,0 a 1,9cm respectivamente (CARTER, ALLEN, HENSON, 1989). Estes dados mostram que um grande número de mulheres viverá por muitos anos após o tratamento do carcinoma de mama e, conseqüentemente, com as seqüelas inerentes à cirurgia. Como a abordagem cirúrgica envolve também a linfadenectomia axilar, o desenvolvimento de técnicas cada vez mais conservadoras, com menos morbidade, mas que mantenham a mesma eficiência da abordagem radical, têm sido uma constante no meio médico.

Dentro deste contexto, fundamentou-se este projeto de pesquisa, cujo objetivo foi avaliar a associação entre a preservação do nervo ICB durante a linfadenectomia axilar por carcinoma de mama e a alteração de sensibilidade dolorosa no braço homolateral à cirurgia. Estudou-se também a repercussão

desta técnica no tempo cirúrgico, número de linfonodos axilares dissecados e complicações pós-operatórias.

A importância do trabalho revela-se à medida que seus resultados podem proporcionar uma melhor condição de vida para estas pacientes, sem comprometer a abordagem oncológica do carcinoma de mama.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a associação entre a preservação do nervo intercostobraquial e a sensibilidade dolorosa do braço, tempo de cirurgia, número de linfonodos dissecados e complicações perioperatórias em pacientes submetidas à linfadenectomia axilar por carcinoma de mama.

2.2. Objetivos específicos

1. Determinar a factibilidade da técnica cirúrgica da preservação do nervo intercostobraquial na linfadenectomia axilar em pacientes com carcinoma de mama.
2. Avaliar a associação entre a preservação do nervo intercostobraquial e a sensibilidade dolorosa subjetiva no braço em pacientes submetidas à linfadenectomia axilar homolateral.

- 3.** Avaliar a associação entre a preservação do nervo intercostobraquial e a sensibilidade dolorosa objetiva no braço em pacientes submetidas à linfadenectomia axilar homolateral.
- 4.** Comparar a pesquisa da sensibilidade dolorosa no braço através da avaliação subjetiva e objetiva, em pacientes submetidas à linfadenectomia axilar, com ou sem a preservação do nervo intercostobraquial.
- 5.** Avaliar a associação entre a preservação do nervo intercostobraquial e o tempo de cirurgia em pacientes com carcinoma de mama.
- 6.** Avaliar a associação entre a preservação do nervo intercostobraquial e o número de linfonodos dissecados na linfadenectomia axilar.
- 7.** Avaliar a associação entre a preservação do nervo intercostobraquial e as complicações cirúrgicas.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de intervenção, tipo ensaio clínico, aleatorizado, controlado e duplo-cego.

3.2. Tamanho amostral

O número de pacientes (n) foi calculado para um estudo tipo ensaio clínico, levando-se em conta os seguintes parâmetros:

- porcentagem de indivíduos que apresentam alteração de sensibilidade dolorosa no braço e axila após linfadenectomia axilar sem a preservação do nervo ICB : 84% (ABDULLAH et al., 1998)
- porcentagem de indivíduos que apresentam alteração de sensibilidade dolorosa no braço e axila após linfadenectomia axilar com a preservação do nervo ICB : 53% (ABDULLAH et al., 1998)
- diferença absoluta entre os grupos: 31%

Com base nestes valores, aplicada a fórmula para cálculo de tamanho de amostra para ensaio clínico (POCOCK, 1987) com erro tipo I (α) de 0,05 e erro tipo II (β) de 0,20, obtivemos 32 pacientes em cada grupo (Anexo 1).

3.3. Seleção dos sujeitos

Foram selecionadas pacientes portadoras de carcinoma de mama, candidatas a tratamento cirúrgico com linfadenectomia axilar, no Ambulatório de Oncologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de janeiro de 1999 a julho de 2000.

3.3.1. Critérios de inclusão

- diagnóstico de carcinoma de mama invasor
- carcinoma ductal *in situ* de mama com indicação de mastectomia total com linfadenectomia axilar nível I
- teste de sensibilidade dolorosa normal no metâmero correspondente ao nervo ICB bilateralmente

3.3.2. Critérios de exclusão

- carcinoma de mama bilateral
- antecedente pessoal de carcinoma de mama contralateral tratado com linfadenectomia axilar

- carcinoma lobular *in situ* de mama
- qualquer problema de comunicação apresentada pela paciente que dificulte a coleta de dados

3.3.3. Aleatorização

Foi determinada a seqüência dos sujeitos, para a formação dos grupos, segundo o modelo de aleatorização em bloco (ALTMAN, 1987a) e assim chamados:

- grupo A: pacientes aleatorizadas para a preservação do nervo ICB durante linfadenectomia axilar.
- grupo B: pacientes aleatorizadas para a técnica de linfadenectomia axilar padrão no CAISM - UNICAMP, ou seja, com secção do nervo ICB (VERONESI et. al., 1981).

Em cada bloco foram alocadas quatro pacientes, duas de cada grupo conforme as seguintes seqüências, que se repetiam sucessivamente:

A	A	B	B
A	B	A	B
B	A	B	A
B	B	A	A

Houve uma numeração seqüencial que correspondeu à ordem cronológica de inserção de cada caso novo no estudo. Para cada número foi atribuída uma letra, A ou B, dependendo da seqüência da aleatorização.

Esta seqüência foi registrada em um livro que permaneceu no centro cirúrgico, não ficando, portanto, em poder dos pesquisadores.

Imediatamente antes da cirurgia, o cirurgião tomou conhecimento sobre qual foi o grupo (A ou B) do caso em questão e realizou o procedimento pertinente.

No grupo A, se houvesse lesão do nervo ICB em determinada paciente, esta seria excluída da seqüência da aleatorização e a próxima a ser alocada seria no lugar desta primeira.

3.4. Variáveis

A seguir são apresentadas as variáveis e suas respectivas categorias:

3.4.1. Variável independente

- Preservação do nervo ICB: é a manutenção anatômica do nervo intercostobraquial durante a linfadenectomia axilar e categorizada em:
 - preservação
 - secção

3.4.2. Variáveis dependentes

- Sensibilidade dolorosa subjetiva: sensibilidade dolorosa na face medial e súpero-posterior do braço, correspondente ao metâmero do nervo ICB e referida pela paciente mediante entrevista realizada pelo médico examinador (PORTO, 1990).
 - Anestesia: ausência de sensibilidade
 - Hipoestesia: diminuição de sensibilidade, categorizada em leve, moderada ou intensa.
 - Hiperestesia: exacerbação de sensibilidade, categorizada em leve, moderada ou intensa.
 - Nenhuma alteração: sensibilidade dolorosa normal.

- Sensibilidade dolorosa objetiva: alteração da sensibilidade dolorosa na face medial e súpero-posterior do braço, correspondente ao metâmero do nervo ICB e referida pela paciente mediante aplicação de testes cutâneos de estimulação dolorosa pelo médico examinador (PORTO, 1990).
 - anestesia: ausência de sensibilidade.
 - hipoestesia: diminuição de sensibilidade, categorizada em leve, moderada ou intensa.
 - hiperestesia: exacerbação de sensibilidade, categorizada em leve, moderada ou intensa.
 - nenhuma alteração: sensibilidade dolorosa normal.

- Tempo de cirurgia: tempo transcorrido em minutos, entre o início e o final do procedimento cirúrgico, anotado na ficha anestésica.
- Número de linfonodos: número de linfonodos encontrado pelo patologista mediante avaliação macroscópica do tecido axilar dissecado.
- Complicações: qualquer evolução anormal vinculada ao tratamento cirúrgico durante o período intra ou pós-operatório, até três meses.

3.4.3. Variáveis de controle

- Estadiamento: extensão patológica da doença, segundo classificação proposta pela União Internacional de Combate ao Câncer (UICC, 1991) e agrupada em quatro categorias (Anexo 2):
 - estágio 0
 - estágio I
 - estágio II
 - estágio III
- Cirurgia: tipo de procedimento realizado para o tratamento do carcinoma de mama.
 - mastectomia total com axilectomia nível I - MT+NI (HANSEN & GIULIANO, 1997).
 - mastectomia radical – MR, categorizada em:
 - a) mastectomia radical à Halsted modificada por Pinotti – MRH (BRENELLI, 1994).
 - b) mastectomia radical modificada à Patey– MRP (PATEY, 1967)
 - c) mastectomia radical à Madden– MRM (MADDEN et al., 1972).

d) mastectomia radical modificada com reconstrução mamária imediata -MRRI (PINOTTI et al., 1984).

e) quadrantectomia com axilectomia – QUAX (VERONESI et al., 1981).

- Idade: em anos completos, referida pela paciente no momento da inclusão no projeto de pesquisa.
- Estado de menopausa: definido no momento da admissão da paciente, como (JASZMAN, 1973).
 - pré-menopausa: presença de menstruações ou menos de um ano de amenorréia.
 - pós-menopausa: um ano ou mais de amenorréia.
- Volume da mama: definido pelo tamanho do sutiã que as pacientes estavam fazendo uso antes da cirurgia e categorizado em:
 - mama pequena: usuárias dos tamanhos de número 38 a 42.
 - mama média: usuárias dos tamanhos de número 44 e 46.
 - mama grande: usuárias dos tamanhos de número 48 a 56.
- Índice de massa corpórea (IMC): a relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em centímetros, sendo categorizado em (KEYS et al. , 1972):
 - normal: $IMC \leq 25$
 - sobrepeso: IMC entre 25,1 e 30
 - obesidade: $IMC > 30$

3.5. TÉCNICA DE CIRURGIA, CONCEITOS E TESTES DE SENSIBILIDADE

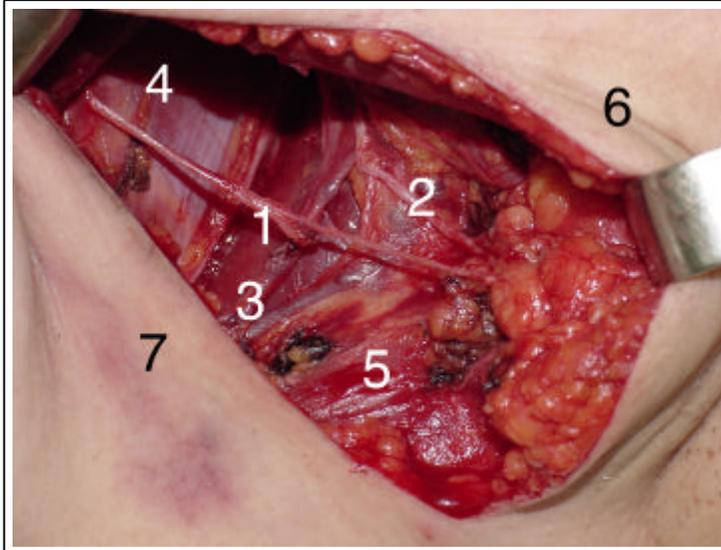
3.5.1. LINFADENECTOMIA AXILAR COM PRESERVAÇÃO DO NERVO ICB

A linfadenectomia axilar foi iniciada pela identificação da borda lateral do músculo peitoral maior, prosseguindo-se com a dissecação do espaço interpeitoral (incluindo linfonodos do nível II) e rebatendo-se a borda medial do músculo peitoral menor até a visualização da porção apical da veia axilar, correspondendo á sua entrada na parede torácica, logo abaixo do tendão do músculo subclávio. Uma vez realizada a linfadenectomia do nível III, continuou-se a dissecação no sentido crânio-caudal, identificando-se o feixe vâsculo-nervoso toráco-acromial, a veia mamária externa, o nervo torácico longo e o tronco vâsculo-nervoso do músculo grande dorsal.

Prosseguindo-se com a dissecação em monobloco em sentido médio-lateral, o nervo ICB é identificado na parte interna do cavo axilar, junto à sua emergência na parede torácica. Para completar a linfadenectomia da base axilar (nível I), foi realizada a dissecação de todo o tecido linfoadiposo que circunda o nervo e seus ramos até sua entrada no retalho cutâneo lateral, de onde prossegue sua trajetória até a face medial e súpero-posterior do braço (ASSA 1974; TEMPLE & KETCHAM 1985).

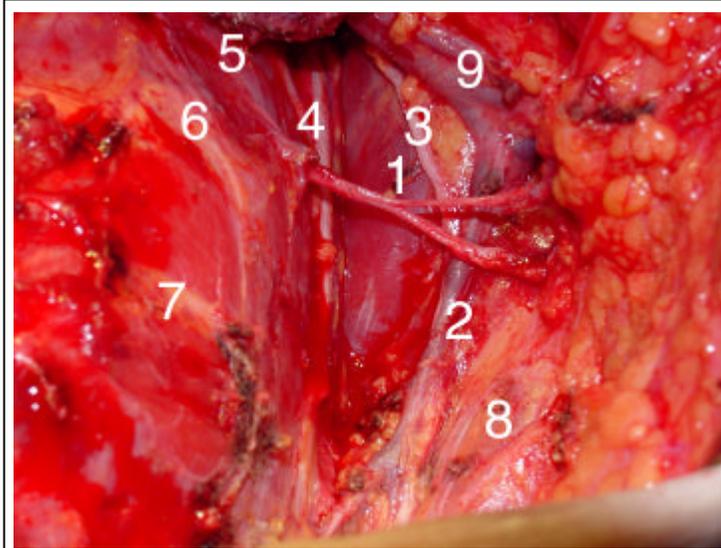
3.5.2. Anatomia e metâmero do nervo ICB

O nervo ICB pode apresentar diversas alterações anatômicas durante seu percurso, mas geralmente origina-se de um ramo lateral do segundo nervo intercostal e, ao perfurar os músculos serrátil anterior e intercostal, penetra na axila aproximadamente 1 a 2cm anteriormente ao trajeto do nervo torácico longo, na linha axilar média. Após curto trajeto na base da axila, divide-se geralmente em dois ou três ramos, sendo que o ramo superior pode ou não se anastomosar com o nervo cutâneo medial do braço e os ramos inferiores dirigem-se ao membro superior, atravessando a região de cruzamento do tendão do músculo grande dorsal com veia axilar, até atingir o lado medial da parte superior do braço, onde inerva a pele do lado medial e súpero-posterior do braço. Ocasionalmente está presente também um segundo nervo intercostobraquial, que se origina do ramo cutâneo lateral do terceiro nervo intercostal e inerva a axila e o lado medial do braço (WARMICK & WILLIAM, 1979; HAAGENSEN ,1986).



LEGENDA

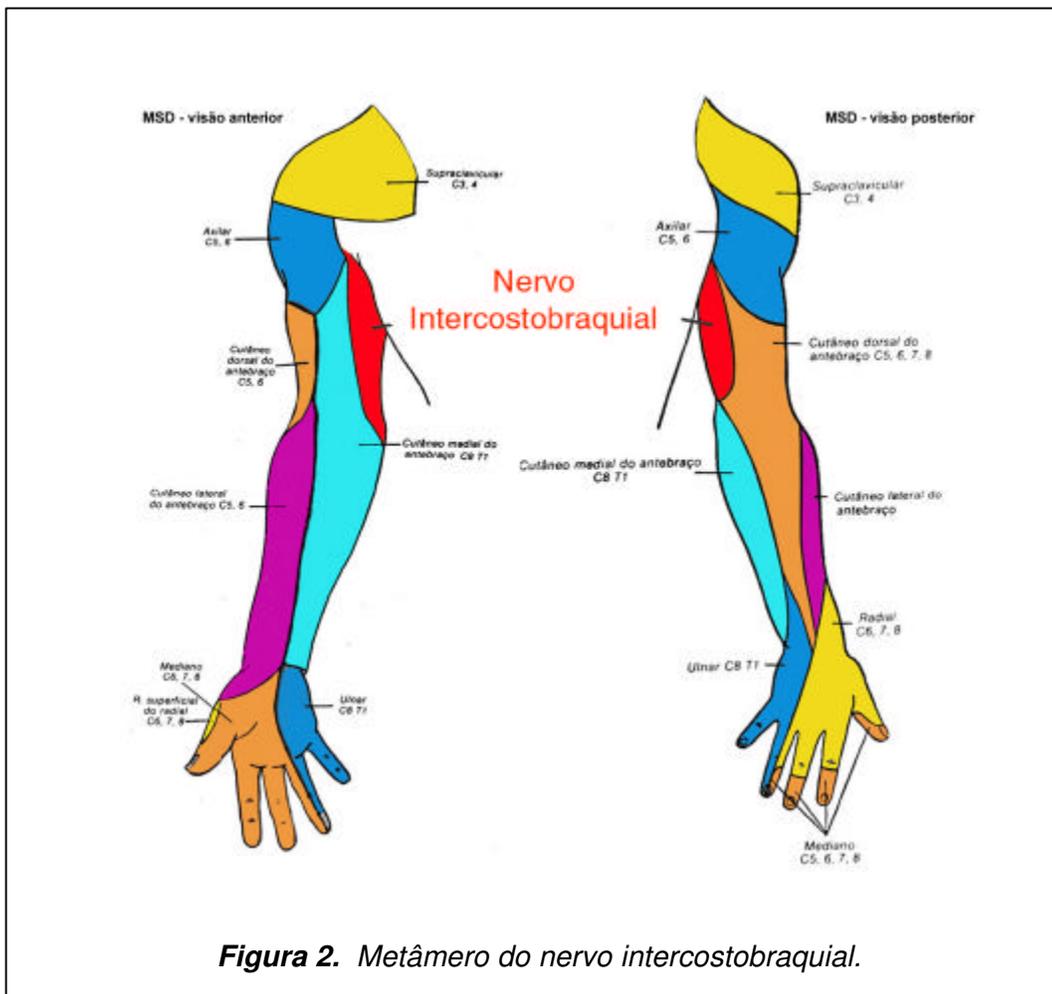
- 1 – Nervo Intercostobraquial
- 2 – Nervo Cutâneo Medial do Braço
- 3 – Tronco Vascular do Músculo Grande Dorsal
- 4 – Parede Torácica
- 5 – Músculo Grande Dorsal
- 6 – Retalho Cutâneo Súpero-lateral
- 7 – Retalho Cutâneo Ínfero-medial



LEGENDA

- 1 – Nervo Intercostobraquial
- 2 – Nervo Cutâneo Medial do Braço
- 3 – Tronco Vascular do Músculo Grande Dorsal
- 4 – Parede Torácica
- 5 – Músculo Grande Dorsal
- 6 – Retalho Cutâneo Medial
- 7 – Retalho Cutâneo Lateral

Figura 1. Anatomia do nervo intercostobraquial.



3.5.3. Testes de sensibilidade dolorosa

3.5.3.1 Teste da sensibilidade dolorosa subjetiva

A paciente foi orientada pelo médico examinador antes de cada uma das avaliações pós-operatórias, sendo instruída sobre como seria feito o teste, assim como sobre os tipos de alteração de sensibilidade dolorosa existentes. Após esta fase, foi interrogada quanto a existência ou não destas alteração de sensibilidade dolorosa na face medial e súpero-posterior do braço, fazendo

sempre uma analogia ao membro contralateral. Quando presente, a alteração sensitiva foi classificada em anestesia, hipoestesia ou hiperestesia. Nos dois últimos casos foi apresentada para a paciente uma escala visual e numérica, graduada de um a dez (Anexo 3) e esta atribuiu um valor, dependendo da intensidade do sintoma referido, classificado em :

- 1 a 3 : sintoma leve
- 4 a 7 : sintoma moderado
- 8 a 10: sintoma intenso

3.5.3.2 Teste da sensibilidade dolorosa objetiva

O método utilizado para avaliação da sensibilidade dolorosa objetiva também foi feito após orientação pelo médico examinador, antes de cada uma das avaliações pós-operatórias, e o exame físico neurológico realizado com uma agulha de 25 x 7mm, sem haver penetração evidente na pele. Foi abordada a área correspondente ao metâmero do nervo ICB, assim como a área imediatamente adjacente à referida área de inervação (Figura 2), sempre fazendo exame análogo no membro contralateral e solicitando para a paciente expressar verbalmente a sensação dolorosa nas áreas examinadas e quantificá-las seguindo a escala numérica (SPECIALI, 1996).

3.6. ACOMPANHAMENTO DE SUJEITOS E COLETA DE DADOS

As pacientes foram convidadas a participar da pesquisa pelo pesquisador principal durante atendimento médico no Ambulatório de Patologia Mamária do CAISM - UNICAMP e, quando houve anuência, foi preenchido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 4) e a ficha inicial de coleta de dados (Anexo 5). Atribuiu-se então um número para cada sujeito.

Na etapa anterior à realização das cirurgias, para cada número de participação na pesquisa foi associada uma letra (A ou B) que correspondia à seqüência da aleatorização, respectivamente ao grupo A e B.

Quando a paciente chegava ao centro cirúrgico, o cirurgião sabia apenas qual era o número dela no estudo. Momentos antes da cirurgia, o mesmo tomava conhecimento de qual grupo aquela paciente fazia parte e realizava o procedimento pertinente, ou seja, com ou sem a preservação do nervo ICB.

As cirurgias foram realizadas pelo pesquisador principal ou pelo orientador, nunca em conjunto, uma vez que para avaliar a paciente no pós-operatório o examinador (um dos pesquisadores) não poderia saber qual o procedimento realizado na cirurgia.

3.6.1. Avaliação pós-operatória

As avaliações pós-operatórias foram realizadas por duas pessoas: pelo pesquisador principal e um pesquisador colaborador, tendo como requisito

básico para manter o caráter duplo-cego do estudo, uma vez que a paciente não sabia em qual grupo estava inserida, nunca existir coincidência entre o indivíduo que operou a paciente com aquele que a avaliou posteriormente. Portanto, o médico examinador não sabia a seqüência da aleatorização e que tipo de cirurgia foi realizada, com ou sem a preservação do nervo ICB.

Foram, ao total, três avaliações pós-operatórias para cada caso, realizadas em média, nos seguintes momentos:

- Avaliação 1: 2º dia pós-operatório.
- Avaliação 2: 40º dia pós-operatório.
- Avaliação 3: após três meses.

Em cada uma das avaliações foram aplicados os testes de sensibilidade dolorosa objetiva e subjetiva, descritos no item 3.5.3, e preenchida a ficha de avaliação pós-operatória (Anexo 6).

Após o preenchimento de cada ficha de avaliação pós-operatória, toda a identificação da paciente foi desprezada, restando apenas o número do caso no estudo.

Ao final da coleta dos dados, as fichas foram agrupadas por numeração, onde só então foi conhecido o grupo que cada paciente estava inserida, de acordo com a seqüência da randomização.

3.7. CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO

- comprometimento macroscópico do tecido linfoidoso perineural ou do próprio do nervo ICB por neoplasia.
- não comparecimento da paciente ao serviço nas datas previstas para realização do exame neurológico e entrevista.

Sempre que houve falta da paciente, antes de excluí-la do estudo, foi realizada uma convocação, via correio, como é feito na rotina do Serviço de Assistência Social do CAISM - UNICAMP.

3.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

As informações coletadas foram incluídas por dois digitadores em um banco de dados montado no programa *Microsoft EXCEL*[®] e analisados pelo programa estatístico *Statistical Analysis System for Personal Computer* (CARY, 1989) utilizando os seguintes testes:

- teste exato de Fisher (ALTMAN, 1987b).
- t – Student (ALTMAN, 1987b).
- coeficiente de correlação de kappa (JEKEL, ELMORE, KATZ, 1999), considerando-se:
 - abaixo de 20%: desprezível
 - entre 20% e 40%: mínimo
 - entre 40% e 60%: satisfatório

- entre 60% e 80%: bom
- acima de 80%:excelente

- nível de significância estabelecido:
 - erro tipo I (α) = 0,05

3.9. ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi elaborada de acordo com os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 1996).

Foi mantido o sigilo das informações no decorrer do estudo, e o protocolo de pesquisa foi anteriormente submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

A obtenção do Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada pelo pesquisador principal, durante a primeira avaliação da paciente no Ambulatório de Oncologia Mamária do DTG – CAISM – UNICAMP, seguindo as orientações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996).

4. Resultados

4.1. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Os grupos estudados apresentaram uma distribuição homogênea segundo as variáveis de controle estudadas (Tabelas 1 e 2).

TABELA 1
Distribuição das variáveis de controle estudadas, segundo a preservação ou secção do nervo ICB (n = 85)

	<i>n</i>	Média	DP	Mínimo	Máximo	<i>p</i> ^(a)
<i>Idade</i> (anos completos)						
preservação do nervo ICB	42	43,7	11,31	28	80	
secção do nervo ICB	43	46,0	12,48	26	77	NS
<i>IMC*</i> (kg/cm ²)						
preservação do nervo ICB	42	24,96	3,903	18,55	36,31	
secção do nervo ICB	43	25,60	4,347	19,33	37,57	NS

*IMC : Índice de massa corpórea

(a) *p* valor, segundo teste exato de Fisher

TABELA 2
Distribuição das variáveis de controle estudadas, segundo a preservação ou não do nervo ICB (n = 85)

	Preservação		Secção		<i>p</i> ^(a)
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
<i>Estado de menopausa</i>					
pré-menopausa	34	(81,0)	34	(79,1)	NS
pós-menopausa	8	(19,0)	9	(20,9)	
<i>Volume da mama</i>					
pequeno	13	(31,0)	12	(27,9)	NS
médio	25	(59,5)	26	(60,5)	
grande	4	(9,5)	5	(11,6)	
<i>Tipo da cirurgia</i>					
MR	9	(21,5)	15	(34,9)	0,28
QUAX	3	(7,1)	6	(13,9)	
MRRI	27	(64,3)	20	(46,5)	
MT+NI	3	(7,1)	2	(4,7)	
<i>Estádio clínico</i>					
0	5	(11,9)	2	(4,6)	0,24
I	6	(14,3)	6	(14,0)	
II	26	(61,9)	23	(53,5)	
III	5	(11,9)	12	(27,9)	

MR: mastectomia radical.

QUAX: quadrantectomia com axilectomia.

MRRI: mastectomia radical com reconstrução plástica imediata.

MT+NI: mastectomia total com linfadenectomia nível I

(a) *p* valor, segundo teste exato de Fisher.

4.2. FACTIBILIDADE DA TÉCNICA DE PRESERVAÇÃO DO NERVO ICB

No decorrer do estudo, 44 pacientes foram aleatorizadas para a preservação do nervo ICB. No entanto, duas foram excluídas por apresentarem nítida invasão neoplásica de todo o tecido linfoadiposo perineural (um dos critérios de descontinuação).

Nas 42 restantes, não ocorreram secções inadvertidas ou não intencionais do nervo ICB durante tentativa de preservá-lo, o que levou a uma taxa de factibilidade da técnica cirúrgica de 100%.

4.3. AVALIAÇÃO DE SENSIBILIDADE DOLOROSA

A avaliação da sensibilidade subjetiva (relatada pela paciente) demonstrou que nas três avaliações realizadas, houve diferenças significativas na incidência ou não de sintomas sensitivos entre os grupos. No grupo da preservação do nervo ICB existiram mais pacientes assintomáticas e menos pacientes com hipoestesia do que no grupo de pacientes submetidas à secção do nervo, sendo esta diferença significativa (Tabela 3).

TABELA 3
Avaliação da sensibilidade dolorosa subjetiva em três momentos pós-operatórios, segundo a preservação secção do nervo ICB

Tempo de pós-operatório	Alteração relatada pela paciente	Preservação		Secção		<i>p</i> ^(a)
		<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
2 dias	anestesia	1	(2,4)	3	(7,0)	< 0,01
	hipoestesia	12	(28,6)	25	(58,1)	
	hiperestesia	3	(7,1)	3	(7,0)	
	nenhuma	26	(61,9)	12	(27,9)	
40 dias ^(b)	anestesia	0	(0)	3	(7,0)	< 0,01
	hipoestesia	15	(36,6)	32	(74,4)	
	hiperestesia	7	(17,1)	1	(2,3)	
	nenhuma	19	(46,3)	7	(16,3)	
Após 3 meses ^(c)	anestesia	0	(0)	0	(0)	< 0,01
	hipoestesia	13	(31,7)	29	(69,0)	
	hiperestesia	3	(7,3)	1	(2,4)	
	nenhuma	25	(61,0)	12	(28,6)	

(a) *p* valor, segundo teste exato de Fisher

(b) Verificou-se perda de seguimento para uma paciente do grupo da preservação.

(c) Verificou-se perda de seguimento para uma paciente do grupo da secção que faleceu antes de três meses de pós-operatório.

A Figura 3 mostra o tipo de sintoma relatado pelas pacientes e sua evolução temporal, de acordo com a preservação ou não do nervo ICB (FIGURA 2). Trata-se apenas de uma representação, não respeitando evidentemente o intervalo real da evolução de tempo.

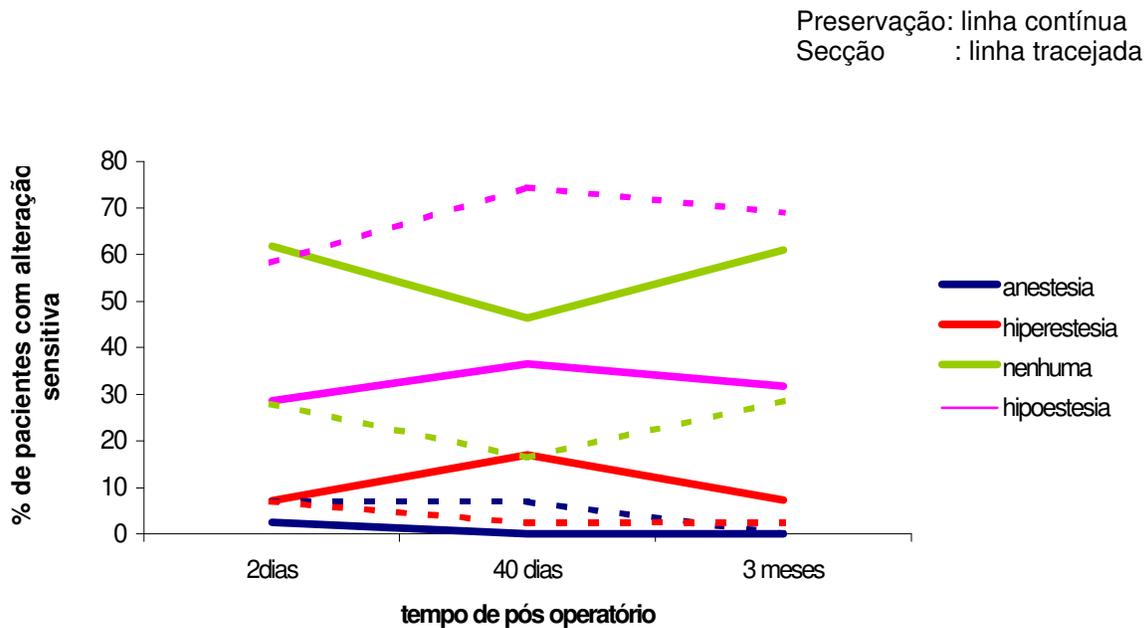


Figura 3. Representação temporal da sensibilidade dolorosa subjetiva de cada sintoma, segundo a preservação ou não do nervo ICB.

A análise da sensibilidade objetiva demonstrou que nas três avaliações realizadas, houve diferenças significativas nas alterações de sensibilidade dolorosa detectadas no exame físico neurológico entre os grupos. No grupo da

preservação houve mais pacientes com exame físico normal e menos pacientes com hipoestesia do que no grupo com secção do nervo ICB, sendo esta diferença significativa (Tabela 4).

TABELA 4
Avaliação da sensibilidade dolorosa objetiva em três momentos pós-operatórios, segundo a preservação ou secção do nervo ICB

Tempo de pós-operatório	Alteração detectada pelo exame	Preservação		Secção		<i>p</i> ^(a)
		<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
2 dias	anestesia	2	(4,8)	5	(11,6)	< 0,01
	hipoestesia	15	(35,7)	31	(72,1)	
	hiperestesia	3	(7,1)	2	(4,7)	
	nenhuma	22	(52,4)	5	(11,6)	
40 dias ^(b)	anestesia	2	(4,9)	9	(20,9)	< 0,01
	hipoestesia	18	(43,9)	30	(69,8)	
	hiperestesia	5	(12,2)	1	(2,3)	
	nenhuma	16	(39,0)	3	(7,0)	
Após 3 meses ^(c)	anestesia	0	(0)	4	(9,5)	< 0,01
	hipoestesia	15	(36,6)	30	(71,4)	
	hiperestesia	4	(9,7)	1	(2,4)	
	nenhuma	22	(53,7)	7	(16,7)	

(a) *p* valor, segundo teste exato de Fisher.

(b) Verificou-se perda de seguimento para uma paciente do grupo da preservação.

(c) Verificou-se perda de seguimento para uma paciente do grupo da secção, que faleceu antes de três meses de pós-operatório.

A Figura 4 mostra o tipo de alteração detectada pelo exame físico neurológico e sua evolução temporal, de acordo com a preservação ou não do nervo ICB (Figura 4). Trata-se apenas de uma representação, não respeitando evidentemente o intervalo real da evolução de tempo.

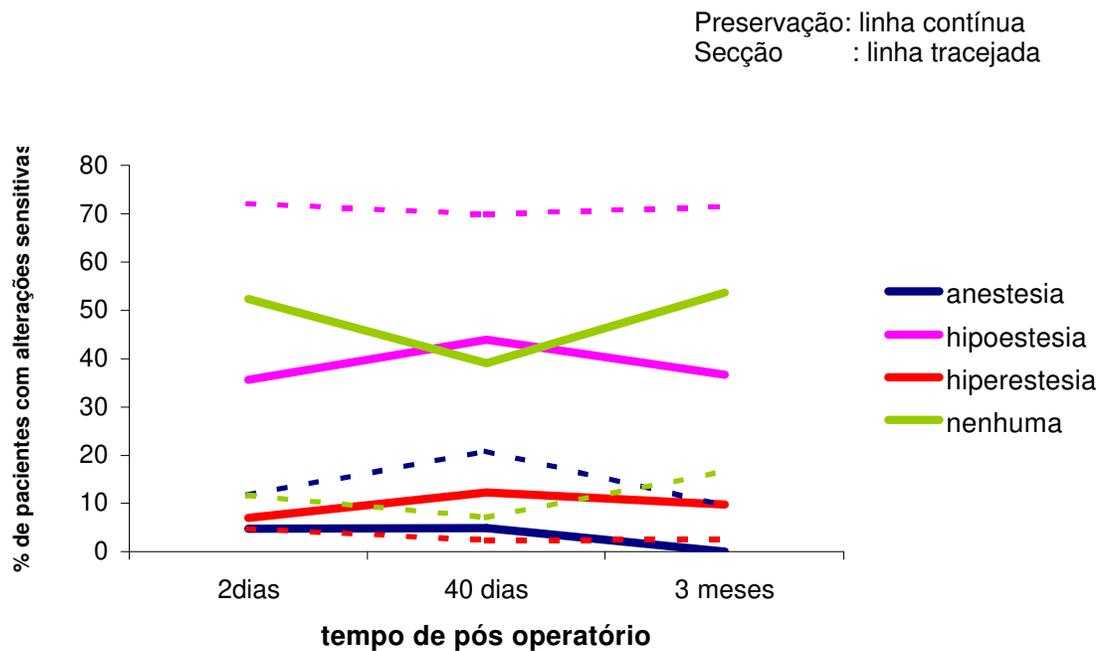


Figura 4. Avaliação temporal da sensibilidade dolorosa objetiva, segundo a preservação ou secção do nervo ICB.

A correlação entre a queixa da paciente (sensibilidade dolorosa subjetiva) e as alterações do exame físico (sensibilidade dolorosa objetiva) demonstrou que:

- Considerando a amostra como um todo, a correlação pode ser considerada boa nas duas primeiras avaliações (coeficiente de kappa 0,67 e 0,66) e satisfatória na última avaliação (coeficiente de kappa = 0,58).
- No grupo A, a concordância entre as avaliações foi considerada boa nos três momentos da avaliação, ou seja, após dois dias, 40 dias e após três meses (coeficiente de kappa de 0,66, 0,69 e 0,60 respectivamente).

- No grupo B a concordância entre as avaliações foi boa somente na 1ª avaliação (coeficiente de kappa = 0,61) e razoável nas avaliações com 40 dias e após três meses (coeficiente de kappa = 0,54 e 0,43, respectivamente) (Tabela 5).

TABELA 5
Correlação entre as avaliações subjetiva e objetiva nos três momentos estudados, por grupo e em toda a amostra

Tempo de pós-operatório	Avaliação subjetiva	Avaliação objetiva				Coeficiente kappa (IC 95%)		
		Anes-tesia	Hipoes-tesia	Hiperes-tesia	Nenhu-ma	Toda a amostra	Preservação	Secção
2 dias	anestesia	4	0	0	0	0,67	0,66	0,61
	hipoestesia	1	34	0	2	(0,54 – 0,81)	(0,45 – 0,88)	(0,39 – 0,83)
	hiperestesia	1	0	5	0			
	nenhuma	1	12	0	25			
40 dias	anestesia	5	0	0	0	0,66	0,69	0,54
	hipoestesia	5	42	0	0	(0,52 – 0,80)	(0,51 – 0,87)	(0,29 – 0,79)
	hiperestesia	0	1	5	2			
	nenhuma	3	5	1	17			
3 meses	anestesia	0	0	0	0	0,58	0,60	0,43
	hipoestesia	4	35	0	3	(0,41 – 0,73)	(0,37 – 0,83)	(0,16 – 0,70)
	hiperestesia	0	0	3	1			
	nenhuma	0	10	2	25			

4.4. AVALIAÇÃO DO TEMPO DE CIRURGIA

Em relação ao tempo de cirurgia, não foi observada diferença significativa entre os grupos estudados. Os tempos assinalados referem-se apenas à cirurgia oncológica, não levando em conta o tempo decorrido da reconstrução mamária nos casos onde esta foi realizada (Tabela 6).

TABELA 6

Comparação entre o tempo de cirurgia dos grupos com e sem a preservação do nervo ICB

Grupo	n	Tempo de cirurgia (minutos)				p ^(a)
		Média	DP	Mínimo	Máximo	
preservação do nervo ICB	42	81,2	28,08	45	205	0,76
secção do nervo ICB	43	79,1	35,71	45	210	

(a) Teste t-Student

A diferença de tempo estimada entre os grupos foi de 2,1 minutos, com intervalo de confiança (IC 95%): -11,8 a 16,0 (Figura 5).

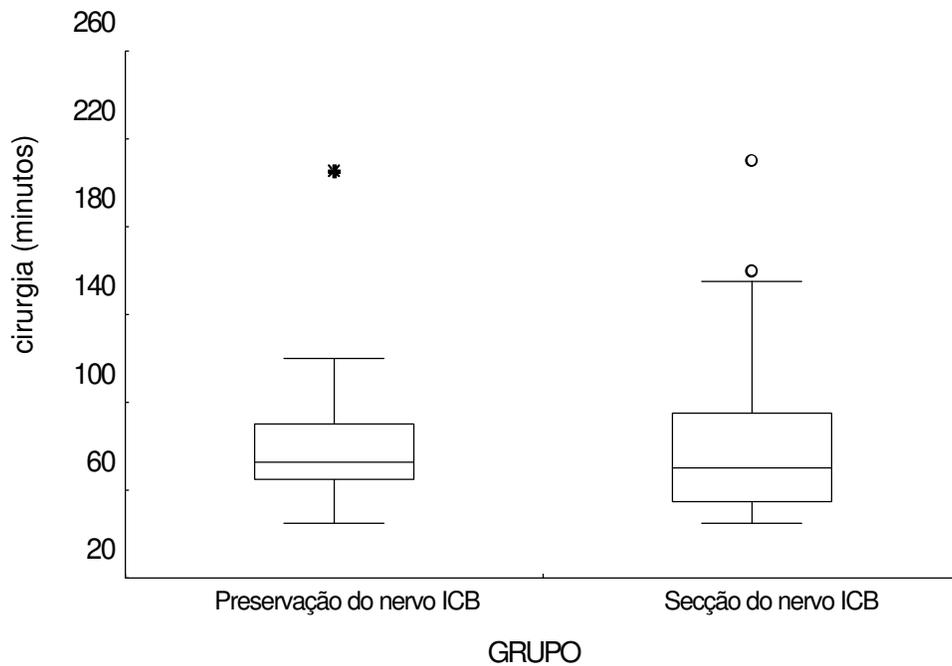


Figura 5. Comparação entre os grupos estudados com relação ao tempo de cirurgia.

4.5. AVALIAÇÃO DO NÚMERO DE LINFONODOS

O número de linfonodos dissecados foi similar nos dois grupos estudados, com diferença entre as médias de 0,9 unidades (Tabela 7).

TABELA 7
Comparação entre os grupo estudados com relação ao número de linfonodos dissecados

Grupo	n	Número de linfonodos				p ^(a)
		Média	DP	Mínimo	Máximo	
preservação do nervo ICB	42	19,5	5,86	7	34	0,59
secção do nervo ICB	43	20,4	8,43	8	44	

(a) Teste t-Student

A diferença do número de linfonodos entre os grupos foi de 0,9 unidades, com intervalo de confiança (IC 95%): -2,3 a 3,9 (Figura 6).

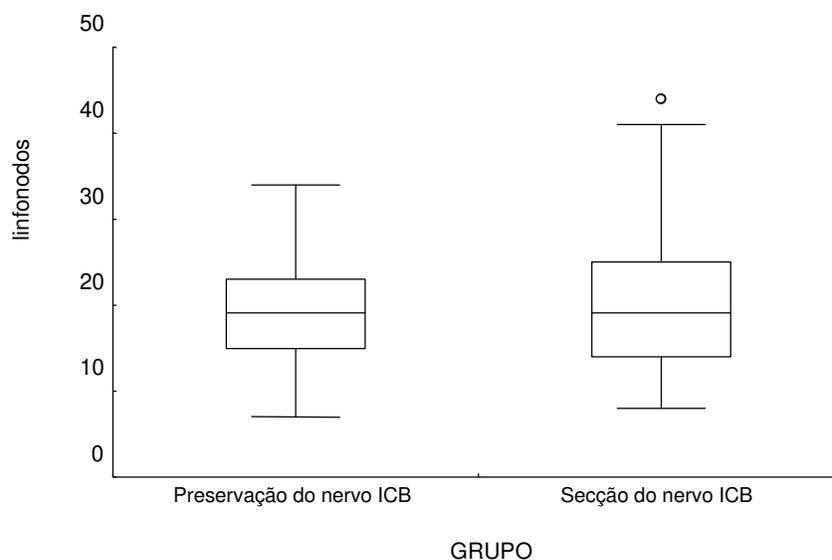


Figura 6. Comparação entre os grupos estudados em relação ao número de linfonodos dissecados.

4.6. ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

Em relação às complicações intra e pós-operatórias, observou-se que no grupo da preservação houve um número significativamente maior de pacientes que apresentaram sangramento intra-operatório aumentado (Tabela 8).

Este item correspondeu a 79% (35,7 / 45,2) de todas as complicações no grupo da preservação e por 45,% (11,6 / 25,6) no grupo da secção do nervo ICB.

TABELA 8
Distribuição percentual das complicações cirúrgicas,
segundo a preservação ou secção do nervo ICB

Tipo de complicação	Preservação		Secção		<i>p</i> ^(a)
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
Sangramento aumentado*	15	(35,7)	5	(11,6)	0,01
Necrose	0	(0)	2	(4,7)	0,49
Infecção	2	(4,8)	3	(7,0)	1,00
Deiscência	3	(7,1)	2	(4,6)	0,68
Total	19	(45,2)	11	(25,6)	0,07

(a) Teste exato de Fisher

* Sangramento aumentado: no intra-operatório, necessitando de transfusão de sangue no período intra ou pós-operatório. O valor da Hb < 10mg/dl indicou a transfusão.

Dentre as 20 pacientes que apresentaram sangramento aumentado, 17 (85%) foram submetidas à MRRI. Destas, 14 (82,3%) faziam parte do grupo da preservação do nervo ICB. Neste subgrupo de pacientes houve associação

significativa entre a preservação do nervo ICB e a ocorrência de sangramento aumentado.

Quando se excluiu a MRRI, no grupo restante não houve associação entre a preservação ou não do nervo ICB e a ocorrência de sangramento aumentado (Tabela 9).

TABELA 9
Correlação entre a ocorrência de sangramento aumentado segundo a realização ou não de MRRI e o grupo estudado (n=85)

	Sangramento Aumentado				<i>p</i> valor ^(a)
	Sim		Não		
	<i>N</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
MRRI					
Preservação	14	(82,3)	13	(43,3)	0,01
Secção	3	(17,7)	17	(56,7)	
Não MRRI					
Preservação	1	(33,3)	14	(40,0)	1,00
Secção	2	(66,7)	21	(60,0)	

(a) teste exato de Fisher, no grupo MRRI.

(b) teste exato de Fisher, no grupo Não MRRI.

*MRRI: pacientes submetidas à mastectomia radical com reconstrução mamária imediata.

**Não MRRI: pacientes submetidas a outros tipos de cirurgia que não a MRRI.

Dentre as 47 pacientes submetidas à MRRI, observouse que no grupo com preservação do nervo ICB o tempo médio de cirurgia foi maior, e associou-se significativamente à presença de sangramento aumentado (Tabela 10).

TABELA 10

Relação entre a presença de sangramento aumentado e o tempo médio da MRRI, segundo a preservação ou não do nervo ICB (GRUPOS A e B)

Sangramento aumentado	Tempo médio de cirurgia (min)							
	MRRI				Não MRRI			
	Preservação		Secção		Preservação		Secção	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<i>Sim</i>	224,2	60,30	182,8	72,93	88*	--	75*	--
<i>Não</i>	162,6	73,11	161,4	76,90	93,8	28,06	97,85	21,58
$p^{(a)}$	< 0,01		0,43		--		--	

(a) Teste t-Student

* Estes números referem-se a apenas uma paciente de cada grupo e, portanto, não representam médias, mas números absolutos.

5. Discussão

Observamos com este estudo que a preservação do nervo intercostobraquial (ICB) durante a linfadenectomia axilar (LA) em pacientes portadoras de carcinoma de mama, levou a uma incidência significativamente maior de pacientes assintomáticas e com exame físico neurológico normal, em relação às pacientes submetidas à secção do nervo ICB, quando avaliamos, respectivamente, as sensibilidades dolorosas subjetiva e objetiva nas faces medial e súpero-posterior do braço.

O trabalho em questão teve sua proposta básica fundamentada em algumas das queixas das pacientes submetidas à LA pelas técnicas cirúrgicas padronizadas no meio médico: as alterações de sensibilidade do braço homolateral à cirurgia. Estas queixas são freqüentes e, basicamente, referem-se às alterações da sensibilidade dolorosa (incluindo suas divisões- anestesia, hipoestesia e hiperestesia). A região acometida é a face medial e súpero-posterior do braço que corresponde ao metâmero do nervo ICB, o que direcionou nossa atenção à sua preservação durante a LA.

A proposta inicial foi avaliar estas pacientes em três momentos diferentes após a cirurgia, no intuito de traçar um padrão de comportamento destas alterações de sensibilidade do braço com o decorrer do tempo. Optamos por realizar a última avaliação após três meses, embasados em trabalhos que mostram que as alterações de sensibilidade dolorosa no braço são persistentes e que a avaliação com três meses não apresenta diferenças significativas em relação àquela realizada mais tardiamente, com 15, 18 ou 24 meses (IVENS et al., 1992; MAUNSELL, BRISSON, DESCHENES, 1993; WARMUTH et al., 1998).

No método proposto, as avaliações seriam feitas com dois dias, 40 dias e após três meses. O Anexo 11 mostra uma tabela com o tempo médio, em dias, em que estas avaliações foram realizadas. As diferenças neste tempo médio em relação à proposta inicial devem-se, basicamente, às faltas das pacientes no retorno ao ambulatório específico, comparecendo somente após convocação via correio. Apenas uma das pacientes perdeu o seguimento no grupo A e outra do grupo B faleceu antes dos três meses, por causa não relacionada ao carcinoma de mama, não completando todas as avaliações.

A avaliação da sensibilidade dolorosa subjetiva demonstrou que no grupo de pacientes aleatorizado para a preservação do nervo ICB, há mais pacientes assintomáticas e menos com hipoestesia em relação ao grupo submetido à secção do nervo ICB. Essas diferenças foram significativas e mantiveram-se nas três avaliações pós-operatórias realizadas.

Uma distribuição semelhante nas alterações de sensibilidade foi encontrada com o exame neurológico do braço, ou seja, na avaliação da sensibilidade dolorosa objetiva. No entanto, em relação à incidência de anestesia e hiperestesia, tanto na avaliação subjetiva como na objetiva, os números mostram distribuição semelhante entre os grupos com e sem a preservação do nervo ICB, mas como representam valores absolutos pequenos, não são adequados para avaliação estatística e, portanto, não pudemos aprofundar mais a análise sobre estes dois tipos de alteração de sensibilidade.

Quando correlacionamos os resultados das avaliações de sensibilidade subjetiva e objetiva em toda a amostra estudada, encontramos uma boa concordância entre a queixa relatada pela paciente e os achados do exame físico neurológico, o que nos faz acreditar que os sintomas que as pacientes nos referem têm boa probabilidade de corresponderem ao exame físico. Quando particularizamos os dois grupos, esta relação é mais evidente no grupo com preservação do nervo ICB.

Alguns pontos importantes em relação a estas avaliações devem ser ressaltados. Elas foram realizadas sempre pelos mesmos dois investigadores, sendo que estes não tinham conhecimento sobre em qual grupo do estudo a paciente estava inserida. Após orientar as pacientes sobre o que é a anestesia, hipoestesia e hiperestesia, utilizamos uma escala visual e numérica para quantificar as alterações de sensibilidade. Este modelo de escala foi inicialmente desenvolvida para representação gráfica da dor, existindo fortes evidências na literatura de que ela fornece uma correta informação na mensuração deste sintoma (SCOTT

& HUSKISSON, 1976; DOWNIE et al., 1978; KREMER, ATKINSON, IGNELZI, 1981). Após a análise destas escalas, decidimos empregá-las não só para quantificar dor, mas também as outras alterações de sensibilidade, ou seja, para classificar a hipoestesia e a hiperestesia em leve, moderada e intensa. No entanto, não incluímos estas subdivisões nas análises estatísticas, pois teríamos, como mostram os Anexos 7 e 8, muitas variáveis para um número restrito de pacientes. A amostra calculada inicialmente para este estudo foi baseada nos poucos trabalhos publicados sobre este assunto e que não detalharam estes aspectos. Seria necessário um número maior de pacientes inseridas no estudo para haver coerência estatística.

Algumas questões ainda ficam em aberto para quantificar com precisão a sensibilidade, como possíveis variações na pressão da agulha realizada pelo médico examinador durante o teste neurológico, possíveis diferenças de interpretação, uma vez que o próprio exame neurológico é baseado em uma medida indireta da sensibilidade, ou seja, naquilo que o paciente refere estar sentindo mediante estímulos provocados. É importante salientar que a nossa proposta de investigação foi montada sobre o exame neurológico clássico (SPECIALI, 1996), de conhecimento comum entre todos os médicos e fácil de ser realizado e interpretado. Existem técnicas de estimativa precisa para a pesquisa de alterações neurológicas, como a eletroneuromiografia, exame com o qual é possível estudar a condução dos nervos periféricos, sensitivos e/ou motores, mediante estímulos elétricos em seus respectivos metâmeros (BROWN, 1983). A eletroneuromiografia quantifica as alterações neurológicas, ou seja,

revela qual a fibra nervosa lesada, em que nível e em que grau. No entanto, é utilizada para o diagnóstico de alterações de condução de fibras grossas, ou seja, aquelas que transmitem informações sobre tato, propriocepção e pressão. Não é uma técnica utilizada no estudo de fibras finas, que transmitem informações sobre dor e temperatura. No caso específico do nervo ICB, não existe técnica eletrofisiológica desenvolvida para estudá-lo (DUMITRU, 1995). Estes dados inviabilizam o uso da eletroneuromiografia neste estudo.

A qualificação das alterações neurológicas referentes à dor e temperatura é uma interpretação puramente clínica, de acordo com o que a paciente nos refere.

Na verdade, acreditamos ser a alteração subjetiva da sensibilidade, ou seja, aquela que a paciente nos refere mediante interrogatório, que determina mais diretamente o padrão de qualidade de vida. Este foi um dos principais motivos pelo qual não aprofundamos a pesquisa com métodos mais sofisticados para quantificar a alteração objetiva de sensibilidade.

Ainda em relação às alterações sensitivas existentes, como a vibratória, barestésica e dolorosa profunda não foram estudadas, pois são detectadas mediante estímulos de receptores profundos, não representando a topografia do nervo ICB, além de não fazerem parte das queixas das pacientes.

Outros aspectos no método deste trabalho devem ainda ser ressaltados. Apesar do metâmero do nervo ICB incluir também parte da axila, não estudamos esta região anatômica por alguns motivos: as queixas das pacientes são referentes ao braço, sendo raramente à axila; em algumas cirurgias como quadrantectomias

com axilectomias realizadas com incisões separadas ou mesmo algumas mastectomias cuja cicatriz se prolonga até a axila, a avaliação de sensibilidade dolorosa ficaria muito prejudicada pela presença de cicatriz recente na região.

Incluímos também pacientes com diagnóstico de carcinoma *in situ* da mama em que houve indicação de LA nível I devido a características biológicas agressivas e grande extensão da doença. É importante ressaltar que o nervo ICB cruza a base da axila e, portanto, todo o seu trajeto é abordado nesta modalidade de dissecação axilar, em nada diferindo dos casos onde realizamos a LA completa (níveis I, II e III).

Em relação à reconstrução mamária realizada no mesmo tempo cirúrgico da mastectomia, não consideramos que este procedimento pudesse acarretar algum prejuízo nas avaliações que realizamos, uma vez que a axila e, portanto, o trajeto do nervo ICB, não sofre manipulações adicionais com a transposição do retalho miocutâneo, que é colocado sobre a musculatura peitoral nos casos de mastectomias radicais modificadas ou sobre a própria parede torácica nos casos de pacientes submetidas a mastectomias radicais à Halsted.

Os resultados encontrados nas avaliações iniciais, ou seja, com dois dias, são mais parecidos com resultados das avaliações após três meses do que com 40 dias (Figuras 3 e 4). Não observamos, portanto, uma evolução linear das alterações de sensibilidade com o decorrer do tempo, sendo que, na maioria dos casos, a alteração relatada ou diagnosticada logo após a cirurgia foi a definitiva. Alguns autores apontam que, nos casos de preservação do nervo

ICB, devido à manipulação, podem existir alterações de sensibilidade transitórias com duração de algumas semanas, com tendência a desaparecer com o passar do tempo (TEICHER et al., 1982; LATTERI et. al., 1985). Sabemos que a lesão isolada de um nervo periférico pode ser causada basicamente por quatro mecanismos (BROWN, 1983; CAMBIER, MASSON, DEHEN, 1988):

1. Compressão curta: quando realizada por alguns minutos acarreta uma interrupção funcional, sendo a alteração imediata e totalmente reversível.
2. Compressão prolongada e/ou microtraumatismos: levam a uma lesão de desmielinização segmentar, sendo o déficit funcional parcial ou total; nestes casos a reemielização inicia-se rapidamente assim que a causa da agressão é removida.
3. Estiramento ou isquemia: podem provocar distúrbio funcional severo e duradouro por interrupção cilindro-axial com “degeneração walleriana” (degeneração, fragmentação e fagocitose do axônio e bainha de mielina distais à lesão; processo que ocorre por duas a três semanas, sendo que no final deste período somente o tecido conectivo da porção distal do nervo periférico fica remanescente). A regeneração destas fibras nervosas é facilitada pela persistência das bainhas endoneurais e segue de forma centrífuga ficando a reemielização assegurada pelas células de Schwann, ocorrendo com uma velocidade de 1,5mm ao dia. A recuperação funcional é satisfatória desde que não haja ruptura dos tubos do endoneuro e ocorre geralmente dentro de três a quatro semanas.
4. Ruptura total: apresenta como consequência o mesmo processo de “degeneração walleriana” da extremidade distal, sendo a regeneração ineficaz quando não há uma sutura que aproxime as extremidades separadas.

Quando existe regeneração das fibras dos nervos periféricos é comum a observação de sensação de formigamento e até mesmo dor quando estimulamos a região acometida (BROWN, 1983; CAMBIER et al., 1988). Estes dados poderiam de certa forma explicar, na nossa amostra, a incidência maior de hiperestesia no grupo A em relação ao grupo B, principalmente na avaliação com 40 dias, ou seja, momento no qual poderia estar ocorrendo a regeneração dos nervos lesados pela manipulação.

Existem discordâncias a respeito da duração das alterações de sensibilidade dolorosa no braço após a secção do nervo ICB e sobre sua ocorrência após a preservação. Em trabalhos que estudaram retrospectivamente a morbidade da LA como um todo, e não apenas o impacto da preservação do nervo ICB sobre a sensibilidade, mostraram que fraqueza, dor, limitação de movimento, edema e parestesias de membro superior são alterações freqüentes, atingindo de 70% a 80% das pacientes e que diminuem, mas não significativamente, com o passar do tempo (IVENS et al., 1992; MAUNSELL et al., 1993).

Na nossa casuística, quando avaliamos a sensibilidade subjetiva após três meses, 61% das pacientes do grupo da preservação não apresentam queixas, contra 28,6% do grupo da secção do nervo ICB. O teste da sensibilidade objetiva mostrou que, após três meses, no grupo da preservação havia 53,7% das pacientes com sensibilidade normal contra 16,7% no grupo da secção. Em relação à avaliação da sensibilidade dolorosa após a preservação do nervo ICB, alguns estudos relatam praticamente 100% de pacientes com sensibilidade normal após três a seis meses quando realizado o teste neurológico; para

os mesmos autores, as alterações de sensibilidade nas pacientes com secção do nervo ICB estavam presentes em todos os casos, sem variações com o decorrer do tempo (TEICHER et al., 1982; LATTERI et al., 1985; TEMPLE & KETCHAM, 1985). Estes estudos, no entanto, não foram prospectivos com grupos aleatorizados. Outros autores, já mostraram dados diferentes. ABDULLAH e colaboradores (1998) em um ensaio clínico controlado, encontraram, logo após a cirurgia, 60% de pacientes com alteração de sensibilidade dolorosa objetiva no grupo com preservação e 78% no grupo com secção do nervo ICB. Esta diferença foi significativa e, após três meses, houve pouca mudança na prevalência das alterações sensitivas, sendo 53% no grupo de preservação contra 84% no grupo de secção. Os mesmos autores, quando avaliaram apenas os sintomas relatados pelas pacientes, encontraram em três meses mais alterações de sensibilidade no grupo da preservação do nervo ICB, sendo a diferença também significativa (ABDULLAH et al., 1998). PAREDES e colaboradores (1990) descreveram, também em estudo não aleatorizado, que existem alterações significativas na sensibilidade do braço e axila entre o grupo de preservação e o de secção do nervo ICB, e que no decorrer de 12 meses há uma tendência à diminuição progressiva nestas alterações nos dois grupos. Por estes motivos, continuaremos o seguimento das pacientes por tempo indeterminado e tentaremos traçar futuramente um padrão do comportamento das alterações de sensibilidade nos dois grupos com decorrer do tempo.

Apesar de não ser o propósito deste estudo, notamos no durante a realização das cirurgias, variações anatômicas freqüentes no percurso do nervo

ICB (Anexo 12). Observações semelhantes foram relatadas em um estudo publicado recentemente, onde se avaliou 28 cadáveres e foi demonstrado que em 36% dos casos havia conexão do nervo ICB com ramos mediais do plexo braquial da axila e em 18% havia anastomoses com o nervo cutâneo medial do braço (ROURKE et al., 1999). Nas pacientes deste estudo, o nervo ICB bifurcava-se em dois ramos em 66% dos casos e mantinha-se com ramo único em 33%. As anastomoses com nervo cutâneo medial do braço, que é ramo direto do plexo braquial e também distribui-se para a face medial do braço, ocorreram em 20% dos casos. Sempre preservamos os maiores ramos, mas, no entanto, quando os ramos secundários eram muito delgados, na tentativa de dissecá-los, eventualmente, foram seccionados.

PAREDES e colaboradores (1990), em estudo não aleatorizado, descrevem que nas pacientes onde o nervo ICB foi preservado, as alterações de sensibilidade foram mais evidentes quando os ramos secundários foram seccionados, mas não há descrição sobre estes ramos e qual deles é o secundário.

Este dado levanta algumas questões e pergunta-se se as pequenas ramificações são importantes para a manutenção da sensibilidade dolorosa no seu metâmero correspondente; se a lesão destes pequenos ramos poderia justificar aqueles casos onde os troncos nervosos principais foram preservados e as pacientes apresentaram alterações de sensibilidade subjetiva e/ou objetiva e qual será o impacto da secção no nervo cutâneo medial do braço na sensibilidade dolorosa. Para responder a tais perguntas, seria necessário desenvolver um estudo para avaliar o impacto da preservação ou não de todos

estes ramos sobre a sensibilidade dolorosa, o que provavelmente não é factível, devido às restrições técnicas de dissecação de estruturas tão delgadas. A nossa proposta foi estudar a preservação do nervo ICB, independentemente das variações anatômicas existentes, ou seja, a dissecação factível do nervo ICB.

Em relação à factibilidade da técnica de preservação, conseguimos preservar o nervo ICB em todos os casos aleatorizados para tal procedimento. Em duas pacientes, onde havia comprometimento macroscópico do tecido linfoadiposo ao redor do nervo por neoplasia, este foi seccionado e as pacientes foram excluídas do estudo, de acordo com o método proposto, que inclui estes casos nos critérios de descontinuidade. Entre as referências bibliográficas estudadas há somente um ensaio clínico aleatorizado, no qual a preservação foi factível em 65% dos casos (ABDULLAH et al., 1998). Os outros estudos não fazem nenhuma referência à factibilidade da técnica.

Intuitivamente, parecia-nos que o tempo cirúrgico aumentaria significativamente nos casos de preservação do nervo ICB, pois estaríamos introduzindo um passo a mais na cirurgia-padrão realizada até então no Serviço de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária do CAISM - UNICAMP, além de haver um incremento teórico das dificuldades técnicas para a realização da LA. Um dado importante é que sempre que se avalia o tempo de um procedimento cirúrgico, a questão humana, ou seja, a técnica e experiência do cirurgião tendem a influenciar fortemente nos resultados. Neste trabalho, todas as cirurgias foram realizadas por apenas dois cirurgiões, com capacitação profissional semelhante e mantendo a mesma técnica operatória. Encontramos

um tempo cirúrgico maior no grupo com preservação, porém a diferença não foi significativa.

É importante ressaltar que este tempo refere-se apenas à cirurgia oncológica realizada, ou seja, às mastectomias e quadrantectomias com linfadenectomias axilares. Como em nossa casuística pouco mais da metade (55%) das pacientes foram submetidas também à reconstrução mamária imediata (RI), optamos por estudar a variável “tempo de cirurgia” sem a reconstrutiva, pois apesar da distribuição do tipo de cirurgia ter sido homogênea entre os grupos, as equipes de cirurgiões plásticos e técnicas operatórias foram heterogêneas no decorrer do estudo, além de que este procedimento está mais sujeito a influências de fatores como obesidade, cirurgias abdominais prévias e experiência da equipe médica, do que a cirurgia oncológica mamária propriamente dita. No entanto, quando avaliamos a média do tempo de cirurgia entre os grupos, incluindo a RI (Anexo 9), a diferença também não foi significativa, mas o intervalo de confiança tornou-se muito grande, não adequado para uma precisa estimativa das diferenças das médias.

Os trabalhos na literatura são divergentes em relação à questão do tempo de cirurgia, alguns relatando que não há aumento significativo do tempo, sem contudo quantificá-lo (ASSA, 1974) e outros referindo aumento de cinco a 15 minutos (ABDULLAH et al, 1998; GALIMBERT,1998), sem mencionar significância estatística. No ensaio clínico inglês realizado por ABDULLAH e colaboradores, o nervo ICB foi preservado em 40 pacientes e os autores relataram que em 20 casos o procedimento foi considerado difícil, com

acrécimo de dez minutos no tempo total da cirurgia, contra cinco minutos nos casos onde não encontraram dificuldades.

A avaliação sobre o número médio de linfonodos dissecados nos dois grupos é importante, pois representa uma forma indireta de mensurar se a técnica cirúrgica para a preservação do nervo ICB pode interferir na LA. Uma vez que o estado dos linfonodos axilares é considerado o fator prognóstico isolado mais importante na história natural e no manuseio do câncer de mama (DENT, 1996), qualquer procedimento que prejudicasse essa avaliação como, por exemplo, diminuir o número de linfonodos dissecados, poderia ter um impacto negativo na abordagem da doença. No presente estudo, encontramos fortes evidências de que o número de linfonodos dissecados entre os dois grupos é similar. ABDULLAH e colaboradores (1998) também encontraram um número muito semelhante entre os grupos estudados, com média de 14 linfonodos no grupo com preservação e 14,5 no grupo com secção do nervo ICB.

Alguns autores estudados criticam a manipulação excessiva do tecido linfoadiposo perineural na tentativa da preservação do nervo ICB, pois quando há comprometimento de linfonodos desta região pela neoplasia, poderia haver um maior risco de disseminação e conseqüentemente maiores taxas de recidivas locais (LATTERI et al., 1985; TEMPLE & KETCHAM, 1985). No entanto, avaliações realizadas após períodos de 18 meses a cinco anos de seguimento pelos mesmos autores, não encontraram diferenças significativas nas recidivas locorregionais entre os grupos com e sem a preservação do nervo ICB.

Como já citado anteriormente, dois dos nossos casos aleatorizados para a preservação do nervo ICB, apresentavam comprometimento neoplásico maciço do tecido linfoidoso perineural e para evitar grandes manipulações e dissecações no tecido neoplásico e a possibilidade de contaminar o sítio cirúrgico, os nervos foram seccionados e todo o tecido axilar retirado em monobloco. No entanto, naqueles que apresentavam linfonodos macroscopicamente comprometidos mas não aderidos ao nervo ICB foram submetidos à dissecação com preservação.

Não está clara a questão sobre a manipulação da axila comprometida por neoplasia, sendo que alguns autores contra-indicam a tentativa de preservação do nervo ICB para todos os casos com axila clinicamente positiva (TEICHER et al., 1982; LATTERI et al., 1985) e outros, assim como no nosso método, somente nos casos onde o tecido perineural é acometido por neoplasia (PAREDES et al., 1990; ABDULLAH et al., 1998).

Em relação às complicações cirúrgicas, limitamo-nos a avaliar aquelas que pudessem ocorrer no período intra e pós-operatório imediato e/ou precoce. Uma das complicações mais importantes quando se avaliam a LA é o linfedema de braço. No entanto, seu aparecimento é tardio, com diagnóstico geralmente após dois anos da cirurgia (HORSLEY & STYBLO, 1994). Por isso, não a incluímos em nossa avaliação, tendo em vista o tempo de seguimento curto para detectá-la no presente trabalho. Entretanto, não acreditamos que a preservação do nervo ICB possa influenciar na incidência desta complicação, hipótese que avaliaremos em momento futuro. A literatura relata que uma outra possível complicação da manutenção do nervo ICB seria a formação de um neuroma na região do nervo,

que poderia inclusive mimetizar uma recidiva local (TEMPLE & KETCHAM, 1985). Esta, por ser uma complicação extremamente rara e tardia, muito provavelmente não influenciaria nossas avaliações.

Não observamos diferença significativa no número de complicações entre os dois grupos, mas quando analisamos separadamente cada uma delas, o sangramento aumentado foi significativamente maior no grupo com a preservação do nervo ICB, sendo responsável por cerca de 79% (35,7/45,2) de todas as complicações no grupo A e 45% (11,6 / 25,6) no grupo B. A mensuração do sangramento durante a cirurgia foi indireta, baseada na realização ou não da transfusão de concentrado de hemácias no intra ou pós-operatório. O protocolo assistencial do serviço onde o trabalho foi realizado preconiza para pacientes submetidas à reconstrução mamária imediata, a transfusão se a hemoglobinemia for menor que 10mg/dl.

A associação entre a preservação do nervo ICB e o sangramento aumentado na cirurgia poderia ser explicada não pela preservação neural proposta, mas sim pelo tipo de cirurgia realizada. Apesar das pacientes terem sido alocadas nos grupos por aleatorização e estes terem sido considerados homogêneos, notamos uma ocorrência maior de pacientes submetidas à RI no grupo da preservação do nervo ICB. Por ser a RI um procedimento complexo e que demanda mais tempo para realizá-lo, o que conseqüentemente aumenta a morbidade do ato cirúrgico, esta maior ocorrência poderia ser a responsável pela associação encontrada, pois observamos uma relação significativa entre

este tipo de complicação e a preservação do nervo ICB somente entre as pacientes submetidas à MRRI.

Quando avaliamos o tempo da cirurgia com e sem a RI e a presença do sangramento aumentado, observamos também que somente no grupo com preservação do nervo ICB, esta relação foi significativa.

De qualquer forma, esta associação entre a preservação neural e sangramento aumentado nas pacientes submetidas à RI pode estar relacionada a algum evento que não conseguimos detectar, como por exemplo a característica heterogênea da equipe de cirurgiões plásticos que realizaram este procedimento no decorrer do estudo, podendo apresentar variações na técnica, no tempo cirúrgico e nas condições finais de hemostasia, podendo levar a um maior ou menor sangramento no perioperatório.

Além disto, devemos ressaltar que as indicações para a RI na nossa amostra ocorreram nas seguintes situações, após a mastectomia: quando a paciente apresentava tumores localmente avançados sem condição de fechamento primário da ferida cirúrgica, pacientes jovens com tumores maiores que três centímetros, o que contra-indicava o tratamento conservador, ou em casos de mamas pequenas onde o resultado estético da cirurgia conservadora não seria satisfatório e, por fim, naquelas pacientes com carcinoma ductal *in situ* extenso ou com características biológicas agressivas. Nos casos de tumores localmente avançados, o sangramento intra-operatório é maior e para as outras indicações citadas acima, a mastectomia foi realizada sempre com o máximo de preservação

de pele possível (*skin sparing*), o que leva também a um maior sangramento pelo aumento da dificuldade técnica na dissecação de retalhos cutâneos mais extensos.

Outra observação importante é a orientação do serviço de cirurgia plástica que, para se evitar isquemia do retalho da mama reconstruída, o nível mínimo de hemoglobinemia deva manter-se em 10mg/dl, independentemente do nível pré-operatório. Como nossa avaliação de sangramento foi baseada na transfusão e não na queda em relação ao nível inicial de hemoglobina de cada paciente, nossa mensuração esteve sujeita a certas distorções de interpretação, como por exemplo, para uma paciente que tinha Hb pré-operatório de 14,0mg/dl e pós-operatório de 10,5mg/dl a transfusão não foi indicada; mas para aquela que tinha Hb pré-operatório de 11,0mg/dl e final de 9,0mg/dl a transfusão foi realizada. Neste exemplo, é difícil avaliar qual das pacientes apresentou realmente um sangramento maior na cirurgia. Talvez o método do nosso estudo tenha sido incompleto para avaliar a complicação "sangramento".

Atualmente, como rotina na Área de Oncologia e Patologia Mamária do CAISM, as pacientes submetidas à RI participam do programa de autotransfusão, no qual fazem a coleta de uma bolsa de concentrado de hemácias respectivamente 30 e 15 dias antes da cirurgia. Quando necessário, é realizada a transfusão de sangue autólogo. Este programa visa a diminuição da morbidade do procedimento e foi implantado após fortes evidências de que a autotransfusão em pacientes com patologia maligna vigente não interfere com o prognóstico oncológico (VALBONESI et al., 1999; ELIAS, LAPIERRE, BILLARD, 2000).

De uma maneira geral, tentamos demonstrar o impacto da preservação do nervo ICB na sensibilidade dolorosa no braço das pacientes submetidas à LA por carcinoma de mama. Acreditamos ser este o primeiro ensaio clínico aleatorizado e duplo cego apresentado no meio médico. Alguns serviços de mastologia do país têm proposto que a preservação do nervo ICB durante a LA deve ser realizada sempre que possível (PIATTO, 2001). No entanto, consideramos que seria necessária uma análise mais detalhada sobre esta técnica cirúrgica e suas repercussões. Este assunto torna-se importante à medida que existe uma tendência global em proporcionar às mulheres portadoras de carcinoma de mama cirurgias mais conservadoras e tratamentos com menos morbidade, sem comprometer a efetividade terapêutica. Atualmente o diagnóstico do carcinoma de mama é cada vez mais precoce, o que proporciona longa sobrevida e intervalo livre de doença. Neste contexto, a preservação do nervo ICB constitui um passo a mais para tornar a abordagem cirúrgica desta doença menos agressiva à paciente e, portanto, com menos repercussões negativas para a qualidade de vida.

Nossos resultados são suficientes para que a técnica cirúrgica de dissecação axilar padronizada em muitos hospitais seja modificada, passando a adotar como rotina a preservação do nervo ICB.

6. Conclusões

1. A factibilidade da técnica cirúrgica, quando realizada em pacientes que não apresentam comprometimento macroscópico neoplásico do nervo ICB é de 100%.
2. A preservação do nervo ICB durante a linfadenectomia axilar por carcinoma de mama diminuiu significativamente as alterações de sensibilidade dolorosa subjetiva, ou seja, aquelas relatadas pelas pacientes no braço homolateral à cirurgia, em comparação às pacientes que tiveram o nervo seccionado.
3. A preservação do nervo ICB durante a linfadenectomia axilar por carcinoma de mama diminuiu significativamente as alterações de sensibilidade dolorosa objetiva, ou seja, aquelas detectadas pelo exame neurológico no braço homolateral à cirurgia, em comparação às pacientes que tiveram o nervo seccionado .

4. Existiu uma boa correlação entre a alteração de sensibilidade relatada pela paciente com aquela detectada no exame físico neurológico do braço homolateral à cirurgia, nas pacientes submetidas à linfadenectomia axilar por carcinoma de mama com a preservação do nervo ICB.
5. A preservação do nervo ICB não esteve associada a um aumento significativo no tempo de cirurgia em comparação ao tempo cirúrgico quando houve secção do nervo.
6. A preservação do nervo ICB não alterou o número de linfonodos dissecados na linfadenectomia axilar por carcinoma de mama em comparação ao número de linfonodos dissecados quando houve secção do nervo.
7. Houve uma associação significativa entre a preservação do nervo ICB e um aumento do sangramento nas pacientes submetidas à mastectomia radical com reconstrução mamária imediata, mas não com outros tipos de complicações.

7. Referências Bibliográficas

- ABDULLAH, T.I.; IDDON, J.; BARR, L.; BAILDAM, A.D.; BUNDRED, N.J. – Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary clearance for breast cancer. **Br. J. Surg.**, **85**:1443-5, 1998.
- AITKEN, D.R. & MINTON, J.P. – Complications associated with mastectomy. **Surg. Clin. North. Am.**, **63**:1331-51, 1983.
- ALTMAN, D.G. – Comparing groups – categorical data. In: ALTMAN, D.G. – **Statistics for medical research**. London, Chapman and Hall, 1987a. p.229-323.
- ALTMAN, D.G. – Some common problems in medical research. In: ALTMAN, D.G. - **Statistics for medical research**. London, Chapman and Hall, 1987b. p.396-439.
- ASSA, J. - The intercostobrachial nerve in radical mastectomy. **J. Surg. Oncol.**, **25**:123-7, 1974.

- BAXTER, N.; McCREADY, D.; CHAPMAN, J.A. ; FISH, E.; KAHN H.; HANNA, W.; TRYDEAU, M.; LICKLEY, H.L. – Clinical behavior of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, **3**:235-40, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. – Resolução no. 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Inf. Epidemi. SUS**, **v.2**.1996.
- BRENELLI, H. B. – **Influência da reconstrução mamária imediata com retalho miocutâneo abdominal no prognóstico e na qualidade de vida.** Campinas, 1994. [Tese – Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas].
- BROWN, B. A. – Peripheral nerve injury. In: ROSENBERG, R. N. – **The clinical neurosciences.** New York, Churchill Livingstone, 1983. p.1491-5.
- BRUNT, L.M.; JONES, D.B.; WU, J.S.; BRUNT, E.M.; RADFORD, D.M. – Endoscopic axillary lymph node dissection: an experimental study in human cadavers. **J. Am. Coll. Surg.**, **187**:158-63, 1998.
- CAMBIER, J.; MASSON, M.; DEHEN, H. – Patologia dos nervos periféricos. In: AMBIER, J.; MASSON, M.; DEHEN, H. - **Manual de neurologia.** Rio de Janeiro, Ateneu, 1988. p.198-210.
- CARTER, C.L.; ALLEN, C.; HENSON, D.E. – Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. **Cancer**, **63**:181-7, 1989.
- CARY, N.C. – **Statistical analysis system (SAS), version 6.** Chicago, SAS Institute Inc., 1989.

- COHEN, A.M.; SCHAEFFER, N.; ZU-YING, C.; WOOD, W.C. – Early discharge after modified radical mastectomy. **Am. J. Surg.**, **151**:465-6, 1986.
- CRIPPA, C.G. - Tratamento cirúrgico radical do câncer de mama. In: BARROS, A.C.S.D.; SILVA, H.M.S.; DIAS, E.N.; NAZÁRIO, A.C.; FIGUEIRA, A.S.S. – **Mastologia**. Rio de Janeiro, Revinter, 1999. p.102-8.
- DENT, D.M. – Axillary lymphadenectomy for breast cancer. Paradigm shifts and pragmatic surgeons. **Arch Surg**, **131**:1125-7, 1996.
- DOWNIE, W.W.; LEATHAM, P.A.; RHIND, V.M.; WRIGHT, V.; BRANCO, J.A.; ANDERSON, J.A. – Studies with pain scales. **Ann. Rheum. Dis.**, **37**:378-81, 1978.
- DUMITRU, D. – **Electrodiagnostic Medicine**. St. Louis, Mosby, 1995. 878 p.
- ELIAS, D.; LAPIERRE, V.; BILLARD, V. – Perioperative autotransfusion with salvage blood in cancer surgery. **Ann. Fr. Anesth. Reanim**, **19**:739-44, 2000.
- FENTIMAN, I.S.; HYLAND, D.; CHAUDARY, M.A.; GREGORY, W.M. – Prognostic of patients with breast cancers up to 1 cm in diameter. **Eur. J. Cancer**, **32A**:417-20, 1995.
- FISHER, B.; BAUER, M.; MANGOLESSE, R.; POISSON, R.; PILCH, Y.; REDMOND, C.; FISCHER, E.; WALMARK, N.; DEUSCH, M.; MONTAGUE, E. Five-years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. **New Engl. J. Med.**, **312**:665-72, 1985.

- FRYKBERG, E. R. & BLAND, K. I. – Evolução dos princípios cirúrgicos para o tratamento do câncer de mama. In: BLAND, K. I. & COPELAND, E. M. – **A mama**. São Paulo, Manole, 1994. p.611-46.
- GALIMBERTI, V. – Conservazione del nervo intercostobrachiale. **Attualità Senol.**, **19**:10, 1998. [Notizie di tecnica].
- GIULIANO, A.E.; JONES, R.C.; BRENNAN, M.; STATMAN, R. – Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, **15**:2345-50, 1997.
- HAAGENSEN, C.D. - Anatomy of the mammary glands. In: HAAGENSEN, C.D. - **Diseases of the breast**. 3^a .ed., Philadelphia, Saunders, 1986. p.112-45.
- HALSTED, W.S. - The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from june 1889 to january 1894. **Johns Hopkins Hosp. Rep.**, **4**:297-349, 1895.
- HANSEN, N. & GIULIANO, A. E. – Axillary dissection for ductal carcinoma in situ. In:SILVERSTEIN, M. J. – **Ductal carcinoma in situ of the breast** . Williams & Wilkins, Baltimore, 1997. p. 562-81.
- HAYWARD, J. – Conservative surgery in the treatment of early breast cancer. **Br. J. Surg.**, **61**:770-1, 1974.
- HORSLEY, J. S. & STYBLO, T. – Linfedema na paciente pós mastectomia. In:BLAND, K. I. & COPELAND, E. M. – **A mama**. São Paulo, Manole, 1994. p. 793-9.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. - Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 2001. <<http://www.inca.org.br>>.

- IVENS, D.; HOE, A .L.; PODD, T.J.; HAMILTON, C.R.; TAYLOR, I.; ROYLE, G.T. – Assessment of morbidity from complete axillary dissection. **Br. J. Cancer**, **66**:136-8, 1992.
- JASZMAN, L. – Epidemiology of climateric and post-climateric complaints. In: VAN KEEP, P.A.; LAURITZEN, C. (eds.) – **Ageing and estrogens**. Basel, Karger, 1973. p.22-34.
- JEKEL, J.F.; ELMORE, J.G.; KATZ, D.L. – Entendendo e reduzindo erros em medicina clínica. In: JEKEL, J.F.; ELMORE, J.G.; KATZ, D.L. - **Epidemiologia, bioestatística e medicina preventiva**. Porto Alegre, Artes Médicas Sul, 1999. p.100-12.
- KEYS, A; FIDANZA, F.; KARVONEN, MJ; KIMURA, N.; TAYLOR, HL – Indices of relative weight and obesity. **J. Chron. Dis.**, **25**: 329-43, 1972.
- KREMER, E.; ATKINSON, J.H.; IGNELZI, R.J. – Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. **Pain**, **10**:241-8, 1981.
- LATTERI, M.; BAJARDI, G.; LA NASA, S.; SPINNATO, G.; PANTUSO, G.; FRICANO, S. - Nota di tecnica in chirurgia oncologica: la preservazione del nervo intercostobrachiale in corso di linfadenectomia ascellare. **Min. Chir.**, **40**:7-11, 1985.
- MADDEN, J.L.; KANDALFT, S.; BOURQUE, R. A. - Modified Radical Mastectomy. **Ann. Surg.**, **175**:624-34, 1972.
- MAUNSELL, E.; BRISSON, J.; DESCHENES, L. – Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. **C.J.S.**, **36**:315-20, 1993.
- PATEY, D.H. - A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. **Br. J. Cancer**, **2**:260-9, 1967.

- PAREDES, J.P.; PUENTES, J.L.; POTEI, J. - Variations in sensitivity after sectioning the intercostobrachial nerve. *Am. J. Surg.*, **160**:525-8, 1990.
- PIATTO, J. R. M. – **Linfonodo sentinela no carcinoma infiltrativo inicial de mama: estudo de sua localização e de sua capacidade preditiva em relação ao estado da axila.** São Paulo, 2001. [Tese – Doutorado. Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo].
- PINOTTI, J. A.; TEIXEIRA, L.C.; KEPPE, E.M.; BAROUDI, R.; MATA, S. KNOBEL, C.F.; PINOTTI, S. – Mastectomia radical com reconstrução imediata. *Ginecol. Obstet. Bras.*, **7**:171-91, 1984.
- POCOCK, S.J. - **Clinical trials: a practical approach.** 5.ed. Chichester, John Wiley & Sons, 1987. 266p.
- PORTO, C.C. – Dor. In: PORTO, C.C. - **Semiologia médica.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 1990. p. 53-8.
- ROSES, D.F.; HARRIS, M.N.; POTTER, D.A.; GUMPORT, S.L. – Total mastectomy with complete axillary dissection. *Ann. Surg.*, **194**:4-8, 1981.
- ROURKE, M.G.E.; TANG, T.S.; ALLISON, S.I.; WOOD, W. – The anatomy of the extrathoracic intercostobrachial nerve. *Aust. N. Z. J. Surg.*, **69**:860-4, 1999.
- SACKS, N.P. & BAUM, M. – Primary management of carcinoma of the breast. *Lancet*, **342**:1402-8, 1993.
- SEER – NATIONAL CANCER INSTITUTE SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS. DATABASE 2000. <<http://canceret.nci.nih.gov>>.

- SCOTT, J. & HUSKISSON, E.C. – Graphic representation of pain. *Pain*, **2**:175-84, 1976.
- SPECIALI, J.G. – Semiotécnica neurológica. *Med. Rib. Pr.*, **29**:19-31, 1996.
- TEICHER, I.; POULARD, B.; WISE, L. – Preservation of the intercostobrachial nerve during axillary dissection for carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obst.*, **155**:891-2, 1982.
- TEMPLE, W.J. & KETCHAM, A. S. - Preservation of the intercostobrachial nerve during axillary dissection for breast cancer. *Am. J. Surg.*, **150**:585-8, 1985.
- U.I.C.C. - UNIÃO INTERNACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER. – **Câncer de mama**. Rio de Janeiro, 1991. p.159-278.
- VALBONESI, M.; BRUNI, R.; LERCARI, G.; FLORIO, G.; CARLIER, P.; MORELLI, F. – Autophoresis and intraoperative blood salvage in oncology surgery. *Transfus. Sci.*, **21**:129-39, 1999.
- VECHT, C.J.; VAN DE BRAND, H.J.; WAJER, O.J.M. – Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. *Pain*, **38**:171-6, 1989.
- VERONESI, U.; SACOZZI, R.; DEL VECCHIO, M.; BANFI, A.; CLEMENTE, C.; DE LENA, M.; GALLUS, G.; GRECO, M.; LUINI, A.; MARUBINI, E.; MUSCOLINO, G.; RILKE, F.; SALVADORI, B.; ZECCHINI, A.; ZUCALI, R. - Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *New Engl. J. Med.*, **305**:6-11, 1981.

- VERONESI, U. – A terapêutica conservadora do carcinoma mamário – bases teóricas e aspectos práticos. In: VERONESI, U.; LUINI, A.; ANDREOLI, C., (eds.) – **A conservação da mama**. São Paulo, Ícone, 1992. p.9-18.
- VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; GALIMBERTI, V.; VIALE, G.; ZURRIDA, S.; BEDONI, M.; COSTA, A.; DE CICCIO, C.; GERAGHTY, J.G.; LUINI, A.; SACCHINI, V.; VERONESI, P. – Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. **Lancet**, **349**:1864-7, 1997.
- WAGNER, F.B. - História das doenças da mama e do seu tratamento. In: BLAND, K.I. & COPELAND, E.M. - **A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas**. São Paulo. Manole, 1994. p.1-18.
- WARMICK, R. & WILLIAMS, P. – Neurologia. In: WARMICK, R. & WILLIAMS, P. (eds.) - **Gray anatomia**. 35^a ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979. p.798-1104.
- WARMUTH, M.A ; BOWEN, G.; PROSNITZ, L.R.; CHU, L.; BROADWATER, G. – Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. **Cancer**, **83**:1362-8, 1988.
- WILMOT, C.; WATEMBERG, S.; LANDAU, O.; LITWIN, D. – Of balloon axilloscopy and avoidance of iatrogenic injury to the long thoracic nerve. **Arch. Surg.**, **132**:1121-4, 1997.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION, World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Somerset West, Republic of South Africa, 1996.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98.

9. Anexos

9.1. ANEXO 1 – Cálculo do tamanho amostral

O tamanho amostral mínimo para cada grupo foi calculado da seguinte forma (POCOCK, 1987):

- $p1$: porcentagem de indivíduos que apresentam alteração de sensibilidade dolorosa no braço e axila após linfadenectomia sem a preservação do nervo ICB : 84% (ABDULLAH et al., 1998).
- $p2$: porcentagem de indivíduos que apresentam alteração de sensibilidade dolorosa no braço e axila após linfadenectomia com a preservação do nervo ICB : 53% (ABDULLAH et al., 1998).
- d = diferença absoluta entre os grupos: 31%.
- erro tipo I (α) = 0,05.
- erro tipo II (β) = 0,20.
- $f(\alpha, \beta) = 7,9$.

Portanto:

$$n = \frac{[p1 \times (1 - p1) + p2 \times (1 - p2)] \times f(\alpha, \beta)}{d^2}$$

$$n = \frac{(0,84 \times 0,16 + 0,53 \times 0,47) \times 7,9}{0,0961} = 32 \text{ pacientes}$$

9.2. ANEXO 2 - Estadiamento do câncer de mama (UICC, 1991)

T Tumor Primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Ausência de evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm na maior dimensão
	T1a: $\leq 0,5$ cm T1b: $> 0,5 - 1,0$ cm T1c: $1 - 2,0$ cm
T2	Tumor $> 2 - 5,0$ cm na maior dimensão
T3	Tumor $> 5,0$ cm na maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele
	T4a: extensão à parede torácica T4b: edema, ou ulceração da pele da mama, ou nódulos satélites na pele da mesma mama T4c: T4a e T4b simultâneos T4d: carcinoma inflamatório de mama
N Linfonodos Regionais	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo axilar ipsilateral móvel
N2	Metástase em linfonodo axilar ipsilateral fixado a outro ou a outras estruturas
N3	Metástase em linfonodo mamário interno ipsilateral
M Metástases	
MX	Presença de metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

9.3. ANEXO 3 – Escala para mensurar a alteração de sensibilidade

A seguinte escala numérica foi apresentada às pacientes a fim de quantificar as alterações de sensibilidade dolorosa, quando estas referiram hipoestésias ou hiperestésias (SCOTT & HUSKISSON, 1976; DOWNIE et. al., 1978; KREMER et al., 1981):

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
leve			moderada				intensa		
fraco			médio				forte		

9.4. ANEXO 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Preservação do Nervo Intercostobraquial

Eu, _____, através deste documento, declaro que estou de acordo em participar do projeto de pesquisa sobre a “preservação do nervo intercostobraquial”.

Para tanto, fui informada que tenho câncer de mama e preciso ser submetida a uma cirurgia que envolve a mama e também a axila. Na axila, vários gânglios precisam ser retirados para saber se o câncer está se espalhando ou não. Para retirar estes gânglios, na grande maioria dos hospitais, os médicos cortam um nervo que passa na axila, chamado de “nervo intercostobraquial”. Isto, em alguns casos, pode trazer alterações da sensibilidade da parte interna do braço, ou seja, às vezes dor a até sensação de amortecimento e anestesia. Outras vezes não causa nenhuma alteração. Parece que existem vantagens em preservar este nervo durante a cirurgia, mas ainda não é algo bem estabelecido. Portanto, participarei de um sorteio, onde posso ser escolhida para ser submetida a uma cirurgia, na qual não se cortará este nervo. Esta cirurgia pode ser um pouco mais longa, mas teoricamente não me trará prejuízo e, como benefício, talvez eu não sinta alterações da sensibilidade do braço. Como farei parte de uma pesquisa,

não poderei saber se fui sorteada para a cirurgia tradicional ou para esta nova técnica cirúrgica.

Se participar da pesquisa, serei examinada antes da alta hospitalar e quando retornar ao ambulatório para saber o resultado da biópsia e após três meses, o que não me causará nenhum ônus diferente daquele de todas as outras pacientes.

Também fui informada que poderei deixar de participar da pesquisa a qualquer tempo e o meu tratamento continuará a ser realizado sem nenhum prejuízo, que o sigilo e o caráter confidencial das informações será sempre mantido e a minha identificação não será exposta em congressos e/ou revistas médicas, que este procedimento não afetará minha saúde e em caso de reclamações posso me dirigir à secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa, no tel 019-37888936.

Campinas, ____ de _____ de _____

Voluntária

Pesquisador responsável

9.5. ANEXO 5 – Ficha inicial de coleta de dados

Preservação do nervo intercostobraquial em linfadenetomia axilar por carcinoma de mama: avaliação da sensibilidade dolorosa do braço

Caso no. |__|__|

Data __/__/__

Dados Pessoais

1. Idade: |__|__| anos

2. Peso: |__|__|__|,|__| Kg

3. Altura: |__|__|__|,|__| cm

4. IMC: |__|__|,|__|__| kg/m²

5. Estado da menopausa: () 1) pré-menopausa 2) pós-menopausa

10. Estadiamento clínico: T() N() M() Ec: |__|__| |__|

11. Volume da mama: () 1) Pequena 2) Média 3) Grande

12. Antecedentes Pessoais:

Avaliação Subjetiva

13. Sente alguma alteração de sensibilidade no braço do lado em que vai fazer a cirurgia?

SIM ___ NÃO ___ Local: _____

Tipo: () 1) anestesia 2) hipoestesia 3) hiperestesia

Intensidade: () 1) leve 2) moderada 3) intensa

14. Sente alguma alteração de sensibilidade no braço do outro lado?

SIM ___ NÃO ___ Local: _____

Tipo: () 1) anestesia 2) hipoestesia 3) hiperestesia

Intensidade: () 1) leve 2) moderada 3) intensa

Avaliação Objetiva

15. Resultado do teste cutâneo no metâmero do nervo intercostobraquial ()

1) anestesia 2) hipoestesia 3) hiperestesia 4) sem alterações

16. Intensidade da alteração sensitiva detectada pelo teste cutâneo ()

1) leve 2) moderada 3) intensa

Examinador:

Nome: _____ HC: _____

9.6. ANEXO 6 – Ficha de avaliação pós-operatória

Preservação do nervo intercostobraquial em linfadenotomia axilar por carcinoma de mama: avaliação da sensibilidade dolorosa do braço

Caso no. |__|__| avaliação no. |__| Data __/__/__

Dados da Cirurgia

1. Data Cirurgia: __/__/__
 2. Tipo de Cirurgia (___) 1) MRH 2) MRM 3) QUAX 4) MRM + RI 5) MT+NI
 3. Tempo Cirúrgico: |__|__|__| minutos
 4. Complicações: _____
 5. Número de Linfonodos Dissecados: |__|__|
 6. Estadiamento Cirúrgico: T(___) N(___) M(___) Ecp: |__|__| |__|
-

Avaliação Subjetiva

7. Dias de Pós-operatório: |__|__|__|
 8. Tipo de alterações sensitivas relatadas pela paciente (___)
1) anestesia 2) hipoestesia 3) hiperestesia 4) nenhuma
 9. Intensidade da alteração sensitiva relatada pela paciente (___) 1) leve 2) moderada 3) intensa
-

Avaliação Objetiva

10. Resultado do teste cutâneo no metâmero do nervo intercostobraquial (___)
1) anestesia 2) hipoestesia 3) hiperestesia 4) sem alterações
 11. Intensidade da alteração sensitiva no teste cutâneo (___) 1) leve 2) moderada 3) intensa
-

13. Observações: _____
 14. Fisioterapia (___) SIM (___) NÃO
- Examinador: _____
-

Nome: _____ HC: _____

9.7. ANEXO 7

Correlação entre o resultado da pesquisa da sensibilidade dolorosa subjetiva, segundo o tempo de pós-operatório e o grupo estudado

Tempo de pós-Operatório	Tipo de alteração subjetiva	Preservação do nervo ICB		Secção do nervo ICB	
		<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
2 dias	anestesia	1	(2,4)	3	(7,0)
	hipoestesia	12	(28,6)	25	(58,1)
	<i>leve</i>	8		8	
	<i>moderada</i>	3		7	
	<i>intensa</i>	1		20	
	hiperestesia	3	(7,1)	3	(7,0)
	<i>leve</i>	2		2	
	<i>moderada</i>	1		1	
	<i>intensa</i>	0		0	
	nenhuma	26	(61,9)	12	(27,9)
40 dias	anestesia	0	(0)	3	(7,0)
	hipoestesia	15	(36,6)	32	(74,4)
	<i>leve</i>	7		21	
	<i>moderada</i>	6		10	
	<i>intensa</i>	2		1	
	hiperestesia	7	(17,1)	1	(2,3)
	<i>leve</i>	5		1	
	<i>moderada</i>	0		0	
	<i>intensa</i>	2		0	
	nenhuma	19	(46,3)	7	(16,3)
3 meses	anestesia	0	(0)	0	(0)
	hipoestesia	13	(31,7)	29	(69,0)
	<i>leve</i>	9		17	
	<i>moderada</i>	4		5	
	<i>intensa</i>	0		7	
	hiperestesia	3	(7,3)	1	(2,4)
	<i>leve</i>	2		0	
	<i>moderada</i>	1		1	
	<i>intensa</i>	0		0	
	nenhuma	25	(61,0)	12	(28,6)

9.8. ANEXO 8

Correlação entre o resultado da pesquisa da sensibilidade dolorosa objetiva, segundo o tempo de pós-operatório e o grupo estudado

Tempo de pós-Operatório	Tipo de alteração objetiva	Preservação do nervo ICB		Secção do nervo ICB	
		<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
2 dias	anestesia	2	(4,8)	5	(11,6)
	hipoestesia	15	(35,7)	31	(72,1)
	<i>leve</i>	10		6	
	<i>moderada</i>	3		17	
	<i>intensa</i>	2		8	
	hiperestesia	3	(7,1)	2	(4,7)
	<i>leve</i>	2		1	
	<i>moderada</i>	1		1	
	<i>intensa</i>	0		0	
	nenhuma	22	(52,4)	5	(11,6)
40 dias	anestesia	2	(4,9)	9	(20,9)
	hipoestesia	18	(43,9)	30	(69,8)
	<i>leve</i>	10		15	
	<i>moderada</i>	7		4	
	<i>intensa</i>	1		1	
	hiperestesia	5	(12,2)	1	(2,3)
	<i>leve</i>	5		1	
	<i>moderada</i>	0		0	
	<i>intensa</i>	0		0	
	nenhuma	16	(39,0)	3	(7,0)
3 meses	anestesia	0	(0)	4	(9,5)
	hipoestesia	15	(36,6)	30	(71,4)
	<i>leve</i>	11		20	
	<i>moderada</i>	3		7	
	<i>intensa</i>	1		3	
	hiperestesia	4	(9,7)	1	(2,4)
	<i>leve</i>	4		0	
	<i>moderada</i>	0		1	
	<i>intensa</i>	0		0	
	nenhuma	22	(53,7)	7	(16,7)

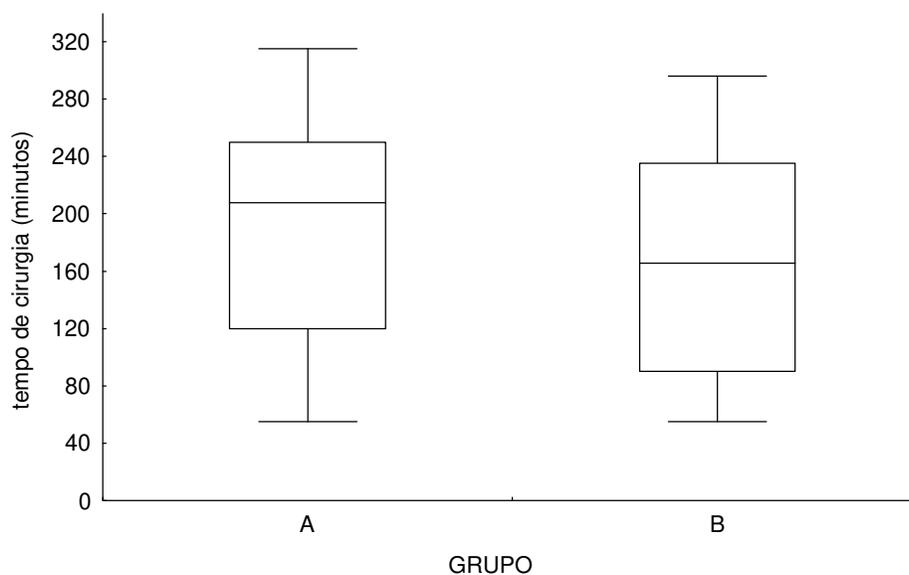
9.9. ANEXO 9

Comparação entre os tempos de cirurgia, com e sem a preservação do nervo ICB, incluindo a reconstrução mamária imediata

	n	Tempo de cirurgia (em minutos)				p ^(a)
		Média	DP	Mínimo	Máximo	
Com preservação do nervo ICB	42	190,5	73,67	55	315	0,15
Com secção do nervo ICB	43	166,9	75,61	55	296	

(a) Teste *t* de Student

Estimou-se uma diferença de 23,6 minutos (IC 95%: -8,6 a 55,8) entre os tempos médios de duração das cirurgias.



9.10. ANEXO 10

Distribuição das pacientes segundo o estadiamento patológico e a preservação ou não do nervo ICB

	GRUPO A		GRUPO B	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
<i>Estádio patológico</i>				
0	3	(7,1)	2	(4,6)
I	6	(14,3)	3	(7,0)
II	20	(47,6)	19	(44,2)
III	13	(31,0)	19	(44,2)

$p = 0,5$ (teste exato de Fisher)

9.11. ANEXO 11

Tempo médio de realização das avaliações pós-operatórias, segundo preservação ou não do nervo ICB (GRUPO A ou B)

Avaliação	GRUPO A		GRUPO B	
	Média	DP	Média	DP
2 dias	2	0	2	0
40 dias	46,9	7,7	46,3	9,0
Após 3 meses	142,0	36,2	135,3	30,3

9.12. ANEXO 12 - Variações anatômicas do nervo ICB

Foram identificadas 6 variações anatômicas no trajeto do nervo ICB no decorrer das 42 cirurgias onde o nervo foi preservado

Características no nervo ICB (n=42)		(%)
Divisão	Ramo único	33,3
	Dois ramos	66,6
Local da divisão	Antes do TGD*	83,3
	Após TGD	17,7
Anastomose com nervo cutâneo medial	Sim	27,7
	Não	72,3

* TGD: tronco vâsculo-nervoso do músculo grande dorsal

9.13. ANEXO 13 - Lista das pacientes do estudo

GRUPO RANDOMIZAÇÃO	No.CASO	IDADE	IMC	STATUSMENO			ESTADIAMENTO CLÍNICO	VOLUME DA MAMA	ANT. PESSOAIS	DATA CIRURGIA	TIPO DA CIRURGIA	TEMPO CIRURGIA (min)	TEMPO DA CIRURGIA COM RI (min)	COMPLICAÇÃO	No. LINFONODOS	ESTAD CLÍNICO PATOLÓGICO	DATA AVALIAÇÃO 1	TIPO ALTER. SUBJETIVA	INTENSIDADE	TIPO ALTER. OBJETIVA	INTENSIDADE	DATA AVALIAÇÃO 2	TIPO ALTER.SUBJETIVA	INTENSIDADE	TIPO ALTER. OBJETIVA	INTENSIDADE	DATA AVALIAÇÃO 3	TIPO ALTER. SUBJETIVA	INTENSIDADE	TIPO ALTER.OBJETIVA	INTENSIDADE	
A	1	44	25,30	1	1	2			28/1/1999	4	60	175		20	3b	30/1/1999	4	4			30/3/1999	4	4			11/6/1999	4	4				
A	2	66	27,68	2	2b	2		dm	29/1/1999	2	90	90		14	3a	31/1/1999	4	4			19/3/1999	3	1	4		27/7/1999	4	4				
B	3	32	26,12	1	2a	2			4/2/1999	3	90	90		19	2b	6/2/1999	3	1	3	2	16/3/1999	2	1	2	1	23/7/1999	4	4	2	1		
B	4	31	28,00	1	0	2			11/2/1999	5	58	296	3 ch	11	0	13/2/1999	4	2	1		20/4/1999	4	4			21/9/1999	2	1	4			
B	5	49	21,91	1	1	2			25/2/1999	4	48	230		31	2a	27/2/1999	2	2	2	2	30/4/1999	2	1	2	1	13/7/1999	2	1	2	1		
B	6	47	29,84	1	3b	2		has	25/2/1999	1	210	210	necr parc	41	3b	27/2/1999	4	4			27/4/1999	2	1	2	1	13/7/1999	2	1	2	1		
A	7	53	28,12	2	2b	2		has	4/3/1999	4	85	255	1 ch	18	3b	6/3/1999	4	4			4/5/1999	3	3	2	2	21/9/1999	2	1	2	2		
A	8	29	21,77	1	1	2			12/3/1999	4	65	215	2 ch	23	1	14/3/1999	4	4			12/5/1999	3	1	3	1	21/9/1999	3	1	3	1		
A	9	44	27,28	1	2a	2			18/3/1999	4	70	250		15	2a	20/3/1999	4	1			18/5/1999	2	2	2	2	20/9/1999	2	1	2	1		
B	10	39	22,35	1	3b	1			18/3/1999	4	95	215	necr parc	18	3b	20/3/1999	4	4			18/5/1999	1	1			1/10/1999	2	1	2	1		
A	11	38	26,77	1	3a	2			25/3/1999	4	115	295	2 ch	15	3b	27/3/1999	4	4			7/5/1999	4	4			16/11/1999	4	4				
B	12	26	25,10	1	2a	1			8/4/1999	2	160	160		11	3a	10/4/1999	2	1	2	2	18/5/1999	2	1	2	2	22/9/1999	3	2	3	2		
B	13	45	23,06	1	2b	1			22/4/1999	2	100	100	deisc	29	3b	24/4/1999	4	4			14/6/1999	4	4			20/10/1999	4	4				
A	14	42	22,58	1	2a	1			22/4/1999	4	100	230		28	2b	24/4/1999	2	1	2	1	23/6/1999	2	1	2	1	24/9/1999	2	1	4			
B	15	77	36,21	2	3b	3		has + chagas + dm	22/4/1999	1	55	55		31	3b	24/4/1999	1	1			21/6/1999	2	2	2	1						obito	
A	16	34	20,17	1	0	1			29/4/1999	4	65	280	1 ch	27	1	1/5/1999	4	4			30/6/1999	4	4			29/9/1999	4	2	1			
A	17	55	26,56	2	0	3		has + cardiopatia hipertireoidismo	29/4/1999	5	100	100	deisc	23	0	1/5/1999	4	4			8/6/1999	4	4			29/9/1999	4	4				
B	18	29	30,75	1	2a	2			5/5/1999	4	45	240		22	2b	7/5/1999	4	4			29/6/1999	2	3	2	2	20/9/1999	2	1	2	1		
B	19	44	28,54	1	2a	1			13/5/1999	4	55	190	3 ch infec	25	2a	15/5/1999	1	1			28/6/1999	1	1			29/10/1999	2	3	2	3		
A	20	36	20,77	1	2a	3			17/6/1999	4	80	265		19	2b	19/6/1999	4	4			27/7/1999	3	3	3	1	29/10/1999	3	2	3	1		
B	21	38	31,84	1	2b	3			27/5/1999	4	70	240	deisc infec	20	3a	29/5/1999	1	1			2/7/1999	1	1			28/9/1999	2	3	2	2		
A	22	47	23,29	1	1	1			17/6/1999	2	100	100		14	1	19/6/1999	4	4													perdeu o seguimento	

A	23	49	23,05	1	2a	1	has	24/6/1999	2	105	105		19	2b	26/6/1999	4	4		17/8/1999	4	4		25/10/1999	4	4				
B	24	45	21,79	1	1	2		1/7/1999	3	120	120		44	2a	3/7/1999	2	1	2	1	3/8/1999	2	2	2	2	25/10/1999	4	4		
A	25	45	20,07	1	2a	1		10/7/1999	4	85	260	2 ch	18	2a	10/7/1999	2	2	2	2	30/8/1999	4	4		26/10/1999	4	4			
B	26	49	22,61	2	2b	2		22/7/1999	4	90	235	2 ch	10	3a	24/7/1999	2	3	2	3	2/9/1999	2	2	2	2	23/10/1999	2	1	2	1
A	27	56	28,44	2	2b	2	has	16/7/1999	2	55	55		19	2b	18/7/1999	4	4		31/8/1999	4	4		22/10/1999	4	4				
B	28	38	27,18	1	3a	2		29/7/1999	4	55	270		21	3a	31/7/1999	2	2	2	2	14/9/1999	2	1	2	2	30/11/1999	4	4		
A	29	38	24,16	1	2b	3		5/8/1999	4	85	215	1 ch	18	2b	7/8/1999	3	1	3	1	15/9/1999	2	1	2	1	10/2/1999	2	1	2	1
B	30	75	35,15	2	2b	1	dm	19/8/1999	2	75	75		14	2b	21/8/1999	2	3	2	3	29/9/1999	2	1	2	1	23/2/1999	2	1	2	1
B	31	42	26,34	1	3b	2		9/9/1999	1	130	130		24	3b	11/9/1999	2	2	2	2	18/10/1999	2	1	2	2	24/1/1999	2	3	2	2
A	32	29	36,31	1	2b	3	has	9/9/1999	4	60	175		17	3a	11/9/1999	4	4		26/10/1999	4	3	1		20/12/1999	4	3	1		
A	33	80	30,38	2	2b	2	has + dm + dpoc	16/9/1999	2	85	85		31	2a	18/9/1999	2	1	2	1	2/11/1999	2	2	2	1	7/2/2000	2	2	2	1
A	34	48	29,92	1	2b	2		24/9/1999	4	75	250	3 ch	25	2a	26/9/1999	2	1	2	1	27/10/1999	2	2	2	2	18/1/2000	2	2	2	2
B	35	46	23,25	1	2b	2		24/9/1999	2	95	95		8	2b	26/9/1999	2	3	2	2	27/10/1999	2	1	2	1	5/1/2000	4	2	2	
B	36	52	23,79	1	1	2		30/9/1999	4	80	290		19	2a	2/10/1999	2	2	2	2	19/11/1999	2	2	2	1	3/1/2000	2	3	2	3
B	37	45	24,12	1	1	2		30/9/1999	3	155	155		15	2b	2/10/1999	2	2	2	2	23/11/1999	2	1	2	1	4/1/2000	2	1	2	3
B	38	30	21,82	1	2b	2		7/10/1999	4	55	295		21	2a	9/10/1999	3	1	3	1	23/11/1999	2	1	2	1	24/1/2000	2	3	2	2
A	39	34	24,03	1	2b	2	epilepsia	14/10/1999	4	75	260	deisc infec	13	2a	16/10/1999	4	4		23/11/1999	4	4		24/1/2000	4	4				
A	40	35	21,07	1	2b	1		28/10/1999	4	70	300	2 ch	13	2b	30/10/1999	4	4		7/11/1999	4	4		1/3/2000	4	4				
B	41	73	23,92	2	2b	1	has + chagas + dm	28/10/1999	2	85	85		11	3b	30/10/1999	4	2	1		14/12/1999	2	1	2	1	14/3/2000	2	1	2	1
A	42	47	22,60	1	2b	2		4/11/1999	4	65	235	deisc infec	20	2b	6/11/1999	2	3	2	1	14/12/1999	4	4		14/3/2000	4	4			
B	43	67	20,02	2	3b	1	dpoc	5/11/1999	1	70	70	infec	17	3b	7/11/1999	2	1	2	1	29/12/1999	4	1		1/3/2000	4	2	2	2	
A	44	39	25,91	1	2a	2		25/11/1999	4	65	250		18	2a	27/11/1999	2	1	2	3	5/1/2000	2	2	2	2	29/5/2000	2	1	2	1
B	45	42	24,83	1	2a	2		2/12/1999	2	75	75		23	1	4/12/1999	2	1	1		19/1/2000	2	2	2	1	8/3/2000	4	4		
A	46	42	20,96	1	2b	1		23/12/1999	2	60	60	infec	11	3b	25/12/1999	4	4		7/2/2000	2	1	2	1	12/5/2000	4	4			
A	47	50	31,13	1	3b	2		23/12/1999	2	120	120		14	3b	25/12/1999	1	1		7/2/2000	3	1	4		9/5/2000	4	4			
B	48	27	24,83	1	2b	2		6/1/2000	4	50	255		31	2a	8/1/2000	2	1	2	2	1/3/2000	2	1	2	1	23/5/2000	2	1	2	1
A	49	33	27,54	1	2b	2		13/1/2000	4	85	200		13	2a	15/1/2000	3	2	3	2	29/2/2000	2	3	2	2	24/4/2000	4	2	1	
A	50	46	22,18	1	0	2	vitiligo	27/1/2000	4	75	240		27	3a	29/1/2000	4	2	1		13/3/2000	2	2	2	3	31/5/2000	2	1	2	1
B	51	51	24,77	2	1	2		27/1/2000	4	50	165	infec+M2	32	1	29/1/2000	4	2	2		13/3/2000	4	4		31/5/2000	4	4			
B	52	56	29,09	1	3b	3	has + dm	24/2/2000	2	75	75		33	3b	26/2/2000	4	2	2		11/4/2000	2	1	2	2	7/6/2000	4	2	1	
B	53	70	21,55	2	3b	2		24/2/2000	2	75	75	2 ch	17	3b	26/2/2000	2	3	2	3	5/4/2000	2	1	2	1	10/7/2000	2	1	2	1
B	54	31	33,05	1	2a	2		2/3/2000	3	90	90		20	2a	4/3/2000	2	3	2	2	14/4/2000	2	2	2	3	10/7/2000	2	2	2	2
A	55	68	32,25	2	2a	2		2/3/2000	3	70	70		19	1	4/3/2000	4	4		24/4/2000	2	1	2	1	10/7/2000	2	1	2	1	
A	56	41	22,71	1	2b	2		9/3/2000	2	80	80		21	2b	11/3/2000	4	2	1		25/4/2000	4	1			12/7/2000	4	2	1	
A	57	38	19,77	1	0	1		23/3/2000	5	45	185	2 ch	15	0	25/3/2000	2	2	2	2	2/5/2000	2	2	2	2	10/7/2000	2	1	2	1
B	58	56	24,46	2	2b	2	irc + has + dm + iam	23/3/2000	3	55	55		14	2b	25/3/2000	2	2	2	3	9/5/2000	4	2	1		17/7/2000	2	1	2	1
A	59	38	18,55	1	2b	1		30/3/2000	4	65	195		20	2b	1/4/2000	4	4		5/5/2000	3	1	3	1	17/7/2000	4	3	1		
B	60	36	22,60	1	2a	2		30/3/2000	4	55	260		8	1	1/4/2000	2	3	2	3	9/5/2000	2	1	1		17/7/2000	2	3	1	
B	61	43	19,33	1	2a	2		30/3/2000	4	45	160		17	2a	1/4/2000	2	3	2	2	7/6/2000	2	1	2	2	30/8/2000	2	1	2	1
A	62	28	23,53	1	1	2		6/4/2000	4	60	220	2 ch	17	1	8/4/2000	4	4		22/5/2000	2	1	2	1	17/7/2000	2	2	2	2	
B	63	48	23,43	1	0	1		6/4/2000	5	55	270		14	0	8/4/2000	2	3	2	3	16/5/2000	2	2	2	2	17/7/2000	2	2	2	2
A	64	30	31,36	2	3a	2		13/5/2000	4	55	185	2 ch	25	3b	15/4/2000	2	1	4		5/6/2000	4	4			24/7/2000	4	4		
A	65	30	19,39	1	1	1		13/4/2000	3	115	115		7	2b	15/4/2000	2	1	4		2/6/2000	2	1	2	1	4/12/2000	4	4		
B	66	35	27,16	1	3b	2		20/4/2000	2	80	80		19	3b	22/4/2000	3	2	1		9/6/2000	2	2	2	2	16/10/2000	2	1	2	1

B	67	37	22,06	1	2b	1			11/5/2000	4	55	200		14	3a	13/5/2000	2	2	2	2	19/6/2000	2	2	1	16/10/2000	2	2	1		
A	68	50	25,39	1	1	2	has		11/5/2000	4	65	255	2 ch	26	2a	13/5/2000	4		2	1	28/6/2000	4		2	1	16/10/2000	4		4	
B	69	48	27,54	1	2b	3			25/5/2000	4	50	190		21	3a	27/5/2000	4		2	2	3/7/2000	4		2	2	25/10/2000	4		2	1
A	70	39	24,69	1	3b	2			25/5/2000	4	70	240	3 ch	17	3a	27/5/2000	4		4		3/7/2000	4		4		25/10/2000	3	1	4	
A	71	47	27,68	1	2b	2			1/6/2000	4	55	210	2 ch	22	3a	3/6/2000	4		2	3	15/7/2000	4		4		31/10/2000	4		4	
													inf																	
B	72	40	20,54	1	3b	2			1/6/2000	2	95	95		14	3b	3/6/2000	4		2	2	10/7/2000	4		2	1	31/10/2000	4		4	
A	73	40	23,24	1	2b	1			8/6/2000	4	70	240	1 ch	23	3a	10/6/2000	2	1	2	1	14/7/2000	2	3	2	2	25/10/2000	2	1	4	
B	74	48	24,69	1	2a	2			8/6/2000	4	45	195		29	2b	10/6/2000	2	3	2	3	15/7/2000	2	1	2	2	25/10/2000	4		2	1
A	75	44	26,17	1	0	1			15/6/2000	5	55	180		10	0	17/6/2000	4		2	1	24/7/2000	4		1		23/10/2000	4		2	1
B	76	46	25,43	1	3a	1			15/6/2000	4	55	245		14	3b	17/6/2000	4		4		18/7/2000	2	1	1		23/10/2000	2	2	1	
B	77	59	37,57	2	2a	3	has		16/6/2000	2	120	120		9	2a	18/6/2000	2	1	2	1	24/7/2000	2	1	1		25/10/2000	2	2	2	1
B	78	50	26,44	1	2a	1			16/6/2000	3	120	120		17	3a	18/6/2000	2	1	2	2	28/7/2000	2	1	1		6/11/2000	2	1	2	1
A	79	31	22,26	1	3a	2			29/6/2000	4	205	205		29	3a	1/7/2000	2	1	2	1	25/8/2000	4		2	1	10/10/2000	2	2	2	3
A	80	44	23,23	1	2a	2			30/6/2000	3	120	120		34	2a	2/7/2000	3	1	3	1	8/8/2000	3	1	3	1	13/12/2000	4		4	
A	81	65	25,15	2	2a	2	has		30/6/2000	2	120	120		23	1	2/7/2000	2	2	2	2	25/8/2000	2	1	2	1	15/12/2000	4		4	
B	82	46	25,63	1	2a	2			6/7/2000	4	55	215	2 ch	24	2a	8/7/2000	4		2	1	25/8/2000	3	1	3	1	9/10/2000	2	3	1	
B	83	46	19,53	1	1	1			13/7/2000	4	50	210		25	2a	15/7/2000	2	1	2	2	25/8/2000	2	1	2	2	13/11/2000	2	1	2	1
A	84	42	25,00	1	2b	1			13/7/2000	4	65	315		21	2b	15/7/2000	4		4		28/8/2000	4		4		23/10/2000	4		4	
B	85	44	22,65	1	3a	2			27/7/2000	4	55	180		20	2b	29/7/2000	2	3	2	3	6/9/2000	2	2	2	2	6/12/2000	2	1	2	1