



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CINTIA FURLAN

ASSOCIAÇÃO DA SÍNDROME DA REDE AXILAR COM OS PARÂMETROS
CIRCULATÓRIOS DO MEMBRO SUPERIOR APÓS ABORDAGEM CIRÚRGICA
AXILAR PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

*ASSOCIATION OF AXILLARY WEB SYNDROME WITH CIRCULATORY
PARAMETERS OF THE UPPER LIMB AFTER SURGICAL APPROACH TO THE
AXILLA DUE TO BREAST CANCER*

CAMPINAS

2016

CINTIA FURLAN

ASSOCIAÇÃO DA SÍNDROME DA REDE AXILAR COM OS PARÂMETROS
CIRCULATÓRIOS DO MEMBRO SUPERIOR APÓS ABORDAGEM CIRÚRGICA
AXILAR PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

*ASSOCIATION OF AXILLARY WEB SYNDROME WITH CIRCULATORY
PARAMETERS OF THE UPPER LIMB AFTER SURGICAL APPROACH TO THE
AXILLA DUE TO BREAST CANCER*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, área de concentração Oncologia Ginecológica e Mamária.

Dissertation presented to the Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, as a prerequisite to obtain the title of Master in Health Sciences, area of concentration in Gynecologic Oncology and Breast Cancer.

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA CINTIA FURLAN, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F978a Furlan, Cintia, 1990-
Associação da síndrome da rede axilar com os parâmetros circulatórios do membro superior após abordagem cirúrgica axilar para o tratamento do câncer de mama / Cintia Furlan. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Luis Otávio Zanatta Sarian.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da mama. 2. Excisão de linfonodo. 3. Síndrome da rede axilar. 4. Ultrassonografia Doppler. I. Sarian, Luis Otávio Zanatta, 1974-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Association of axillary web syndrome with circulatory parameters of the upper limb after surgical approach to the axilla due to breast cancer

Palavras-chave em inglês:

Breast neoplasms

Lymph node excision

Axillary web syndrome

Doppler ultrasonography

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luis Otávio Zanatta Sarian [Orientador]

Cassio Cardoso Filho

Afonso Celso Pinto Nazário

Data de defesa: 04-02-2016

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CINTIA FURLAN

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

MEMBROS:

1. PROF. DR. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

2. PROF. DR. CASSIO CARDOSO FILHO

3. PROF. DR. AFONSO CELSO PINTO NAZÁRIO

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 04/02/2016

DEDICATÓRIA

À memória de minha mãe, Valentina Arnaldo Furlan, exemplo de força, coragem e fé, de quem tenho tantas saudades.

AGRADECIMENTOS

A Deus, onipresença.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luis Otávio, presente em todos os momentos,

À minha professora, companheira e amiga para todas as horas, Profa. Dra. Carolina Nascimben Matheus,

Aos professores Cassio Cardoso Filho e João Renato Bennini Júnior, pelas sugestões pertinentes durante o processo de qualificação,

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia,

Ao Prof. Dr. Rodrigo Menezes Jales, pela disponibilidade e paciência no treinamento e supervisão dos exames de ultrassom,

À Profa. Dra. Sophie F.M. Derchain, pelas valiosas contribuições em sala de aula e no artigo desenvolvido,

Ao pessoal da Seção de Ecografia (Caism/Unicamp), em especial as técnicas em enfermagem Cristina, Lenira, Jandira, Juliana, Genilda e Ana Paula pela cooperação na execução da coleta de dados do trabalho,

Ao pessoal do Ambulatório de Oncologia do CAISM,

Às secretárias, Neusa, Raquel e Débora, sempre agradáveis, dispostas a auxiliar no que fosse necessário,

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos, neste período de mestrado,

Ao pessoal da Seção de Apoio Técnico Científico (ASTEC), especialmente a Cylene e ao Claudinei, que prontamente me auxiliaram nas correções ortográficas e na editoração da tese, nesta reta final,

Ao meu pai, Elio Furlan, homem incansável e batalhador, exemplo de dedicação e honestidade,

À minha irmã Paula Furlan e seu esposo, pelo incentivo e apoio constante,

Aos meus familiares, pela confiança, carinho e dedicação,

Ao meu namorado, pela paciência e compreensão em todos os momentos,

Aos amigos de longa data, que sempre me incentivaram, se orgulharam e comemoram comigo as vitórias,

Aos amigos conquistados nessa trajetória, que não me deixaram desanimar em momento algum, em especial, a Natachie Furlan Santos, com a qual passei momentos de ansiedade, estresse e nervosismo, mas nunca deixando de sorrir,

A todas as mulheres que participaram e tornaram possível este estudo.

RESUMO

Introdução: a cirurgia axilar para o tratamento do câncer de mama predispõe as mulheres a comorbidades pós-operatórias, dentre elas a síndrome da rede axilar (SRA). A SRA tem como característica a formação de estruturas de aspecto cordonal na axila, que podem se estender para o braço, antebraço e punho, além de estar associada a sintomas como dor e limitação dos movimentos do ombro. Estudos sugeriram que a perturbação dos vasos linfáticos durante a cirurgia axilar resultasse em dilatação e coágulos de fibrina nesses vasos e trombose venosa superficial. Contudo, mais recentemente, estudos sugeriram que alterações venosas, e não as linfáticas, seriam responsáveis pela SRA, embora não conclusivamente.

Objetivo: verificar a associação da SRA com os parâmetros circulatórios do membro superior de mulheres submetidas à cirurgia axilar para o tratamento do câncer de mama e identificar os fatores clínicos e cirúrgicos associados ao desenvolvimento dessa complicação, até o sexto mês de pós-operatório. **Métodos:** trata-se de um estudo de coorte. Foram incluídas 155 mulheres submetidas à cirurgia para remoção do câncer de mama com abordagem axilar; destas, 67 foram submetidas à biópsia de linfonodo sentinela (BLS) e 88 à linfonodectomia axilar total (LAT). As pacientes foram convidadas a participar do estudo no dia anterior à cirurgia; aquelas que aceitaram, assinaram imediatamente o termo de consentimento livre e esclarecido. Em seguida, responderam a questões sobre características clínicas e epidemiológicas e após, foi realizada a ultrassonografia Doppler dos vasos axilares e braquiais. As reavaliações ocorreram após 1, 3 e 6 meses de cirurgia. Nas reavaliações, além da ultrassonografia Doppler, foi realizado o exame físico a fim de identificar a presença da SRA. **Resultados:** a idade média das pacientes foi de 55,8 anos. Mulheres submetidas à mastectomia tiveram incidência significativamente maior da SRA em comparação com aquelas tratadas conservadoramente nas visitas de 1 mês (27,5 vs 7,1%; $p < 0,01$) e 3 meses (24,5 vs 2,6%; $p < 0,01$) após a cirurgia. As mulheres com doença avançada tiveram incidência significativamente maior da SRA do que aquelas com doença em estágio inicial (18,9% das mulheres com doença em estágio III em contraste com 6,9% das mulheres com doença em estágio I; $p = 0,02$). A LAT também foi associada significativamente com a SRA nas visitas de 1 mês (22,8 vs 3,5%; $p < 0,01$) e 3 meses (17,3 vs 2%; $p = 0,02$) após a cirurgia. O pico de velocidade sistólica e o fluxo sanguíneo na artéria axilar foram

significativamente maiores em mulheres com SRA no sexto mês após a cirurgia, e a área de secção transversa da artéria braquial foi significativamente menor nas mulheres com SRA no terceiro mês de pós-operatório. **Conclusão:** o presente estudo aponta para uma combinação linfática e vascular como etiologia da SRA, uma vez que esta complicação foi associada a maior dissecção dos linfonodos axilares, linfonodos comprometidos pelo tumor e com anomalias significativas dos parâmetros circulatórios arteriais, mais especificamente, aumento da velocidade e do fluxo sanguíneo na artéria axilar.

Palavras-chave: câncer de mama, excisão de linfonodo, síndrome da rede axilar, ultrassonografia Doppler.

ABSTRACT

Introduction: the axillary surgery for the treatment of breast cancer predisposes women to postoperative comorbidities, among them the axillary web syndrome (AWS). The AWS is characterized by the formation of cord-like structures in the axilla which may extend to the arm, forearm and wrist, as well as symptoms such as pain and limitation of shoulder movements. Studies suggest that disruption of axillary lymphatic vessels during surgery resulted in dilation and fibrin clots in these vessels and superficial venous thrombosis. However, more recently, studies have suggested that venous and not lymphatic changes, would be responsible for AWS, although not conclusively. **Objective:** verify the association of AWS with circulatory parameters of the upper limb of women undergoing axillary surgery for treatment of breast cancer and identify the clinical and surgical factors associated to this condition until the sixth month of postoperatively. **Methods:** it is a cohort study. One hundred fifty-five women undergoing surgery to remove breast cancer with axillary approach were included; of these, 67 underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) and 88 axillary dissection (ALND). Patients were invited to participate in the study the day before the surgery; those who accepted immediately signed the informed consent form. Then answered questions about the clinical and epidemiological characteristics and after was performed Doppler ultrasonography of axillary and brachial vessels. The reevaluation occurred after 1, 3 and 6 months after surgery. In revaluations, as well as Doppler ultrasound, physical examination was performed to identify the presence of AWS. **Results:** the mean age of patients was 55.8 years. Women who underwent mastectomy had significantly higher incidence of AWS compared with their counterparts treated conservatively at 1-month views (27.5 vs 7.1%, $p < 0.01$) and 3 months (24.5 vs 2.6%; $p < 0.01$) after surgery. Women with advanced disease had a significantly higher incidence of AWS than their counterparts with early-stage disease (18.9% of women with stage III disease in contrast to 6.9% of women with stage I disease; $p = 0.02$). ALND was also significantly associated with AWS in the 1-month visits (22.8 vs. 3.5%; $p < 0.01$) and 3 months (17.3 vs 2%; $p = 0.02$) after surgery. The peak systolic velocity and the blood flow of axillary artery was significantly higher in women with AWS 6 months after surgery, and the cross-sectional area of the brachial artery was significantly lower in women with AWS in the 3 month postoperative. **Conclusion:** in essence, our study points towards a combined lymphatic and

vascular aetiology of AWS, since AWS was associated with more extensive dissection of axillary lymph nodes, compromised lymph nodes, and with significant abnormalities of the arterial circulatory parameters, namely higher blood flow and velocity in the axillary arteries.

Keywords: breast neoplasm, lymph node excision, axillary web syndrome, Doppler ultrasonography.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Área de secção transversa / <i>Cross-sectional Area</i>
BLS / SLNB	Biópsia do Linfonodo Sentinela / <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i>
CAISM	Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher
cm	Centímetro(s) / <i>centimeter(s)</i>
cm/s	Centímetro(s) por segundo / <i>centimeter(s) per second</i>
cm²	Centímetro(s) quadrado(s) / <i>square centimeter(s)</i>
d	diâmetro do vaso / <i>vessel diameter</i>
et al.	e outro(s); e outra(s)
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>
i.e	isto é
IMC / BMI	Índice de Massa Corporal / <i>Body Mass Index</i>
IP / PI	Índice de Pulsatilidade / <i>Pulsatility Index</i>
IR / RI	Índice de Resistência / <i>Resistive Index</i>
kg	quilograma / <i>kilogram</i>
LAT / ALND	Linfonodectomia Axilar Total / <i>Axillary Lymph Node Dissection</i>
m²	<i>square meter</i>
MHz	<i>Megahertz</i>
ml/min	<i>Mililiter(s) per minute</i>
n	<i>Tamanho amostral</i>
NA	<i>Not Available</i>
p	<i>p-value</i>
sd	<i>standard deviation</i>
SRA / AWS	Síndrome da Rede Axilar / <i>Axillary Web Syndrome</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
US	<i>Ultrasound</i>
vs	<i>Versus</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivos Específicos.....	16
3. METODOLOGIA	17
3.1. Desenho do estudo	17
3.2. Seleção dos sujeitos	17
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	17
3.4. Avaliação	18
3.5. Ultrassonografia Doppler	19
3.6. Avaliação da Síndrome da Rede Axilar	20
3.7. Análise estatística	21
3.8. Aspectos éticos.....	21
4. RESULTADOS.....	22
4.1. Artigo	22
5. DISCUSSÃO GERAL.....	41
6. CONCLUSÃO	43
7. REFERÊNCIAS.....	44
8. ANEXOS	49
8.1. Anexo 1 – Instrumento para coleta de dados	49
8.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	52
8.3. Anexo 3 – Parecer consubstanciado de projeto de pesquisa analisado pela Comissão de Pesquisa / CAISM / UNICAMP	54
8.4. Anexo 4 – Parecer consubstanciado do CEP	56
8.5. Anexo 5 – Comprovante de submissão do artigo	60

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama apresenta-se como um grave problema de saúde pública em todo o mundo [1]. No Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, a neoplasia mamária é a mais incidente entre as mulheres. Para o ano de 2016 foram estimados 57.960 novos casos de câncer na população feminina [2].

Quando detectado precocemente, a chance de cura é potencialmente alta e o tratamento menos agressivo [1]. A sobrevivência das pacientes após o tratamento para o câncer de mama chega a 87,4% no Brasil [3]. Todavia, é importante, além de diminuir o risco de óbito, assegurar o bem-estar e a qualidade de vida a estas mulheres, através da assistência adequada às complicações decorrentes do tratamento dessa neoplasia [1,3].

A cirurgia é uma das maneiras de tratar o câncer de mama. Deve ser estabelecido o tipo – radical ou conservadora – e a abordagem axilar de acordo com o acometimento dos linfonodos, sendo então duas as opções: a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) ou a linfonodectomia axilar total (LAT) [4]. Tanto a BLS como a LAT possuem efeitos adversos que podem interferir na qualidade de vida da paciente [5], porém quanto mais extensa for a cirurgia axilar, maior será o risco de morbidades pós-operatórias [6]. Em uma revisão sistemática, Goker et al. (2013) revelaram que a incidência de complicações após a LAT foi de 70% e, após a BLS, foi de 25% [7].

Como a BLS melhorou o tratamento cirúrgico do câncer de mama para pacientes com linfonodos clinicamente negativos, a técnica também vem sendo testada em outras circunstâncias clínicas específicas [1,7,8].

As comorbidades mais comuns após BLS ou LAT são: infecção da ferida pós-operatória, seroma e hematoma [6,9]. Todavia, podem ocorrer ainda distúrbios sensoriais, dores musculares e articulares, limitação dos movimentos e rigidez do ombro, linfedema e síndrome da rede axilar [10-13].

Esta dissertação faz parte de uma série de estudos ligada à linha de pesquisa que busca avaliar os efeitos da cirurgia na axila - para o tratamento do câncer de mama - nos vasos axilares e braquiais. O acompanhamento das pacientes teve início em 2012 e continua até o presente, e a inclusão de novas pacientes ao estudo continua em aberto. Na presente dissertação, procurou-se avaliar as possíveis associações entre a síndrome da rede axilar (SRA, ou *Web Syndrome*) e alterações venosas ou arteriais nos vasos axilares e braquiais.

A síndrome da rede axilar (SRA) é uma complicação ainda pouco esclarecida, mas estudos recentes buscam explorar e explicar melhor suas características, implicações e tratamento. Tem sido descrita como autolimitada, ou seja, seus sintomas melhoram ou desaparecem ao longo do tempo, sem qualquer intervenção [14-17]. A SRA geralmente ocorre entre a primeira e a oitava semana após a cirurgia mamária [17,18] e caracteriza-se pela formação de um ou mais cordões visíveis e/ou palpáveis que se estendem da axila, face medial do braço, fossa cubital e, em casos mais graves, atingindo o antebraço e punho [14,19-21]. Estudos sugerem que a SRA esteja associada clinicamente à dor e à limitação da amplitude articular do ombro, devido ao tensionamento dos cordões durante a movimentação [15,17,18,21-23], e há indícios de que possa estar relacionada ao desenvolvimento do linfedema [19].

Moskovitz et al. em 2001, caracterizaram a SRA [17], no entanto, essa complicação foi descrita pela primeira vez por Ferrandez e Serin em 1996, sob o nome de trombose superficial linfática [24]. A patogênese proposta por ambos os grupos de pesquisa refere-se a uma perturbação dos vasos linfáticos superficiais durante a cirurgia axilar, que resulta em dilatação e coágulos de fibrina nesses vasos e trombose venosa superficial. Logo, a etiologia da SRA seria linfática e venosa, de acordo com esses autores [17,24].

Silva et al. (2008) corroboram com o comprometimento linfovascular da SRA, após realizarem uma revisão de literatura comparando as morbidades pós-operatórias em mulheres submetidas à cirurgia para remoção do câncer de mama. A pesquisa dos artigos foi limitada àqueles publicados entre os anos de 2000 a 2006; dos encontrados, somente 11 contemplavam o desfecho de interesse e a maioria era estudo prospectivo. Sugeriram que a formação de coágulos de fibrina nos capilares linfáticos e veias superficiais, citados por estudos anteriores, esteja relacionada à retração do tecido e do posicionamento durante a linfonodectomia, o que pode predispor à SRA [25].

Outros estudos acreditam que a SRA apresente somente um comprometimento linfático. Reedjik et al. (2006) realizaram análise histopatológica de nódulos subcutâneos em uma mulher submetida à mastectomia e dissecação axilar que apresentava sintomas da SRA. A biópsia de um desses nódulos indicou uma parede fibrótica em torno de uma trombose recanalizada de um vaso linfático, sem evidência de hemorragia significativa ou deposição de hemossiderina. Esta

recanalização explicaria o fato de ocorrer uma melhora clínica com o passar do tempo [16]. Outro estudo reforçou esta origem linfática da SRA, após medição detalhada do tamanho e localização dos cordões e correlação anatômica com o sistema linfático [21].

Já Villamiel et al. (2008) sugeriram que a SRA apresente alterações somente no sistema vascular. Os autores narraram o caso de uma paciente que desenvolveu seroma no pós-operatório de cirurgia mamária. Após a punção, observaram a presença de dois feixes fibrosos na região axilar que se estendiam para o braço medialmente e, ao realizarem a biópsia, concluíram que os feixes eram compatíveis com a obstrução de estruturas vasculares e não linfáticas, devido ao calibre, que os diferenciam [26].

Em concordância com a etiologia vascular, Wei et al. (2013) relataram o caso de uma mulher de 39 anos, submetida à cirurgia conservadora e BLS por câncer de mama. A paciente recuperou-se sem sequelas, porém necessitou de nova cirurgia para ampliação de margem, sendo esta sem abordagem axilar. Após três dias, foi notada a presença de cordões que se estendiam pela região medial do braço e diminuição da amplitude articular do ombro. Ao exame de ultrassonografia Doppler, as imagens do modo B indicaram cordões condizentes com estruturas vasculares [14]. Além disso, este achado destoa de estudos anteriores, que evidenciam o aparecimento da SRA após BLS ou LAT [19,22,27,28].

Rashtak et al. (2012) ilustraram um cenário ainda mais inexato, ao relatarem um caso de SRA em um homem após o desenvolvimento de um abscesso axilar, e argumentaram que processos infecciosos ou inflamatórios podem levar ao rompimento de vasos linfáticos axilares, culminando nessa complicação. É importante notar que, na revisão de literatura para essa dissertação, não foram encontrados estudos que citaram modificações especificamente no sistema arterial em casos de SRA [29].

Embora a literatura não conclua com exatidão quais vasos seriam acometidos pela SRA, já que a maioria dos estudos faz descrição de casos [16,20,26,30,31] ou revisão das morbidades dos braços [25,32,33], é sabido que os sistemas sanguíneo e linfático estão intensamente unidos nos tecidos [34] e dependem um do outro para a manutenção da homeostase nos processos de absorção e filtração. Assim, injúrias a um deles poderia provocar alterações na

função do outro [35]. A implicação funcional da existência de comunicações linfovenosas periféricas é tema de estudos recentes [36].

Diversos estudos têm utilizado a ultrassonografia Doppler para avaliar as características de vasos relacionados aos tumores de mama, uma vez que a vascularização desse tumor pode eventualmente estar correlacionada com o prognóstico [37-39]. Outros estudos utilizam dessa técnica para avaliar a circulação sanguínea dos membros superiores de mulheres após a cirurgia por câncer de mama, a fim de identificar possíveis alterações [40] e relacioná-las ao aparecimento de complicações, como o linfedema [41-42] ou ainda pouco estudada, a SRA [14].

Importante causa de morbidade após a cirurgia axilar, a SRA demonstrou ser mais frequente no pós-operatório recente, entretanto, alguns autores a identificaram em fases mais avançadas [15,23] e houve também recorrência da mesma após terapia adjuvante com quimioterapia e radioterapia [15].

Em relação à incidência, estudos concordam que as mulheres submetidas à LAT desenvolvem mais frequentemente a SRA do que aquelas que realizam a BLS, mas divergem em relação à porcentagem de acometimento. A taxa de incidência da SRA, em um estudo de coorte recente, foi de 47.2% em um período de 12 semanas após a cirurgia por câncer de mama [28], enquanto que em outro estudo, de corte transversal, a incidência relatada desta síndrome foi de 28.8% [27]. A maior incidência relatada da SRA foi de 72.2% [23].

Outro fator associado à incidência da SRA diz respeito ao índice de massa corporal (IMC), em que estar na faixa normal ou de baixo peso pode ser relacionado a essa complicação. Este fato é justificado pelos cordões serem menos visíveis ou palpáveis sob uma camada subcutânea mais espessa [23].

O diagnóstico da SRA é essencialmente clínico. Em geral, a suspeita clínica ocorre a partir do relato da paciente da presença de um ou mais cordões na axila e/ou braço, e sintomas como dor, sensação de tensão e aperto no local e dificuldade na movimentação do ombro. Através da inspeção e palpação da região axilar e do membro superior é feita a confirmação do diagnóstico. Estudos sugerem que nem sempre os cordões estão visíveis, mas no momento da palpação é possível identificá-los [15,23,30]. Em 2014, Teixeira et al. desenvolveram um questionário constituído por 5 itens, abarcando a dificuldade de movimentação do ombro – flexão e abdução; percepção visual e tátil do cordão; sensação de tensão durante estes movimentos; e sensação de inchaço no braço. Propuseram que este questionário

seja respondido pelas próprias pacientes e usado como ferramenta de triagem pelos profissionais da saúde. Todavia, os resultados devem ser confirmados por um exame fisioterápico [43].

A SRA ocasiona, além dos sintomas físicos, ansiedade e medo às pacientes, uma vez que esta síndrome não está totalmente compreendida. Rastrear morbidades após o tratamento do câncer de mama é importante para que a paciente possa ser encaminhada a uma reabilitação adequada e, dessa forma, garantir sua completa recuperação e melhora da qualidade de vida [44]. Alguns autores apontam que a fisioterapia pode encurtar o curso natural da SRA, todavia são poucos os relatos publicados [18,30].

É importante ressaltar também que a restrição de movimento articular do ombro associada à SRA pode predispor a paciente a outras condições, como desequilíbrio dos músculos do manguito rotador, capsulite adesiva do ombro e dor miofascial [26].

Como se pode inferir dos argumentos acima, a SRA não tem devidamente estabelecida a sua fisiopatologia, incidência e sequelas em longo prazo. Logo, os profissionais da saúde são desafiados ao depararem com essa entidade clínica, já que também não há orientações sobre as formas de tratamento. Diante do exposto, indubitavelmente, ainda há que se aprofundar nos estudos relacionados a este tema, pois é sabido que há necessidade de investigação constante das condições clínicas e funcionais das mulheres submetidas à cirurgia de remoção do câncer de mama.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Verificar a associação da síndrome da rede axilar com os parâmetros circulatórios do membro superior de mulheres submetidas à cirurgia axilar para o tratamento do câncer de mama, até o sexto mês de pós-operatório.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar os fatores clínicos e cirúrgicos associados ao desenvolvimento da síndrome da rede axilar;
- Comparar os parâmetros de circulação venosa e arterial nos vasos axilares e braquiais nas mulheres que desenvolveram a SRA *versus* aquelas que não desenvolveram.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte. O acompanhamento das voluntárias foi realizado no pré-operatório e depois de 1, 3 e 6 meses da cirurgia, totalizando 4 avaliações. As análises que compreendem esta dissertação são derivadas de uma linha de pesquisa que busca avaliar os efeitos da cirurgia na axila - para o tratamento do câncer de mama - nos vasos axilares e braquiais. O acompanhamento das pacientes teve início em 2012 e continua até o presente, e a inclusão de novas pacientes ao estudo continua em aberto. Na presente dissertação, procurou-se avaliar as possíveis associações entre a síndrome da rede axilar (SRA, ou *Web Syndrome*, em Inglês) e alterações venosas ou arteriais nos vasos axilares e braquiais.

3.2. Seleção dos sujeitos

Foram identificadas 547 pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico para o câncer de mama, entre agosto de 2012 e setembro de 2014. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 155 mulheres submetidas à cirurgia axilar por câncer de mama foram incluídas. A seleção das pacientes ocorreu nos dias de internação, que antecederam a cirurgia, na enfermaria de oncologia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). As pacientes foram abordadas por um dos investigadores que apresentou os objetivos do estudo e, em seguida, aquelas que concordaram em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A amostra final deste estudo foi composta por 67 mulheres submetidas à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) e 88 à linfonodectomia axilar total (LAT).

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão consistiram em:

- Mulheres operadas no Caism-Unicamp,
- Cirurgia por câncer de mama primário,

- Abordagem axilar, sendo BLS ou LAT,
- Não ser submetida a procedimentos de reconstrução mamária.

Os critérios de exclusão consistiram em:

- Câncer de mama bilateral,
- História prévia de procedimentos cirúrgicos em um ou em ambos os membros superiores e/ou mamas,
- Comprometimento ortopédico ou neurológico de um ou ambos os membros superiores,
- Insuficiência renal ou cardíaca.

3.4. Avaliação

Após a assinatura do TCLE, as pacientes responderam a algumas questões sobre características pessoais como idade, raça, peso e altura. Em seguida, foram encaminhadas à seção de Ecografia do Hospital da Mulher Caism-Unicamp, onde foi realizado o exame de ultrassonografia Doppler dos vasos axilares e braquiais. As pacientes foram reavaliadas utilizando os mesmos protocolos de ultrassom 1, 3 e 6 meses após a cirurgia. Nas reavaliações, foi procedido também o exame físico, a fim de identificar a presença da SRA.

Dados referentes ao estadiamento da doença e histologia do tumor, presença de receptores de estrógeno, progesterona e Her2 no tumor, tipo de cirurgia e abordagem axilar realizada, foram coletados dos registros médicos ao final da coleta de dados. É importante ressaltar que as pacientes submetidas à BLS, cujo resultado patológico foi positivo para metástases e, portanto, foram submetidas à dissecação axilar completa, foram analisadas como pertencentes ao grupo de LAT.

As pacientes que durante a realização deste estudo sofreram algum tipo de intercorrência que pudesse interferir nas avaliações ou ainda impedi-las de continuar participando - como: descoberta de câncer na mama contralateral, cirurgia na mama contralateral, cirurgia nos membros superiores, reconstrução mamária tardia e acidente vascular encefálico - foram descontinuadas do estudo, a fim de garantir uma amostra homogênea e livre de viés. As que faltaram a uma ou mais avaliações sem reposição também foram descontinuadas. Os casos descontinuados

e as pacientes que foram a óbito, mas que mantiveram o TCLE, tiveram seus dados analisados até o término de suas participações no estudo.

O estudo não interferiu de forma alguma no atendimento das pacientes no Hospital da Mulher Caism-Unicamp, bem como na fisioterapia, aplicada a todas as pacientes de acordo com a rotina e orientações do hospital, que consiste na realização de exercícios ativos em grupo, supervisionados por um ou mais fisioterapeutas, no primeiro mês após a cirurgia.

3.5. Ultrassonografia Doppler

Os exames Doppler foram realizados em uma sala tranquila, com temperatura controlada entre 21° e 25° C, com pouca iluminação e depois de a paciente descansar por cinco minutos em decúbito dorsal [45]. Foram captadas as imagens das veias e artérias axilares e braquiais, de acordo com a técnica proposta por Thrush e Hartshorne [46].

A ultrassonografia Doppler dos vasos axilares e braquiais foi realizada utilizando-se o equipamento Toshiba Xario XG, Toshiba Medical Systems Corporation, SSA 660, Osaka, Japão, equipado com um transdutor linear de 8 MHz. A paciente foi posicionada em decúbito dorsal, com a cabeça apoiada em um travesseiro fino para o conforto. O membro superior foi deixado em uma posição de repouso, estando abduzido, externamente rodado e com uma leve flexão de cotovelo.

As imagens foram capturadas na axila, até os vasos braquiais. Foram avaliados os vasos axilares na região distal à junção axilar-subclávia. E os vasos braquiais foram avaliados próximo ao cotovelo, na região medial do antebraço, pouco antes do ponto em que as artérias se dividem em radial e ulnar.

A imagem de cada vaso avaliado foi feita nos sentidos transversal e longitudinal. A imagem transversal foi realizada antes da longitudinal, pois isto ajudou a identificar os vasos sanguíneos. A exibição contínua em tempo real das frequências máxima sistólica e mínima diastólica ao Doppler espectral foi monitorada e quando os valores se tornaram estáveis ao longo de três ondas Doppler consecutivas, estes foram então documentados. O ângulo de insonação foi sempre inferior a 60° e ajustado corretamente ao eixo do vaso.

Os exames foram realizados por um dos pesquisadores formados em fisioterapia e devidamente treinados para os procedimentos relacionados ao estudo. Foram supervisionados por um médico especialista em ultrassonografia, com mais de dez anos de experiência em ultrassonografia ginecológica e mamária, no Hospital da Mulher Caism-Unicamp.

Foram avaliados os seguintes parâmetros através da ultrassonografia Doppler: pico de velocidade sistólica, velocidade mínima diastólica, velocidade média, índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) no plano longitudinal das artérias. IP é definido como a altura máxima da forma de onda (S), menos a velocidade mínima diastólica (D), dividida pela altura média (M), como se mostra na sequência: $IP = \frac{S-D}{M}$. O IR é definido como se segue: $IR = \frac{S-D}{S}$. Ambos IP e IR são calculados pelo aparelho de ultrassonografia e apresentados na tela. Além disso, no plano longitudinal, foi avaliada a velocidade máxima das veias.

Finalmente, foram medidos todos os diâmetros dos vasos (d) no plano transversal durante a diástole do ciclo cardíaco [47]. A área de secção transversa (A) destes vasos foi calculada como se segue [46]:

$$A \text{ (cm}^2\text{)} = \pi \left(\frac{d1 \cdot d2}{4} \right) \text{ (cm)}$$

Após, foi calculado o volume de sangue, a partir da velocidade média e da área de secção transversal do vaso, de acordo com a seguinte equação [46]:

$$\text{Fluxo Sanguíneo (ml/ min)} = 60 \cdot \text{velocidade média (cm/s)} \cdot A \text{ (cm}^2\text{)}$$

3.6. Avaliação da Síndrome da Rede Axilar

A presença ou ausência da SRA foi avaliada durante as visitas de acompanhamento, após 1, 3 e 6 meses da cirurgia. As mulheres foram posicionadas em decúbito dorsal e convidadas a realizar uma máxima abdução de ombro. Então, uma das pesquisadoras com formação em fisioterapia realizou o exame físico, constituído de inspeção e palpação. A presença de um ou mais cordões visíveis ou

palpáveis na axila, região medial do braço, antebraço e/ou punho, foi considerado sinal positivo para SRA [22].

3.7. Análise estatística

Todos os cálculos estatísticos foram realizados com o programa R para computação estatística (R Environment) e os níveis de confiança ajustados para 5%. Primeiro, foi comparada a relação entre os fatores clínicos e cirúrgicos relacionados ao câncer de mama e SRA durante as três reavaliações, usando os testes Qui-Quadrado e exato de Fisher, quando apropriado. Em seguida, foi avaliada a relação entre a SRA e os parâmetros de circulação sanguínea nos vasos axilares e braquiais utilizando o teste de Kruskal-Wallis.

3.8. Aspectos éticos

Todas as mulheres incluídas manifestaram por escrito, através da assinatura do TCLE, sua conformidade com a participação voluntária na pesquisa. As mulheres foram informadas que a recusa em participar da pesquisa não afetaria o seu tratamento em qualquer serviço do Hospital da Mulher Caism-Unicamp e também a qualidade do atendimento. Foi esclarecido que ela poderia desistir da pesquisa a qualquer momento e sem qualquer explicação. Os dados foram usados exclusivamente para o desenvolvimento da pesquisa e a identidade da voluntária foi mantida em sigilo. O presente estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp, sob o parecer número 894.671.

4. RESULTADOS

4.1. Artigo

Axillary Web Syndrome is probably a consequence of the combination of vascular and lymphatic ailments associated with axillary surgery.

Authors: Cintia Furlan ^{1, 2}

Carolina Nascimben Matheus ^{1, 2}

Rodrigo Menezes Jales ^{1, 3}

Sophie F M Derchain ^{1, 2}

Luis Otávio Sarian ^{1, 2}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, State University of Campinas (Unicamp).
2. Division of Gynecologic and Breast Oncology, Women's Hospital (CAISM), Unicamp.
3. Radiology Sector, Women's Hospital (CAISM), Unicamp.

Correspondence to:

Prof. Luis Otávio Sarian, Campinas State University, Department of Obstetrics and Gynecology, Campinas, Sao Paulo, Brazil.

e-mail: sarian@unicamp.br

Telephone: 0 55 19 35219305

Fax: 0 55 19 35219516

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Abstract

Introduction: women who undergo surgical manipulation of the axilla may develop ropelike structures under the axilla, a condition known as Axillary Web Syndrome (AWS). The aetiology, prevalence and duration of AWS remain not well understood. Severing of lymphatic vessels and vascular abnormalities caused by surgical manipulation of the axilla are deemed potential causal factors of AWS. **Purpose:** to evaluate whether abnormalities of axillary and brachial vessels are associated with AWS incidence and duration in up to six months after surgery. **Methods:** in this prospective study, 155 women who underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) or axillary dissection (ALND) were included. Patients were examined with ultrasound Doppler of the axillary and brachial vessels before, and 1, 3 and 6 months after surgery. **Results:** women who underwent mastectomy had a significantly higher incidence of AWS compared to their counterparts treated conservatively in the 1-month (27.5 vs 7.1%; $p<0.01$) and 3-months (24.5 vs 2.6%; $p<0.01$) reassessment rounds. In addition, women with advanced disease had a significantly higher incidence of AWS than their counterparts with early stage breast cancer (18.9% of women with stage III disease contrasted to 6.9% of those with stage I disease; $p=0.02$). ALND was also significantly associated with AWS in the 1-month (22.8 vs 3.5%; $p<0.01$) and 3-months (17.3 vs 2%; $p=0.02$) reassessment rounds. The peak systolic velocity of the axillary artery was significantly higher in women with AWS 6 months after surgery (48.9 vs 37.9 cm/s; $p<0.03$). Also, the cross-sectional area of brachial artery was significantly smaller (0.10 vs 0.12 cm²; $p=0.04$) in women with AWS at the 3-month postoperative visit. Finally, in the 6-month of follow-up, the blood flow was higher in the axillary artery in women with AWS (136.02 vs 98.83 ml/min; $p=0.02$). **Conclusion:** in essence, our study points towards a combined lymphatic and vascular aetiology of AWS, since AWS was associated with more extensive dissection of axillary lymph nodes, compromised lymph nodes, and with significant abnormalities of the vascular parameters, namely higher blood flow and velocity in the axillary arteries.

Keywords: breast neoplasm, lymph node excision, axillary web syndrome, Doppler ultrasonography.

Introduction

In 2001, Moskovitz et al. [1] described a condition characterized by ropelike structures that develop under the axilla of women who underwent surgical manipulation of the axilla due to breast cancer, which was named the Axillary Web Syndrome (AWS). At first, AWS was ascribed to the interruption of lymphatic vessels during the surgical sampling or complete removal of axillary lymph nodes, a procedure used to stage and treat breast cancer. These surgical manipulations could lead to the formation of cords in the axilla – which may extend to the arm. AWS has also been associated with superficial lymphatic thrombosis, lymphovenous stasis and hypercoagulability [1]. However, the model proposed by those authors, i.e. that AWS was a consequence of lymph stasis [2,3], was not supported by pathologic studies of biopsied axillary cords [4], which showed abnormalities in vascular structures instead of lymphatic stasis. These findings were in alignment with ultrasound mode B studies which showed axillary vascular compromise in patients who underwent axillary dissection and developed the AWS [5].

It is well known that the vascular and lymphatic systems are intertwined and interventions affecting one of these systems most likely compromise the other [6,7]. Adding to the controversy, most studies on the subject are based on case reports or series of cases [3,4,8-10], addressing either axillary or arm morbidity after oncologic breast surgery [11-13]. In essence, it remains unknown which are the systems compromised in women with AWS and the sequence of events leading to the onset of the syndrome.

Recent studies have been designed to examine, with current ultrasound technology, the vascular implications related to breast tumors [14-17]. A recent study detected an increase in both maximum and mean blood flow velocity for all vessels studied (arterial and venous) following axillary dissection [18]. There is a growing body of evidence linking vascular abnormalities caused by surgery with arm morbidity such as lymphedema [19,20] and even AWS [5].

AWS is a limiting condition that deserves to have its etiology elucidated. In the present study, we examine with state of the art Doppler ultrasound the axillary and brachial arteries and veins of women who underwent either complete axillary dissection or sentinel lymph node dissection and the possible associations of abnormalities in these vessels with the presence of AWS. We also documented the

temporal behavior of AWS in the first six months after surgery and try to determine clinical and surgical factors possibly associated with the onset and duration of AWS.

Material and methods

In this prospective study, we identified 547 consecutive patients, who underwent surgical treatment for breast cancer between August 2012 and September 2014. After applying inclusion and exclusion criteria, 155 women who underwent axillary surgery (sentinel lymph node biopsy - SLNB, 67 patients or axillary dissection - ALND, 88 patients) were included. In Figure 1 we can track the losses to follow-up up to the sixth month after surgery, and also the number of patients who developed AWS. Inclusion criteria consisted of having 1) women attending the breast surgery clinics, CAISM, Unicamp; 2) operable primary breast cancer; 3) having undergone ALND or SLNB; 4) not being submitted to breast reconstructive procedures. Exclusion criteria comprised 1) bilateral breast cancer, 2) prior history of surgical procedures to one of the superior limbs or to the breast, 3) orthopedic or neurologic compromise of one of the superior limbs, and 4) renal or cardiac insufficiency.

Patients were approached by one of the investigators in the day before surgery, were then appraised of the study objectives and, if they agreed to participate, signed the informed consent form. Next, they answered some questions about personal characteristics (i.e. age, ethnicity) and had their weight and stature measured. Patients were then examined by one of the investigators: physical examination consisted of ultrasound Doppler (see below for details). Patients were reassessed using the same ultrasound protocols 1, 3 and 6 months after surgery, plus the evaluation of AWS (see below for details).

Data on disease stage, tumor histology, estrogen and progesterone receptor status, HER2 status, type of surgery and approach to the axilla were retrieved from the medical records. It is important to note, women who were submitted to ALND after a positive SLNB result were entered in statistic analysis in the ALND group.

Physical therapy was administered to all patients according to the Hospital's guidelines, during the first month after surgery. The project was approved by the hospital ethical committee.

Doppler Ultrasound (Doppler US) evaluation

Exams were performed in a quiet, temperature-controlled (21⁰ to 25⁰), dimly lit room, after resting supine for five minutes [21]. We imaged axillary and brachial arteries and veins, according to scanning techniques proposed by Thrush and Hartshorne [22].

High-resolution ultrasonography of the vessels was performed using a Toshiba Xario XG, Toshiba Medical Systems Corporation, SSA 660, Osaka, Japan, equipped with a 8 MHz linear array probe. The patient was placed in supine position with the head supported on a thin pillow for comfort. The arm was abducted, externally rotated and left on a suitable rest position.

The images were captured from the axilla to the brachial vessels. We evaluated the axillary vessels longitudinally just distal to the axillary-subclavian junction. The distal brachial vessels were evaluated until the elbow, just before the point where it divides in the upper forearm into the radial and ulnar arteries.

Imaging of each evaluated vessel was done in both transverse and longitudinal section. We performed the cross-sectional survey before the longitudinal scan because this helps to relate structures to each other. Longitudinally, the transducer position was adjusted to obtain optimal images of the near and far walls of the intima. A real-time continuous display of the maximum systolic and minimum diastolic spectral Doppler frequencies was monitored and documented when the values became stable over three consecutive Doppler waveforms. The angle of insonation was always less than 60° and properly adjusted to the axis of the vessel.

All exams were performed by a trained researcher under the supervision of an experienced (>10 years) sonographer. We assessed Peak Systolic Velocity, End Diastolic Velocity, Mean Flow Velocity, Pulsatility Index (PI) and Resistive Index (RI) in the longitudinal plane of the arteries. PI and RI can be used to quantify the degree of pulse wave damping at different measurement sites. PI is defined as the maximum height of the waveform, S , minus the minimum diastolic, D (which may be negative), divided by the mean height, M , as shown in sequence: $PI = \frac{S-D}{M}$. The RI is defined as follows: $RI = \frac{S-D}{S}$. Both PI and RI are calculated by the ultrasonography equipment and displayed on the screen. Also in the longitudinal plane, we evaluated the Maximum Velocity of the veins.

Finally we measured all the vessel diameters (d) in transverse view during the diastole of the cardiac cycle [23]. Cross-sectional area (A) of these vessels was calculated as follows [22]:

$$A (cm^2) = \pi \left(\frac{d1.d2}{4} \right) (cm)$$

The volume flow of blood (Blood Flow) was later calculated from the *mean flow velocity* and the *cross-sectional area* according to the following equation [22]:

$$Blood Flow (ml/min) = 60 . mean flow velocity (cm/s) . A (cm^2)$$

Assessment of Axillary Web Syndrome

The presence or absence of AWS was assessed during the follow-up visits (1, 3, and 6 months after surgery). Women were placed in the supine position and were asked to perform a maximum shoulder abduction. Next, a physical therapist performed the physical examination, comprising inspection and palpation of the superior limbs. The diagnosis of AWS was confirmed when one or more cords were visible and/or palpable in the axilla, medial region of the arm, forearm and/or wrist [24].

Statistical analysis

All statistical calculations were performed with the R environment for statistical computing (R Environment). Confidence levels were set to 5%. We first compared the relationship between the key clinical and surgical factors related to breast cancer and AWS during the 3 follow-up reassessment rounds using chi-squares and the Fisher's Exact Test where appropriate. Next, we evaluated the relationship between AWS and blood circulation parameters in the axillary and brachial vessels using the Kruskal-Wallis test.

Results

Table 1 shows the key clinical and surgical features of the women and the proportion of women with each characteristic that were found to have AWS during the 3 follow-up reassessment rounds. Mean patient age was 55.8 years, most (73.7%) were white, overweight or obese (68.7%), had disease stage II or beyond (73.7%). Most tumors were estrogen or progesterone receptor positive (76.4% and 67.5%, respectively), HER2 negative (59.4%) and were treated with conservative surgical procedures in the majority of cases (62.6%). Most (56.8%) women underwent axillary lymph node dissection. The majority (93.6%) of women had invasive ductal carcinoma. Women who underwent mastectomy had a significantly higher incidence of AWS compared to their counterparts treated conservatively in the 1-month (27.5 vs 7.1%; $p<0.01$) and 3-months (24.5 vs 2.6%; $p<0.01$) reassessment rounds. In addition, women with advanced disease had a significantly higher incidence of AWS than their counterparts with early stage breast cancer (18.9% of women with stage III disease contrasted to 6.9% of those with stage I disease; $p=0.02$). ALND was also significantly associated with AWS in the 1-month (22.8 vs 3.5%; $p<0.01$) and 3-months (17.3 vs 2%; $p=0.02$) reassessment rounds.

Table 2 shows the cross tabulation of AWS prevalence in the 3 postoperative visits. Twenty women were diagnosed with AWS one month after surgery. Of these, nine were diagnosed with persistent AWS three months after surgery. However, only two women had persistent AWS diagnosed at the three follow-up visits. Five women developed AWS by the third month postoperatively, 3 of which remained with AWS after six months. Of note, no women developed *de novo* AWS at the 6th month after surgery.

Table 3 shows the Doppler ultrasound parameters as related to the presence of AWS at each of the 3 follow-up reassessment rounds. The peak systolic velocity of the axillary artery was significantly higher in women with AWS 6 months after surgery (48.98 vs 37.96 cm/s; $p=0.03$). Also, the cross-sectional area of brachial artery was significantly smaller (0.10 vs 0.12 cm²; $p=0.04$) in women with AWS at the 3-month postoperative visit. Finally, in the 6-month of follow-up, blood flow was higher in the axillary artery in women with AWS (136.02 vs 98.83 ml/min; $p=0.02$).

Discussion

Our study showed that AWS may be poorly associated with vascular abnormalities in women who underwent surgical treatment for breast cancer. We also documented that the incidence of AWS is significantly higher and lasts longer in women who underwent ALND and those who were treated with mastectomy.

Our study is justified since the literature about the vascular effects of the surgical approaches to the axilla is scant [25]. Although the etiology of AWS is a subject of debate, solid studies on its pathogenesis are also rare. Reedjik et al. [3], suggested that AWS may be a consequence of thrombotic occlusion of a lymphatic vessel followed by recanalization. Leduc et al. [2], also suggested that AWS is the clinical presentation of lymphatic vessels that had their continuity interrupted or that were occluded due to surgical removal of the axillary lymph nodes, this hypothesis comes from the observation that AWS cords follow the anatomic path of lymphatic vessels. Recent studies tried to determine the aetiology of AWS and practically ruled out the vascular theory [26,27].

Three other study groups performed biopsies of the axillary cords in search of a histological evaluation of AWS nature [1,4,28]. Two among these three studies documented lymphatic vessel dilatation associated with fibrin clots and superficial venous thrombosis in women with AWS, associated with mild thrombophlebitis [1,28]. On the other hand, Villamiel et al. [4] proposed that the cords are the clinical manifestation of dilated vascular structures and, one recent report of Doppler study suggests too that AWS cords are, in reality, vascular structures, since they found signs of blood flow within those cords [5]. In a certain way, these studies contradict the hypothesis of a stand-alone lymphatic abnormality.

There are descriptions of AWS in other clinical situations not related to cancer nor surgery. One case report described AWS in the arm of one male patient with a furuncle [29], suggesting that inflammatory processes may trigger the syndrome. AWS has also been described in patients with melanoma, after ALND [30,31].

In essence, the pathogenesis of AWS remains unclear, with the lymphatic and lympho-vascular hypotheses still competing [32]. We detected a higher blood velocity and flow in the axillary artery and diameter reduction in the brachial artery of women with AWS. However, these findings are not straightforward to interpret, since one would expect an upstream reduction of blood flow and velocity relative to vessel

region, but we found the opposite. It is important to note, we evaluated 20 vascular parameters, three times after surgery, totaling 60 comparisons, adopting a 5% significance level. It was thus expected that even if there were no actual relationship between any of the studied parameters and AWS, a few comparisons would be statistically significant, due to probability. This potential artifact must be taken into account while interpreting our counter-intuitive findings.

A few hypotheses can be derived from our findings. The higher velocity and flow in the axillary artery of women with AWS may be associated with higher fluid in the extravascular space and thus higher lymphatic pressure [33], which can not be accommodated by a lymphatic system that had been damaged by the lymph node dissection. This is convergent with two other findings: 1) ALND, a more aggressive approach to the axilla, and 2) the number of lymph node metastases were also associated with AWS. Thus, our study findings may suggest that AWS is a consequence of vascular and lymphatic ailments combined.

Previous studies reported a higher incidence of AWS in women who underwent ALND compared to those who underwent SLNB [12,24,34-37]. One recent study also showed that women who underwent breast reconstruction are also at higher risk of developing AWS [38]. In our study, the cumulative incidence of AWS up to six months postoperatively was 32.4%. In a cohort study in which patients were followed up for 45 days, the cumulative incidence of AWS was 28.1% [24], and in another study in which patients were followed for 3 months, 47.2% of the patients were reported to develop AWS [34]. These variations may be related to the different studies design, procedures used to diagnose AWS and to differences in the surgical techniques used to treat patients.

Our study innovates in that we followed the patients for up to six months, logging the appearance or remission of AWS over time. We observed that AWS in women who undergoes ALND compared to those who were treated with SLNB is not only more prevalent, but also lasts longer.

In our study, most (62.6%) women were treated with conservative procedures, but women who underwent mastectomies also had a higher prevalence of AWS. These results are in alignment with those reported by Bergmann et al. [24], who documented a 32.4% incidence of AWS in women who underwent mastectomy contrasted to only 16.3% in those treated conservatively. There are several case reports of AWS after mastectomy [9,10,39]. Recently, Fukushima et al. [40]

demonstrated the same effect. They ascribed the higher prevalence of AWS in the mastectomy group to a more aggressive approach to the axilla.

We also detected a significantly higher prevalence of AWS in the third month after surgery in patients with advanced disease (stage III) compared to women with early stage breast cancer. This finding differs from those reported by Fukushima et al., [40], who did not find an association between the prevalence of AWS and disease stage. However, Fukushima's study is a cross-section of women with breast cancer, differing from our prospective study.

AWS is frequently seen as a complication that develops in the early postoperative period and remits fast [1,13,37,40,41]. Our study does not support that assumption, since we observed the onset of AWS in the third as well as in the sixth month postoperatively. In addition, our data suggests that AWS may persist longer than previously documented, since two patients who developed the syndrome immediately after the surgical procedure still had AWS after six months. One retrospective study showed that AWS may persist in up to two years after surgery [35].

We did not evaluate the effects of adjuvant therapies on AWS. Torres Lacomba et al. [36] examined the matter and found that AWS may be associated with adjuvant radio and chemotherapy. We hypothesize that the persistence of AWS during follow-up may be in part a consequence of adjuvant treatments.

In our study, age and BMI were not associated with the prevalence of AWS. Leduc et al. [2] suggest that body morphology may not be associated with the aetiology of AWS, but obesity can make its diagnosis more difficult. This may explain the findings of other authors who reported a lower prevalence of AWS in obese women [34,36-38].

Our study is the most comprehensive evaluation of vascular implications of the surgical approach to the axilla. In addition, we used strict inclusion and exclusion criteria in order to ensure sample homogeneity and avoid potential confounders such as plastic reconstructive procedures, previous arm or breast surgical procedures, bilateral cancer and orthopedic or neurologic compromise of the arms. On top of that, patients with psychiatric disorders and those who failed to enroll in the standard postoperative physical therapy program were not included in the analysis.

In essence, our study points towards a combined lymphatic and vascular aetiology of AWS, since AWS was associated with more extensive dissection of

axillary lymph nodes, compromised lymph nodes, and with significant abnormalities of the vascular parameters, namely higher blood flow and velocity in the axillary arteries.

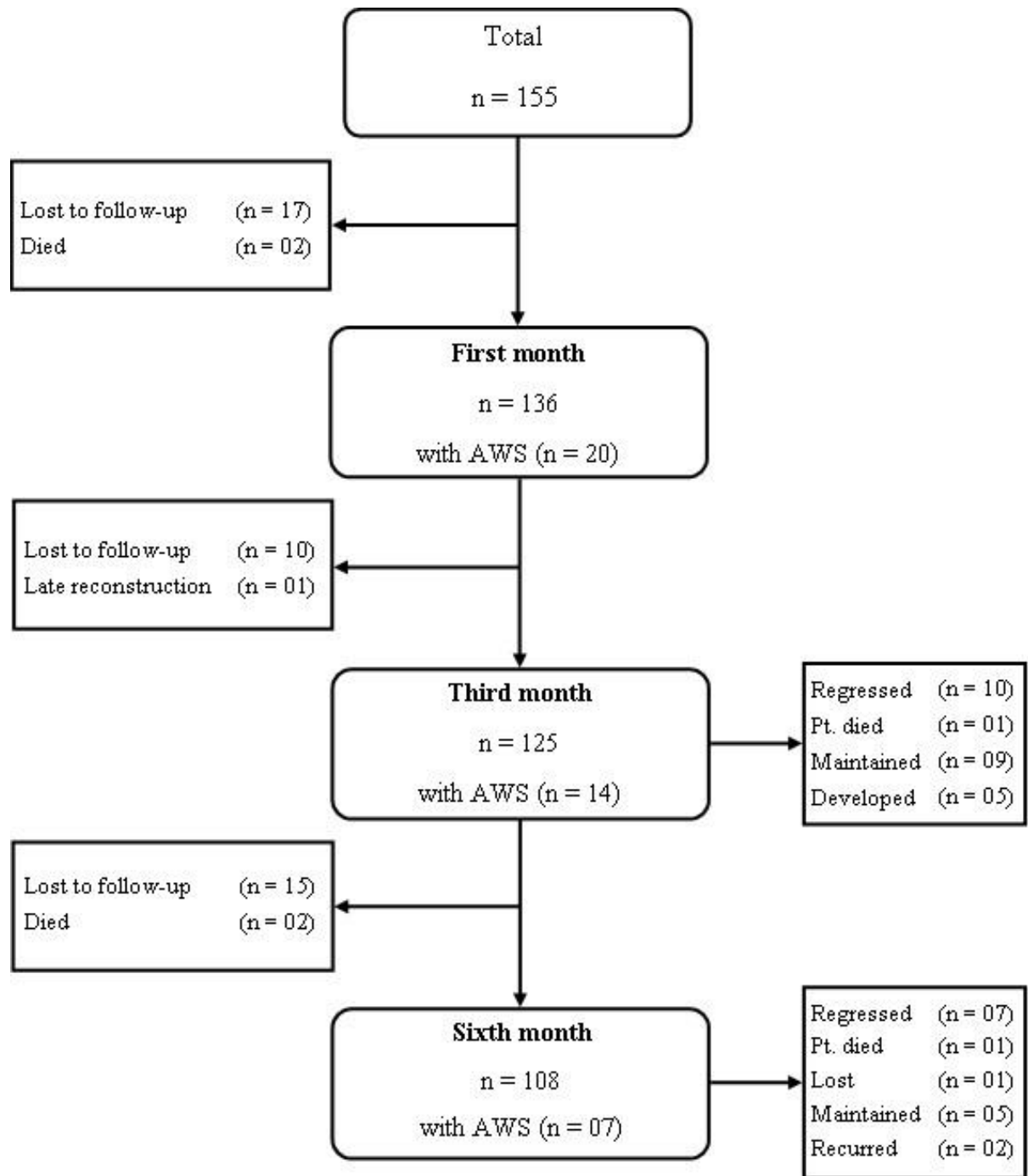


Figure 1 – Flow chart depicting the study design and patients attendance to follow-up consultations.

Table 1 – Key epidemiologic features of the patients and their relation with AWS during follow-up.

Characteristic	Assessment round										
	Total (n=155)		1st month (n= 136)		p	3rd month (n= 125)		p	6th month (n= 108)		p
	n	(%)	n	(%*)		n	(%*)		n	(%*)	
Patients with AWS	-	-	20	(14.7)		14	(11.2)		7	(6.5)	
Age (mean, sd)	55.8	(11.2)	52.9	(10.4)	0.19**	55.3	(9.4)	0.58**	52.9	(9.9)	0.30**
Race											
White	113	(73.7)	12	(12)	0.23	8	(8.8)	0.28	5	(6.5)	1
Non-white	42	(26.3)	8	(22.2)		6	(17.6)		2	(6.5)	
BMI											
≤24.9 kg/m2	48	(31.2)	11	(34.4)	0.07	6	(15.4)	0.5	2	(6.1)	0.29
25 to 29.9 kg/m2	56	(36.2)	5	(11.1)		3	(7.1)		1	(2.5)	
≥30 kg/m2	51	(32.5)	4	(8.7)		5	(11.4)		4	(11.4)	
Stage											
in situ	6	(4)	0	(0)	0.06	0	(0)	0.02	0	(0)	1
I	34	(22.7)	2	(6.7)		2	(6.9)		1	(3.8)	
II	64	(42.7)	8	(14)		4	(8)		4	(9.3)	
III	45	(30)	8	(20)		7	(18.9)		2	(5.9)	
IV	1	(1)	1	(100)		1	(100)		0	(0)	
Unknown	5										
Estrogen receptor											
Negative	37	(23.6)	2	(6.2)	0.2	2	(6.9)	0.61	1	(3.7)	0.82
Positive	118	(76.4)	18	(17.3)		12	(12.5)		6	(7.4)	
Unknown	5										
Progesterone receptor											
Negative	51	(32.5)	4	(9.3)	0.34	3	(7.5)	0.55	1	(2.9)	0.52
Positive	104	(67.5)	16	(17.2)		11	(12.9)		6	(8.2)	
HER2											
Negative	88	(59.4)	9	(11.4)	0.3	7	(9.6)	0.77	4	(6)	1
Positive	59	(40.6)	10	(19.6)		6	(13)		3	(7.5)	
Unknown	8										
Surgery											
Conservative	97	(62.6)	6	(7.1)	<0.01	2	(2.6)	<0.01	2	(3.1)	0.17
Mastectomy	58	(37.4)	14	(27.5)		12	(24.5)		5	(11.6)	
Histology											
Invasive ductal	145	(93.6)	20	(15.4)	0.6	14	(11.7)	0.72	7	(6.6)	0.93
In situ ductal	6	(3.8)	0	(0)		0	(0)		0	(0)	
Invasive lobular	4	(2.6)	0	(0)		0	(0)		0	(0)	
Approach to the axilla											
SLNB	67	(43.2)	2	(3.5)	<0.01	1	(2)	0.02	0	(0)	0.09
ALND	88	(56.8)	18	(22.8)		13	(17.3)		7	(10.3)	

*Percentages calculated according the number of women attending each follow-up visit

**p-values calculated for the comparison of the mean age of women with or without AWS.

AWS = Axillary Web Syndrome; SLNB = Sentinel Lymph Node Biopsy; ALND = Axillary Lymph Node Dissection; BMI = Body Mass Index

Table 2 - Cross tabulation view of AWS during follow-up

		AWS 6 months			
		AWS 3 mo.	No	Yes	NA
AWS 1st month	No	No	86	0	15
		Yes	2	3	0
		NA	0	0	10
	Yes	No	7	2	1
		Yes	5	2	2
		NA	1	0	0
	NA	No	7	2	1
		Yes	5	2	2
		NA	0	0	0

NA = not available (AWS status not known because women were lost to follow-up);
mo = months

Table 3 – Doppler Ultrasound parameters of the axillary and brachial vessels as related to the presence of AWS during follow-up

	1st month			3rd month			6th month		
	Web syndrome			Web syndrome			Web syndrome		
	Yes	No	p	Yes	No	p	Yes	No	p
Mean Flow Velocity (cm/s)									
Axillary Artery	10.5	11.8	0.64	11.91	11.31	0.69	13.47	11.07	0.11
Brachial Artery	8.5	9.7	0.38	10.56	9.92	0.48	12.09	9.40	0.31
End Diastolic Velocity (cm/s)									
Axillary Artery	3.03	3.89	0.67	3.40	3.96	0.86	3.76	3.77	0.81
Brachial Artery	2.54	3.25	0.80	2.71	3.62	0.24	3.84	3.40	0.42
Peak Systolic Velocity (cm/s)									
Axillary Artery	37.88	40.63	0.80	37.25	39.95	0.60	48.98	37.96	0.03
Brachial Artery	32.02	33.28	0.77	34.09	33.60	0.66	44.41	31.49	0.09
Resistive Index									
Axillary Artery	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.70	0.92	0.90	0.60
Brachial Artery	0.92	0.91	0.77	0.92	0.90	0.45	0.91	0.89	0.99
Pulsatility Index									
Axillary Artery	3.39	3.34	0.98	2.95	3.32	0.09	3.43	3.22	0.38
Brachial Artery	3.62	3.27	0.22	3.36	3.19	0.90	3.47	3.16	0.33
Maximum Velocity (cm/s)									
Axillary Vein	10.64	10.40	0.70	11.39	11.47	0.58	10.89	10.33	0.48
Brachial Vein	10.00	10.47	0.65	9.82	10.48	0.71	11.04	11.22	0.41
Cross-sectional area of the vessel (cm²)									
Axillary Artery	0.14	0.15	0.22	0.17	0.16	0.31	0.17	0.16	0.23
Brachial Artery	0.11	0.12	0.33	0.10	0.12	0.04	0.12	0.13	0.67
Axillary Vein	0.17	0.20	0.34	0.18	0.21	0.21	0.19	0.22	0.33
Brachial Vein	0.08	0.09	0.50	0.07	0.09	0.30	0.07	0.09	0.33
Blood Flow (ml/min)									
Axillary Artery	87.81	105.76	0.13	116.31	106.85	0.39	136.02	98.83	0.02
Brachial Artery	59.57	69.67	0.15	63.36	73.11	0.23	80.25	70.29	0.49
Axillary Vein	125.52	116.36	0.33	149.42	117.88	0.47	131.37	125.50	0.75
Brachial Vein	58.11	45.82	0.31	59.29	42.97	0.34	55.29	48.05	0.75

References

1. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE (2001) Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 181(5):434-9.
2. Leduc O, Sichere M, Moreau A, Rigolet J, Tinlot A, Darc S, et al (2009). Axillary web syndrome: nature and localization. *Lymphology* 42(4):176-81.
3. Reedijk M, Boerner S, Ghazarian D, McCready D (2006). A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery. *Breast* 15(3):411-3.
4. Villamiel EC, Alcover AR, Rodríguez IM (2008). Axillary web syndrome. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 745-8.
5. Wei P, Zhu L, Chen K, Jia W, Hu Y, Su F (2013). Axillary web syndrome following secondary breast-conserving surgery: a case report. *World J Surg Oncol* 11:8.
6. Niemiec J, Sas-Korczynska B, Harazin-Lechowska A, Martynow D, Adamczyk A (2015). Lymphatic and blood vessels in male breast cancer. *Anticancer Res* 35(2):1041-8.
7. Simons M, Eichmann A. Lymphatics Are in My Veins (2013). *Science* 34:622-24.
8. Craythorne E, Benton E, Macfarlane S (2009). Axillary web syndrome or cording, a variant of Mondor disease, following axillary surgery. *Arch Dermatol* 145(10):1199-200.
9. Fourie WJ, Robb KA (2009). Physiotherapy management of axillary web syndrome following breast cancer treatment: discussing the use of soft tissue techniques. *Physiotherapy* 95(4):314-20.
10. Aydogan F, Belli AK, Baghaki S, Karabulut K, Tahan G, Uras C (2008). Axillary Web Syndrome after sentinel node biopsy. *Breast Care (Basel)* 3(4):277-8.
11. Stubblefield MD, Keole N (2014). Upper Body Pain and Functional Disorders in Patients With Breast Cancer. *PMR* 6(2):170-83.
12. Verbelen H, Gebruers N, Eeckhout FM, Verlinden K, Tjalma W (2014). Shoulder and arm morbidity in sentinel node-negative breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 144(1):21-31.

13. Silva MPP, Simioni FC, Oliveira RR, Piassarolli VP, Colucci LV, Lange LD (2008). Comparação das morbidades pós-operatórias em mulheres submetidas a linfadenectomia axilar e biópsia do linfonodo sentinela por câncer de mama - Revisão de literatura. *Brasileira de Cancerologia* 185-92.
14. Stanzani D, Chala LF, de Barros N, Cerri GG, Chammas MC (2014). Can Doppler or contrast-enhanced ultrasound analysis add diagnostically important information about the nature of breast lesions? *Clinics* 69(2):87-92.
15. Forsberg F, Kuruvilla B, Pascua MB, Chaudhari MH, Merton DA, Palazzo JP, et al (2008). Comparing Contrast-Enhanced Color Flow Imaging and Pathological Measures of Breast Lesion Vascularity. *Ultrasound Med Biol* 34(9):1365–1372.
16. Borges JBR, Soriano PG, Barros Nd, Souza AZd, Barros ACD, Cerri GG, et al (2004). Avaliação por Doppler colorido do carcinoma da mama: correlação com dados clínicos e histopatológicos. *Radiologia Brasileira* 323-8.
17. Osanai T, Wakita T, Gomi N, Takenaka S, Kakimoto M, Sugihara K (2003). Correlation among intratumoral blood flow in breast cancer, clinicopathological findings and nottingham prognostic index. *Jpn J Clin Oncol* 33(1)14–16.
18. Matheus CN, Guirro ECO (2011). Change in blood flow velocity demonstrated by Doppler ultrasound in upper limb after axillary dissection surgery for the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 127(3):697-704.
19. Valinote SP, de Freitas-Junior R, Martins KA, Pereira AC, Pereira CE, Martins E (2013). Venous and lymphatic alterations in women with lymphedema after axillary lymphadenectomy in breast cancer treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet* 35(4):171-7.
20. Pain SJ, Vowler S, Purushotham AD (2005). Axillary vein abnormalities contribute to development of lymphoedema after surgery for breast cancer. *Br J Surg* 92(3):311-5.
21. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Curt Diehm et al (2012). Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 126:2890-2909.
22. Thrush A, Hartshorne T (2005). *Peripheral vascular ultrasound: How, why and when*. Elsevier, Philadelphia.

23. Fernandes TM, Bica BEG, Villela NR, Salles EF, Azevedo MNL, Papi JAS, et al (2012). Evaluation of endothelial function in patients with limited systemic sclerosis by use of brachial artery Doppler ultrasound. *Rev Bras Reumatol* 52(4):561-8.
24. Bergmann A, Mendes VV, de Almeida Dias R, do Amaral E, Silva B, da Costa Leite Ferreira MG et al (2012). Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat* 131(3):987-92.
25. Fukushima KFP, da Silva HJ, Ferreira CWS (2012). Alterações vasculares resultantes da abordagem cirúrgica da axila: uma revisão da literatura. *Rev Bras Mastologia* 21(2):91-98.
26. Koehler LA, Hunter DW, Haddad TC, Blaes AH, Hirsch AT, Ludewig PM (2014). Characterizing Axillary Web Syndrome: Ultrasonographic Efficacy. *Lymphology* 47(4):156-163.
27. Leduc O, Fumiere E, Banse S, Vandervorst C, Clement A, Parijs A, et al (2014). Identification and description of the Axillary Web Syndrome (AWS) by clinical signs, MRI and US imaging. *Lymphology* 47(4):164-176.
28. Pappo I, Wasserman I, Stahl-Kent V, Sandbank J, Halevy A (2004). Mondor's disease of the axilla: a rare complication of sentinel node biopsy. *Breast J* 10(3):253-5.
29. Rashtak S, Gamble GL, Gibson LE, Pittelkow MR (2012). From furuncle to axillary web syndrome: shedding light on histopathology and pathogenesis. *Dermatology* 224(2):110-4.
30. Bourguignon D, Aktouf G, Coquerel D, Auquit-Auckbur I (2015). Syndrome de la corde axillaire après chirurgie ganglionnaire dans un contexte de mélanome: 5 cas. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 142: 94-98.
31. Clarke SA, Mortimer P, Powell BW (2013). Axillary web syndrome following sentinel node biopsy for melanoma. *British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons* 1810-1811.
32. Yeung WM; McPhail SM; Kuys SS (2015). A systematic review of axillary web syndrome (AWS). *J Cancer Surviv.*
33. Stanton AWB, Modi S, Britton TMB, Purushotham AD, Peters AM, Levick JR, et al (2009). Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 117(3):549-557.

34. Koehler LA, Blaes AH, Haddad TC, Hunter DW, Hirsch AT, Ludewig PM (2015). Movement, function, pain, and postoperative edema in Axillary Web Syndrome. *Phys Ther* 95:1-32.
35. Wernicke AG, Shamis M, Sidhu KK, Turner BC, Goltser Y, Khan I, et al (2013). Complication rates in patients with negative axillary nodes 10 years after local breast radiotherapy after either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Am J Clin Oncol* 36(1):12-9.
36. Torres Lacomba M, Mayoral Del Moral O, Coperias Zazo JL, Yuste Sánchez MJ, Ferrandez JC, Zapico Goñi A (2009). Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 117(3):625-30.
37. Leidenius M, Leppänen E, Krogerus L, Von Smitten K (2003). Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg* 185(2):127-30.
38. Nevola Teixeira LF, Veronesi P, Lohsiriwat V, Luini A, Schorr MC, Garusi C, et al (2014). Axillary web syndrome self-assessment questionnaire: Initial development and validation. *The Breast* 1-8.
39. Rezende LF, Franco RL, Gurgel MSC (2005). Axillary Web Syndrome: Practical Implications. *The Breast Journal* 11(6):531.
40. Fukushima KFP, Carmo LA, Borinelli AC, Ferreira CWS (2015). Frequency and associated factors of axillary web syndrome in women who had undergone breast cancer surgery: a transversal and retrospective study. *SpringerPlus* 4:112.
41. Tilley A, Thomas-Maclean R, Kwan W (2009). Lymphatic cording or axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Can J Surg* 52(4):E105-E6.

5. DISCUSSÃO GERAL

Nesta dissertação, procuramos avaliar de maneira abrangente as possíveis alterações vasculares relacionadas à SRA. Procuramos também avaliar as relações dessas alterações e da SRA com fatores clínicos e cirúrgicos.

Até o momento, não há uma maneira padronizada de documentar a SRA. O diagnóstico é realizado através da história clínica e exame físico e técnicas como biópsias não são realizadas rotineiramente a fim de confirmar o diagnóstico. Os sistemas orgânicos comprometidos na presença dessa síndrome também não estão completamente elucidados. Tampouco são as evidências atuais suficientes para fornecer uma orientação clara para o tratamento [48].

A partir do projeto inicial desta linha de pesquisa, que se refere à identificação de alterações circulatórias nos vasos axilares e braquiais causadas pela cirurgia axilar para o tratamento do câncer de mama, pudemos avaliar se eventuais alterações vasculares estiveram associadas com complicações importantes advindas do tratamento da neoplasia mamária, em especial a SRA.

Os achados deste estudo indicam que, na presença da SRA, há modificações arteriais, que até o momento não haviam sido descritas. Identificamos aumento da velocidade máxima e do fluxo na artéria axilar em mulheres com SRA aos seis meses de pós-operatório e diminuição da área da veia braquial nestas mulheres, aos três meses de seguimento. Além disso, observamos que a SRA esteve associada às cirurgias mais agressivas, ou seja, a mastectomia e a linfonodectomia axilar total.

Um estudo detectou que, após a linfonodectomia axilar total por câncer de mama, houve um aumento da velocidade do fluxo nas veias e artérias axilares e braquiais, documentadas através da ultrassonografia Doppler [40]. A lesão nos linfonodos e vasos linfáticos causada pela grande manipulação cirúrgica pode comprometer toda a circulação venosa e arterial, uma vez que a produção de linfa é interligada à filtração capilar [49]. Além disso, toda linfa captada pelos vasos linfáticos é reconduzida às vênulas durante o processo de equilíbrio hídrico que ocorre nos tecidos, e que, no final, o sistema linfático desemboca diretamente no sistema venoso através das veias subclávias [50]. Diante disso, acreditamos que toda e qualquer alteração em um destes sistemas levará ao comprometimento do outro.

O aumento da velocidade e fluxo nas artérias observado no presente estudo, faz com que mais sangue chegue aos tecidos e extravase para o interstício, os vasos linfáticos já sobrecarregados excedam sua capacidade de compensação, causando maiores comprometimentos, inclusive venosos, e derivando em complicações como a SRA e, possivelmente, o linfedema, mais tardiamente. Todavia, não se pôde comprovar através deste estudo. Os esforços para reduzir a lesão tecidual por meio de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, podem diminuir a frequência e a gravidade da ocorrência da SRA [17].

Esta dissertação tem como ponto positivo o acompanhamento das pacientes até o sexto mês de pós-operatório, além dos rigorosos critérios de inclusão e exclusão, compondo uma amostra homogênea, a fim de determinar os sistemas comprometidos na SRA e contribuir para o entendimento desta síndrome.

Algumas dificuldades foram vivenciadas por nós durante a realização do estudo. Uma delas refere-se à grande perda amostral, comum em estudos prospectivos, e outro obstáculo diz respeito aos ajustes de horários de coleta de dados à rotina de exames do setor de Ecografia do hospital da Mulher – Caism/Unicamp. Em associação ainda, a disponibilidade das voluntárias da pesquisa nos dias em que já estariam no hospital para retorno e tratamento do câncer de mama. No entanto, estes empecilhos foram superados e parte dos resultados foram alcançados e aqui registrados.

6. CONCLUSÃO

- A SRA esteve associada à abordagem axilar mais extensa (LAT), à cirurgia radical (mastectomia) e aos tumores em estágios mais avançados.
- Foram encontradas alterações nos parâmetros circulatórios, mais especificamente arteriais, ao exame de ultrassonografia Doppler, em mulheres com SRA quando comparadas às mulheres sem esta complicação.

7. REFERÊNCIAS

1. Gucalp A, Gupta GP, Pilewskie ML, Sutton EJ, Norton L. Advances in managing breast cancer: a clinical update. *F1000Prime Reports* 2014;6:66.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2016/2017. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. [Acesso em 09/12/2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp>
3. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25.676.887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
4. Morrow M. Trends in the surgical treatment of breast cancer. *Breast J*. 2010;16 Suppl 1:S17-9.
5. Kootstra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman JS, de Vries J, Baas PC, Geertzen JH, et al. A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2384-94.
6. Lavelle K, Sowerbutts AM, Bundred N, Pilling M, Todd C. Pretreatment health measures and complications after surgical management of elderly women with breast cancer. *BJS* 2015;102:653–667.
7. Göker M, Devoogdt N, Van de Putte G, Schobbens JC, Vlasselaer J, Van den Broecke R, et al. Systematic review of breast cancer related lymphoedema: making a balanced decision to perform an axillary clearance. *FVV in ObGyn*, 2013;5(2):106-115.
8. Ram R, Singh J, McCaig E. Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Breast Cancer*, 2014.
9. Rocco N, Rispoli C, Pagano G, Rengo G, Compagna R, Danzi M, et al. Breast cancer surgery in elderly patients: postoperative complications and survival. *BMC Surgery* 2013;13(Suppl 2):S25.
10. Douay N, Akerman G, Clément D, Malartic C, Morel O, Barranger E. Seroma after axillary lymph node dissection in breast cancer. *Gynecologie Obstetrique Fertillite*. 2008;36(2):130-5.

11. Nesvold IL, Dahl AA, Lokkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså SD. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol.* 2008;47(5):835-42.
12. Steegers MA, Wolters B, Evers AW, Strobbe L, Wilder-Smith OH. Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. *J Pain.* 2008;9(9):813-22.
13. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S, Friis E, Holtveg H, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast.* 2008;17(2):138-47.
14. Wei P, Zhu L, Chen K, Jia W, Hu Y, Su F. Axillary web syndrome following secondary breast-conserving surgery: a case report. *World J Surg Oncol.* 2013;11:8.
15. Torres Lacomba M, Mayoral Del Moral O, Coperias Zazo JL, Yuste Sánchez MJ, Ferrandez JC, Zapico Goñi A. Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):625-30.
16. Reedijk M, Boerner S, Ghazarian D, McCready D. A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery. *Breast.* 2006;15(3):411-3.
17. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg.* 2001;181(5):434-9.
18. Tilley A, Thomas-Maclean R, Kwan W. Lymphatic cording or axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Can J Surg.* 2009;52(4):E105-E6.
19. Wernicke AG, Shamis M, Sidhu KK, Turner BC, Goltser Y, Khan I, et al. Complication rates in patients with negative axillary nodes 10 years after local breast radiotherapy after either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(1):12-9.
20. Craythorne E, Benton E, Macfarlane S. Axillary web syndrome or cording, a variant of Mondor disease, following axillary surgery. *Arch Dermatol.* 2009;145(10):1199-200.
21. Leduc O, Sichere M, Moreau A, Rigolet J, Tinlot A, Darc S, et al. Axillary web syndrome: nature and localization. *Lymphology.* 2009;42(4):176-81.

22. Bergmann A, Mendes VV, Dias RA, do Amaral E, Silva B, Ferreira MGCL, et al. Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):987-92.
23. Leidenius M, Leppänen E, Krogerus L, von Smitten K. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg.* 2003;185(2):127-30.
24. Ferrandez JC, Serin D. Rééducation et cancer du sein. 1 ed. Paris: Masson; 1996.
25. Silva MPP, Simioni FC, Oliveira RR, Piassarolli VP, Colucci LV, Lange LD. Comparação das morbidades pós-operatórias em mulheres submetidas a linfadenectomia axilar e biópsia do linfonodo sentinela por câncer de mama - Revisão de literatura. *Brasileira de Cancerologia.* 2008:185-92.
26. Villamiel EC, Alcover AR, Rodríguez IM. Axillary web syndrome. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2008:745-8.
27. Fukushima KFP, Carmo LA, Borinelli AC, Ferreira CWS. Frequency and associated factors of axillary web syndrome in women who had undergone breast cancer surgery: a transversal and retrospective study. *SpringerPlus.* 2015;4:112.
28. Koehler LA, Blaes AH, Haddad TC, Hunter DW, Hirsch AT, Ludewig PM. Movement, Function, Pain, and Postoperative Edema in Axillary Web Syndrome. *Phys Ther.* 2015;95:1-32.
29. Rashtak S, Gamble GL, Gibson LE, Pittelkow MR. From furuncle to axillary web syndrome: shedding light on histopathology and pathogenesis. *Dermatology.* 2012;224(2):110-4.
30. Fourie WJ, Robb KA. Physiotherapy management of axillary web syndrome following breast cancer treatment: discussing the use of soft tissue techniques. *Physiotherapy.* 2009;95(4):314-20.
31. Aydogan F, Belli AK, Baghaki S, Karabulut K, Tahan G, Uras C. Axillary Web Syndrome after Sentinel Node Biopsy. *Breast Care (Basel).* 2008;3(4):277-8.
32. Stubblefield MD, Keole N. Upper Body Pain and Functional Disorders in Patients With Breast Cancer. *PMR.* 2014;6(2):170-83.
33. Verbelen H, Gebruers N, Eeckhout FM, Verlinden K, Tjalma W. Shoulder and arm morbidity in sentinel node-negative breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(1):21-31.

34. Simons M, Eichmann A. Lymphatics Are in My Veins. *Science*. 2013;341: 622-24.
35. Bernas M, Witte M, Kriederman B, Summers P, Witte C. Massage therapy in the treatment of lymphedema. Rationale, results, and applications. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2005;24(2):58-68.
36. Bains SK, Ballinger J, Allen S, Stanton AWB, Levick JR, Mortimer PS, et al. An investigation of lymphovenous communications in the upper limbs of breast cancer patients. *EJSO*. 2015;41:433-438.
37. Forsberg F, Kuruvilla B, Pascua MB, Chaudhari MH, Merton DA, Palazzo JP, et al. Comparing Contrast-Enhanced Color Flow Imaging and Pathological Measures of Breast Lesion Vascularity. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(9):1365–1372.
38. Borges JBR, Soriano PG, Barros N, Souza AZ, Barros ACD, Cerri GG, et al. Avaliação por Doppler colorido do carcinoma da mama: correlação com dados clínicos e histopatológicos. *Radiologia Brasileira*. 2004:323-8.
39. Osanai T, Wakita T, Gomi N, Takenaka S, Kakimoto M, Sugihara K. Correlation among intratumoral blood flow in breast cancer, clinicopathological findings and Nottingham Prognostic Index. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(1)14–16.
40. Matheus CN, Guirro ECO. Change in blood flow velocity demonstrated by Doppler ultrasound in upper limb after axillary dissection surgery for the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(3):697-704.
41. Valinote SP, Freitas-Junior R, Martins KA, Pereira AC, Pereira CE, Martins E. Venous and lymphatic alterations in women with lymphedema after axillary lymphadenectomy in breast cancer treatment. *Rev Brasileira de Ginecologia Obstetrícia*. 2013;35(4):171-7.
42. Pain SJ, Vowler S, Purushotham AD. Axillary vein abnormalities contribute to development of lymphoedema after surgery for breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92(3):311-5.
43. Nevola Teixeira LF, Veronesi P, Lohsiriwat V, Luini A, Schorr MC, Garusi C, et al. Axillary web syndrome self-assessment questionnaire: Initial development and validation. *The Breast*. 2014:1-8.
44. Bulley C, Coutts F, Blyth C, Jack W, Chetty U, Barber M, et al. A Morbidity Screening Tool for identifying fatigue, pain, upper limb dysfunction and

- lymphedema after breast cancer treatment: A validity study. *European Journal of Oncology Nursing* 18. 2014;218-27.
45. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Curt Diehm et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2890-2909.
 46. Thrush A, Hartshorne T. *Peripheral vascular ultrasound: How, why and when*. 2nd ed., Philadelphia: Elsevier; 2005. 235p.
 47. Fernandes TM, Bica BEG, Villela NR, Salles EF, Azevedo MNL, Papi JAS, et al. Evaluation of endothelial function in patients with limited systemic sclerosis by use of brachial artery Doppler ultrasound. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):561-8.
 48. Yeung WM; McPhail SM & Kuys SS. A systematic review of axillary web syndrome (AWS). *J Cancer Surviv*. 2015.
 49. Jensen MR, Simonsen L, Karlsmark T, Bülow J. Microvascular filtration is increased in the forearms of patients with breast cancer-related lymphedema. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(1):19-27.
 50. Eklund L, Bry M, Alitalo K. Mouse models for studying angiogenesis and lymphangiogenesis in cancer. *Molecular oncology*. 2013;7(2):259-82.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1 – Instrumento para coleta de dados

Número da Pesquisa: _____

Ficha de Avaliação

Associação da síndrome da rede axilar com os parâmetros circulatórios do membro superior após abordagem cirúrgica axilar para o tratamento do câncer de mama

1. Dados da Paciente *(segundo relato da paciente / prontuário):*

Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____ anos

Lateralidade: Destra ()

Canhota ()

Peso _____ kg

Estatura _____ m

IMC: _____ Kg/m²

Etnia: Branca ()

Não branca ()

Comorbidades: DM ()

Insulina? Sim ()

Não ()

Hipertensão ()

Outra () _____

2. Dados Cirúrgicos: *(segundo prontuário):*

Data da cirurgia: ____/____/____

Tipo de cirurgia: _____

Técnica de abordagem axilar: _____

Lado: Direito ()

Esquerdo ()

Estadiamento Clínico: _____

Número de linfonodos dissecados: _____

Histologia do tumor: _____

RP: _____ RE: _____ HER2: _____

Número da Pesquisa: _____

3. Complementos (*segundo relato da paciente / prontuário*):

Fisioterapia: Sim () Sessões _____ Não ()

4. Síndrome da rede axilar (*avaliação da fisioterapia*):

Data:

Um mês: Presente () Ausente () Localização _____

Data:

Três meses: Presente () Ausente () Localização _____

Data:

Seis meses: Presente () Ausente () Localização _____

Data:

Doze meses: Presente () Ausente () Localização _____

8.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Associação da síndrome da rede axilar com os parâmetros circulatórios do membro superior após abordagem cirúrgica axilar para o tratamento do câncer de mama

Cintia Furlan, Luis Otávio Sarian, Carolina Nascimben Matheus, Rodrigo Menezes Jales

Número do CAAE: 38329014.9.0000.5404

Você está sendo convidada a participar como voluntária de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com a pesquisadora.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com a pesquisadora. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou decidir retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos: a pesquisa tem como objetivo identificar a presença de uma complicação, denominada síndrome da rede axilar, decorrente da cirurgia axilar por câncer de mama e identificar as alterações circulatórias que acompanham essa complicação. A identificação dessas alterações ajudará na melhor compreensão dessa síndrome, o que favorecerá as pacientes no pós-operatório.

Procedimentos: participando do estudo você está sendo convidada a realizar um exame de ultrassom Doppler nos braços em quatro momentos: antes da cirurgia, além de 1, 3 e 6 meses após a cirurgia. Nos retornos, será realizado também um exame físico na região operada, que consta de observação e palpação.

Desconfortos e riscos: você não deve participar deste estudo se já tiver realizado algum tipo de cirurgia nas mamas ou nos braços, ou ainda apresentar alguma doença nos braços que a impeça de levantá-los acima da cabeça. Não há riscos previsíveis para a realização da pesquisa, uma vez que o exame de ultrassom é não invasivo e superficial, logo, não implicará em dores ou desconfortos.

Benefícios: os benefícios esperados não são imediatos, mas em longo prazo, servindo a pesquisa para compreender melhor a fisiopatologia da síndrome de web, desencadeada pela cirurgia mamária.

Acompanhamento e assistência: a primeira avaliação ocorrerá no dia da internação pré-operatória, onde serão colhidos dados sobre a história clínica, envolvendo estado geral de saúde e será realizado o ultrassom Doppler nos braços. Os retornos ocorrerão após um, três e seis da cirurgia, e além do ultrassom será realizado o exame físico a fim de identificar a presença de síndrome da rede axilar. Todas as avaliações ocorrerão no setor de

ultrassonografia do CAISM-UNICAMP. As faltas aos retornos agendados serão remarcadas por via telefônica.

Sigilo e privacidade: você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento: não haverá ressarcimento e nem ajuda de custo por eu participar da pesquisa.

Contato: em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Cintia Furlan, no endereço: Rua Alexander Fleming, nº 101, CEP: 13.083-881, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas - SP (CAISM – UNICAMP, ambulatório de ecografia), pelo telefone (19)35219333 ou email cin_furlan@yahoo.com.br. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

Consentimento livre e esclarecido: após ter sido esclarecida sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____

_____ Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador: asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento a participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

8.3. Anexo 3 – Parecer consubstanciado de projeto de pesquisa analisado pela Comissão de Pesquisa / CAISM / UNICAMP



Comissão de Pesquisa
CAISM/UNICAMP

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA ANALISADO PELA COMISSÃO DE PESQUISA/CAISM/UNICAMP

IDENTIFICAÇÃO		
1. Título do Projeto: Efeitos da "síndrome de web" no fluxo sanguíneo do membro superior de mulheres submetidas à linfonodectomia axilar		
2. Pesquisador Responsável: Cintia Furlan		
3. Instituição do Pesquisador: Departamento de Tocoginecologia FCM/Unicamp.		
4. Local onde será realizada a Pesquisa: Hospital da Mulher "Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti" – CAISM/UNICAMP.		
5. N° de inscrição no CEP/FCM: /201 .	6. Grupo:	7. Data de apresentação ao CEP: / /201 .

APRESENTAÇÃO DO PROJETO:
8. A síndrome de web é uma complicação autolimitada decorrente da cirurgia mamária, acredita-se que sua ocorrência esteja relacionado a manipulação cirúrgica dos linfonodos, todavia sua fisiopatologia ainda não está bem estabelecida e são desconhecidos os efeitos sobre a dinâmica circulatória dos vasos. Objetivo: Identificar a síndrome de web e suas alterações na circulação arterial e venosa através da ultrassonografia Doppler, em mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama com abordagem axilar. Sujeitos e métodos: Será um estudo de coorte. Participarão do estudo 90 mulheres submetidas à linfonodectomia axilar. Serão avaliados os diâmetros máximos e os fluxos sanguíneos nas artérias e veias axilares e braquiais ipsilaterais e contralaterais à cirurgia, imediatamente antes e 1, 3, 6 e 12 meses após a cirurgia, além da identificação da presença de síndrome de web por meio do exame físico. A medida dos diâmetros será avaliada por ultrassonografia modo B e a avaliação do fluxo sanguíneo será medida por dopplervelocimetria. O exame será realizado por meio do equipamento de ultrassom Doppler Voluson 730 Expert (GE Medical Systems, Kretz, Austria). Análise estatística: Os resultados dos diâmetros máximos dos vasos e da dopplervelocimetria serão comparados no tempo utilizando modelo de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. A seguir, para cada momento do estudo, será estabelecido modelo de regressão linear para avaliar o efeito da síndrome de web sobre os parâmetros de fluxo sanguíneo.

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:
9. As mulheres serão recrutadas por ocasião da internação para cirurgia do câncer de mama e após a assinatura do TCLE serão encaminhadas ao Setor de Ultrassom para realização da investigação no tempo zero (antes da cirurgia). A dopplerfluxometria não implicará em desconforto ou dores à paciente, nem mesmo no pós-operatório imediato, considerando que a técnica é não invasiva e superficial e que a realização do exame respeitará os cuidados relativos à amplitude de movimento e ao posicionamento do braço. Os pesquisadores não prevêem qualquer risco ligado a realização do Ultrassom nem benefícios imediatos.

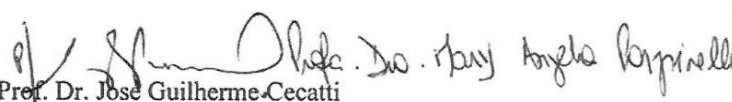
COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA:
10. Projeto bem escrito com objetivos bem definidos e justificativa clara. Descreve adequadamente os sujeitos a serem estudados e apresenta cálculo do tamanho amostral. Os pesquisadores tem expertise para realizar o procedimento de ultrassonografia. Apresenta ainda cronograma e orçamento.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA:
11. O TCLE tem linguagem simples permitindo o entendimento das mulheres sobre o tipo de intervenção a que serão submetidas até um ano após a cirurgia. O TCLE atende aos recomendações da resolução 466/12.

RECOMENDAÇÕES:
12. ---

CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:
13. ---

14. SITUAÇÃO DO PARECER:			
☒ Aprovado	☐ Não Recomenda a Aprovação	☐ Em Pendência	☐ Com Destaque

Campinas, 26 de setembro de 2014.	Nome e assinatura do(s) membro(s) relator(es):  Prof. Dr. José Guilherme Cecatti Presidente da Comissão de Pesquisa - DTG/CAISM/Unicamp.
-----------------------------------	---

8.4. Anexo 4 – Parecer consubstanciado do CEP

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da "síndrome de web" no fluxo sanguíneo do membro superior de mulheres submetidas à linfonodectomia axilar

Pesquisador: Luis Otávio Zanatta Sarian

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 38329014.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 894.671

Data da Relatoria: 24/11/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de Mestrado que consiste em um estudo de coorte prospectivo que tem como objetivo identificar a síndrome de web e suas alterações na circulação arterial e venosa através da ultrassonografia Doppler,

em mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama com abordagem axilar. Os pesquisadores esclarecem que a síndrome de web é uma complicação que pode ocorrer entre a primeira e a oitava semana após a cirurgia mamária e é caracterizada pela formação de um ou mais cordões visíveis e palpáveis que se estendem da axila, meia face do braço, fossa cubital e, em casos mais graves, o antebraço e punho. Está clinicamente associada a dor e limitação da amplitude articular do ombro e há indícios que possa estar associada ao desenvolvimento do linfedema. Acredita-se que sua ocorrência esteja relacionado a manipulação cirúrgica dos linfonodos, todavia sua fisiopatologia ainda não está bem estabelecida e são desconhecidos os efeitos sobre a dinâmica circulatória dos vasos.

Participarão do estudo 90 mulheres submetidas à linfonodectomia axilar. Serão avaliados os diâmetros máximos e os fluxos sanguíneos nas artérias e veias axilares e braquiais ipsilaterais e contralaterais à cirurgia, imediatamente antes e após 1, 3, 6 e 12 meses a cirurgia, além da identificação da presença de síndrome de web por meio do exame físico. A medida dos diâmetros

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 894.671

será avaliada por ultrassonografia modo B e a avaliação do fluxo sanguíneo será medida por dopplerfluxometria. As avaliações serão realizadas no setor de ultrassonografia do CAISM-UNICAMP. A data prevista para início da pesquisa é de 10/11/2014. A pesquisa contará com financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar a síndrome de web e suas alterações circulatórias arteriais e venosas através da ultrassonografia Doppler, em mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama com abordagem axilar.

Objetivos Secundários: Identificar a frequência de síndrome de web. Avaliar as alterações circulatórias arteriais e venosas do membro superior de mulheres submetidas à cirurgia de linfonodectomia axilar por câncer de mama. Comparar os parâmetros dos fluxos vascular e arterial nos membros ipsi e contralateral à cirurgia nas mulheres com síndrome de web. Comparar os parâmetros dos fluxos vascular e arterial nas mulheres que desenvolveram a síndrome de web, com aquelas que não desenvolveram. Avaliar após 12 meses de seguimento, o sinal preditivo de alterações linfovaskulares no membro acometido.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos ou desconfortos previsíveis às voluntárias uma vez que a dopplerfluxometria não implicará em desconforto ou dores, considerando que a técnica é não invasiva e superficial e que a realização do exame respeitará os cuidados relativos à amplitude de movimento do ombro.

Não há benefícios diretos aos participantes na pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considero que o estudo proposto é válido e está de acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. A justificativa e os objetivos do projeto são claros, e o projeto não apresenta riscos para os voluntários e a metodologia está bem definida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: 1) projeto de pesquisa; 2) folha de rosto, devidamente preenchida, datada e assinada pela diretora da unidade na qual a pesquisadora tem vínculo; 3) termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), de acordo com as normas da Res. CNS-MS 466/12.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 894.671

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero a proposta adequada para desenvolvimento com seres humanos. Não há pendências ou inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 894.671

protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

CAMPINAS, 02 de Dezembro de 2014

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

8.5. Anexo 5 – Comprovante de submissão do artigo

Breast Cancer Research and Treatment

Axillary Web Syndrome is probably a consequence of the combination of vascular and lymphatic ailments associated with axillary surgery

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Axillary Web Syndrome is probably a consequence of the combination of vascular and lymphatic ailments associated with axillary surgery
Article Type:	Epidemiology
Keywords:	breast neoplasm; lymph node excision; axillary web syndrome; Doppler ultrasonography
Corresponding Author:	Luis Otavio Sarian, MD, Ph.D. Campinas, BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Cintia Furlan, PT
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Cintia Furlan, PT Carolina Nascimben Matheus, PT, Ph.D. Rodrigo Menezes Jales, MD, Ph.D. Sophie Derchain, MD, Ph.D. Luis Otavio Sarian, MD, Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	Purpose: to evaluate whether abnormalities of axillary and brachial vessels are associated with AWS incidence and duration in up to six months after surgery. Methods: in this prospective study, 155 women who underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) or axillary dissection (ALND) were included. Patients were examined with ultrasound Doppler of the axillary and brachial vessels 1, 3 and 6 months after surgery. Results: women who underwent mastectomy had a significantly higher incidence of AWS compared to their counterparts treated conservatively in the 1-month ($p<0.01$) and 3-months ($p<0.01$) reassessment rounds. In addition, women with advanced disease had a significantly higher incidence of AWS than their counterparts with early stage breast cancer ($p=0.02$). ALND was also significantly associated with AWS in the 1-month (22.8 vs 3.5%) and 3-months (17.3 vs 2%) reassessment rounds. The peak systolic velocity and the blood flow of the axillary artery was significantly higher in women with AWS 6 months after surgery ($p<0.03$ and $p=0.02$ respectively). Also, the cross-sectional area of brachial artery was significantly smaller ($p=0.04$) in women with AWS at the 3-month postoperative visit. Conclusion: our study points towards a combined lymphatic and vascular aetiology of AWS, since AWS was associated with more extensive dissection of axillary lymph nodes, compromised lymph nodes, and with significant abnormalities of the vascular parameters, namely higher blood flow and velocity in the axillary arteries.
Suggested Reviewers:	Anke Bergmann National Cancer Institute abergmann@inca.gov.br Linda Koehler University of Minnesota Medical School

	koeh0139@umn.edu
	W.M Yeung Princess Alexandra Hospital iwa.yeung@health.qld.gov.au
Funding Information:	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
	Cintia Furlan