



MARIANA MAIA FREIRE DE OLIVEIRA

**COMPARAÇÃO DOS EXERCÍCIOS ATIVOS E DA DRENAGEM LINFÁTICA
MANUAL NAS COMPLICAÇÕES FÍSICAS E COMPENSAÇÕES LINFÁTICAS
NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER DE MAMA**

***COMPARISON OF ACTIVE EXERCISE AND MANUAL LYMPHATIC
DRAINAGE ONLYMPHATIC COMPENSATIONS AND PHYSICAL
COMPLICATIONS FOLLOWING BREAST CANCER SURGERY***

**CAMPINAS
2012**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

MARIANA MAIA FREIRE DE OLIVEIRA

**COMPARAÇÃO DOS EXERCÍCIOS ATIVOS E DA DRENAGEM LINFÁTICA
MANUAL NAS COMPLICAÇÕES FÍSICAS E COMPENSAÇÕES LINFÁTICAS
NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER DE MAMA**

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. MARIA SALETE COSTA GURGEL

***COMPARISON OF ACTIVE EXERCISE AND MANUAL LYMPHATIC
DRAINAGE ONLYMPHATIC COMPENSATIONS AND PHYSICAL
COMPLICATIONS FOLLOWING BREAST CANCER SURGERY***

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutora em Ciências da
Saúde, na área de concentração em Oncologia Ginecológica e Mamária.

*Doctorate thesis submitted to the Programme of Obstetrics and Gynecology of the
Unicamp's Faculdade de Ciências Médicas for obtaining the title of Doctor in
Health Sciences in the concentration area of Breast and Gynecologic Oncology.*

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELA ALUNA MARIANA MAIA FREIRE DE OLIVEIRA
E ORIENTADA PELA Prof^ª. Dr^ª. MARIA SALETE COSTA GURGEL**

Assinatura do Orientador

Campinas, 2012

Unidade BECA
T/UNICAMP 10L4c
Cutter _____
V. _____ Ed. _____
Tombo BC 98393
Proc. 16-94-13
C _____ D _____
Preço 12,00
Data 05/02/13
Cód. tit. 894784

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

OL4c

Oliveira, Mariana Maia Freire de, 1978-
Comparação dos exercícios ativos e da drenagem
linfática manual nas complicações físicas e compensações
linfáticas no pós-operatório de câncer de mama / Mariana
Maia Freire de Oliveira. – Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador: Maria Salete Costa Gurgel.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sistema linfático. 2. Fisioterapia. 3. Neoplasias
de mama. I. Costa-Gurgel, Maria Salete, 1958-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Comparison of active exercise and manual lymphatic drainage on lymphatic compensations and physical complications following breast cancer surgery.

Palavras-chave em inglês:

Lymphatic system
Physiotherapy
Breast neoplasms

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Doutora em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Maria Salete Costa Gurgel [Orientador]
Gilberto Uemura
Adriana Pertille
Renato ZocchioTorresan
Néville de Oliveira Ferreira

Data da defesa: 13 – 12 – 2012

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Diagramação e arte-final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTECC)

Titulação correta:

Doutora em Ciências da Saúde


Prof. Dr. Lício A. Vellosos
Coordenador de Comissão de Pós-Graduação
FCM/UNICAMP
Matricula 28314-8

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: MARIANA MAIA FREIRE DE OLIVEIRA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. MARIA SALETE COSTA GURGEL

Membros:

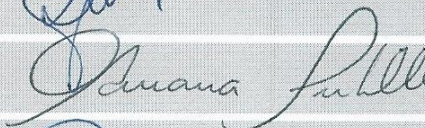
1. Maria Salete Costa Gurgel



2. Gilberto Uemura



3. Adriana Pertille



4. Renato ZocchiorTorresan



5. Néville de Oliveira Ferreira



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

Data: 13/12/2012

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, exemplos de doação e força.

Ao meu marido, Marcelo Yassuo, que transformou minha vida.

À minha filha, Gabriela, que despertou em meu coração um amor imensurável.

Agradecimentos

A Deus, por iluminar meus caminhos e nortear minha escolhas.

À Dra. Salete, pela amizade e conhecimentos compartilhados ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, João Urbano e Maria José, pelo apoio e dedicação em todos os momentos. O amor de vocês me motiva a buscar sempre mais. Minhas vitórias também são suas.

Ao meu marido, Marcelo Yassuo, pelo amor, companheirismo, paciência e incentivo. Com você aprendi um novo olhar para a vida. Você me trouxe tranquilidade e segurança. Estamos construindo uma linda história.

Aos meus irmãos, Marcos e Marcelo, pela amizade, pelo carinho, pelo exemplo de integridade e torcida de sempre. Admiro e me orgulho muito de vocês.

Às amigas Camila, Mamé, Néville e Waleska, companheiras de jornada. É muito bom poder brindar nossas conquistas. Agradeço por poder contar com vocês.

À Maitê, pela amizade construída, por ter-me acolhido e me ensinado tanto. Você foi primordial na construção e execução deste projeto.

À Marcela, pela amizade, pela companhia prazerosa, pelas discussões enriquecedoras e pelos papos motivantes.

À Andrea Marques pela liderança, por sempre buscar melhorias para nossa equipe e pela compreensão.

À Dra. Bárbara pelos ensinamentos e sugestões. Sua ajuda foi essencial.

À equipe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UNICAMP pela disponibilidade e cuidado em realizar os exames necessários para a pesquisa.

À Sirlei, pela amizade e ajuda essencial para a conclusão deste trabalho.

A todas as mulheres que aceitaram participar deste trabalho, meu muito obrigada!

Agradecimentos Institucionais

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES), pela concessão de bolsa doutorado ao longo dos 48 meses de execução deste projeto.

Ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Unicamp, pela permissão para realização e apoio logístico a este projeto de pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro que contribuiu para a viabilização deste trabalho (FAPESP 2009/14864-1).

Ao Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão da Unicamp (FAEPEX) pela concessão de auxílio pesquisa que viabilizou a execução deste projeto (FAEPEX 20310 e FAEPEX 13411).

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xvi
Resumo	xviii
Summary	xx
1. Introdução.....	22
2. Objetivos.....	32
2.1. Objetivo Geral.....	32
2.2. Objetivos Específicos.....	32
3. Sujeitos e Método	34
3.1. Testes e exames	35
3.2. Intervenções.....	38
3.3. Variáveis de controle	39
3.4. Tamanho da amostra e Análise dos dados	39
3.5. Aspectos éticos	40
4. Publicações	42
4.1. Artigo 1	43
4.2. Artigo 2.....	67
5. Discussão	95
6. Conclusões	101
7. Referências Bibliográficas.....	103
8. Anexos.....	111
8.1. Anexo 1 – Protocolo de Exercícios.....	111
8.2. Anexo 2 – Protocolo de Drenagem linfática Manual	116
8.3. Anexo 3 – Termo De Consentimento Livre e Esclarecido	117
8.4. Anexo 4 – Ficha de Avaliação.....	118
8.5. Anexo 5 – Carta de aprovação do CEP – FCM –UNICAMP	120

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ADM – amplitude de movimento

BMI – *body mass index*

CAISM – Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DLM – Drenagem linfática manual

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

IMC – Índice de Massa Corporal

Kg/m² – Quilograma por metro quadrado

MLD – *manual lymphatic drainage*

MMSS – Membros superiores

MS – Membro superior

p – p valor, nível de significância estatística

ROM – *range of motion*

UL – *upper limb*

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Introdução: Os avanços no diagnóstico precoce e tratamento do câncer de mama resultam em longa sobrevida, acompanhada, muitas vezes, de significativa morbidade. O linfedema de membro superior (MS) ipsilateral à cirurgia apresenta incidência entre 24% e 49% e promove substancial prejuízo funcional e psicológico. Portanto, mais atenção tem sido dada às complicações físicas e ao aprimoramento das técnicas de prevenção e reabilitação. **Objetivo:** Avaliar o efeito dos exercícios ativos e da drenagem linfática manual (DLM) nas complicações cicatriciais, na amplitude de movimento (ADM) de ombro, na perimetria e compensações linfáticas do MS no pós-operatório de câncer de mama. **Sujeitos e métodos:** Ensaio clínico controlado não aleatorizado com 89 mulheres submetidas à cirurgia radical por câncer de mama, pareadas por estadiamento, idade e índice de massa corporal. No pós-operatório, 46 mulheres realizaram exercícios ativos para MS e 43 DLM durante um mês. Avaliações foram realizadas no pré-operatório e 60 dias após a cirurgia e constavam de inspeção, palpação, goniometria, perimetria e realização da linfocintilografia de MS. Neste exame foram analisadas a velocidade de ascensão e intensidade de captação do radiofármaco, além da presença de refluxo dérmico, circulação colateral e absorção hepática. **Resultados:** Os grupos

foram semelhantes quanto às características clínicas e de tratamento. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à incidência de complicações cicatriciais (deiscência, infecção e seroma). A comparação entre os grupos em relação à ADM de ombro (flexão e abdução) e perimetria do MS, no pré e pós-operatórios, não apresentou diferença significativa. Sessenta dias após a cirurgia, 34,8% do grupo exercício e 48,8% do DLM apresentaram piora na velocidade de ascensão do radiofármaco, enquanto que somente 19,6% e 18,6% apresentaram melhora da velocidade, respectivamente. Em relação à intensidade de captação, 43,5% do grupo exercício e 55,8% do DLM apresentaram piora e 13% e 14% apresentaram melhora, respectivamente. A presença de refluxo dérmico e circulação colateral foi semelhante entre os grupos nos dois momentos avaliados. No grupo de exercícios houve aumento significativo da absorção hepática no pós-operatório. **Conclusão:** A realização de exercícios ativos ou DLM não demonstrou diferença em relação às complicações cicatriciais, à ADM de ombro e à perimetria de MS, sugerindo que exercícios e/ou DLM podem ser empregados de acordo com a experiência do profissional e com as queixas ou sintomas de cada mulher. A avaliação da função linfática pode ser feita em curto prazo, possibilitando a detecção de anomalias antes mesmo da presença de queixa ou do diagnóstico clínico de linfedema. Maior tempo de seguimento é necessário para verificar associação entre os achados da linfocintilografia e o risco de linfedema.

Palavras-chave: sistema linfático, drenagem linfática manual, exercícios, linfocintilografia, câncer de mama.

Summary

Introduction: Advances in the early diagnosis and treatment of breast cancer have resulted in long-term survival, which may be accompanied by significant morbidity. The incidence of lymphedema of the upper limb (UL) ipsilateral to surgery ranges from 24 to 49% and promotes substantial functional and psychological disturbance. Therefore, more attention has been devoted to the physical complications and improvement in preventive and rehabilitation techniques. **Objective:** To evaluate the effect of active exercise and manual lymphatic drainage (MLD) on wound healing complications, shoulder range of motion (ROM), perimetry and lymphatic compensations of the UL following breast cancer surgery. **Subjects and methods:** A non-randomized controlled clinical trial was conducted, based on 89 women undergoing radical breast cancer surgery, matched for staging, age and body mass index. In the postoperative period, 46 women did active exercises for the UL and 43 received MLD during one month. Assessments were carried out in the preoperative period and 60 days after surgery, including inspection, palpation, goniometry, perimetry and the performance of UL lymphoscintigraphy. This imaging technique evaluated the rate and intensity of radiopharmaceutical uptake, in addition to the presence of dermal backflow, collateral circulation and

liver absorption. **Results:** Groups were similar in terms of clinical characteristics and treatment. There was no significant difference between groups with regards to the incidence of wound healing complications (dehiscence, infection and seroma). In the preoperative and postoperative periods, a comparison between shoulder ROM (flexion and abduction) and UL perimetry in both groups showed no significant difference. Sixty days after surgery, 34.8% of the exercise group and 48.8% of the MLD group showed a worse rate of radiopharmaceutical uptake. In contrast, only 19.6% of the exercise group and 18.6% of the MLD group showed improvement in the rate. Regarding intensity of radiotracer uptake, 43.5% in the exercise group and 55.8% in the MLD group had a worse rate. In contrast, 13% in the exercise group and 14% in the MLD group had improved rate. The presence of dermal backflow and collateral circulation was similar between groups in both time points evaluated. In the exercise group, there was a significant increase in liver absorption in the postoperative period. **Conclusion:** The practice of active exercise or application of MLD did not demonstrate any difference in terms of wound healing complications, shoulder ROM and UL perimetry, suggesting that exercise and/or MLD may be employed according to professional experience and complaints or symptoms of each woman. Early assessment of lymphatic function may be performed, allowing for the detection of abnormalities even before any patient complaints or clinical diagnosis of lymphedema. A longer follow-up time is required to confirm an association between lymphoscintigraphy findings and the risk of lymphedema.

Keywords: lymphatic system, manual lymphatic drainage, exercise, lymphoscintigraphy, breast cancer.

1. Introdução

Em todo o mundo, entre as mulheres, o câncer de mama é a neoplasia mais incidente e a principal causa de morte por câncer (1,2). No Brasil, as taxas de mortalidade por esta patologia continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados e a estimativa para 2012 é de 52.680 novos casos (3). Na Europa, sua incidência é mais evidente em mulheres com idade entre 50 e 64 anos; no Japão e China, 45 a 50 anos; nos Estados Unidos, 55 a 64 anos e no Brasil, 45 a 59 anos (2).

A expectativa média de sobrevida para estas mulheres é de 17,5 anos (3), a qual pode ser acompanhada de significativa morbidade, portanto, mais atenção tem sido dada às complicações físicas relacionadas ao seu tratamento (4), bem como ao aprimoramento das técnicas de prevenção e reabilitação para proporcionar adequada qualidade de vida física e mental (5).

O linfedema de MS secundário ao câncer de mama apresenta incidência entre 24% e 49% (6) e pode estar presente imediatamente após a cirurgia ou anos após o tratamento. No entanto, a maioria dos casos ocorre durante os primeiros 18 meses (7-9), promovendo substancial prejuízo funcional e psicológico à paciente.

Os fatores de risco para o desenvolvimento do linfedema são o esvaziamento axilar e a radioterapia (9,10), idade, número de linfonodos dissecados, número de linfonodos comprometidos, nível de retirada dos linfonodos (11,12), obesidade, extensão da técnica cirúrgica e infecção (6,13).

O linfedema é um problema quantitativo entre o fluxo linfático produzido e a capacidade de transporte. Se a produção normal de proteínas linfáticas for maior que a capacidade de transporte, o linfedema aparecerá imediatamente (14-16). A redução do transporte de linfa em MS e no quadrante superior do tronco oferece maior risco de infecção, fibrose, síndrome compartimental e morbidades físicas como alterações da pele, diminuição da sensibilidade e função do membro, e dor com variada intensidade e frequência (17).

O sistema linfático possui várias propriedades importantes, entre elas o controle da homeostase macromolecular, absorção de lipídeos, função imunológica e controle dos fluidos teciduais (18-20). Após a dissecação axilar, o sistema linfático busca mecanismos de compensação para adequar a capacidade de transporte linfático, tais como a ativação de vasos remanescentes, migração de fluido rico em proteínas em direção aos vasos saudáveis, aumento na atividade dos macrófagos e anastomoses linfolinfáticas, axilo-axilares, axilo-inguinais e linfovenosas periféricas (16).

A linfangiogênese reduz o estresse nos vasos linfáticos decorrente da dissecação axilar (21) e, em muitos casos, a capacidade de transporte dos novos vasos formados pode ser suficiente para prevenir a manifestação clínica do edema. A regeneração dos vasos linfáticos interrompidos pode ser prejudicada

pela alterada formação cicatricial, seroma pós-operatório, radioterapia e exercícios precoces não adequados para reabilitação do ombro (16). Cirurgias mais conservadoras permitem novas conexões linfolinfáticas (22).

Em estudo experimental com modelo animal foi possível observar que, após a retirada de linfonodo, houve, em um período de quatro semanas, o aparecimento de um plexo de pequenos vasos como uma ponte lacunada de ligação entre o ducto pré-nodal e os vasos pós-nodais, sem evidência clínica de edema no membro, sugerindo que a drenagem linfática superficial foi restaurada. Entretanto, apesar da geração de novos vasos linfáticos, houve prejuízo para o fluxo linfático, pois as pontes formadas apresentaram estruturas muito irregulares e se enredavam no tecido fibroso, distorcendo o caminho do vaso linfático o que gerou aumento da resistência ao fluxo linfático (15).

A restauração do fluxo linfático é beneficiada pela boa cicatrização tecidual, pela imobilização do ombro ipsilateral à cirurgia, pela DLM e pela contração muscular (16,20,22). No entanto, a imobilização do ombro favorece o acúmulo de proteínas no interstício, predispondo a maior risco de fibrose tecidual (22) e o desuso do MS conduz à atrofia, comprometendo a capacidade máxima e funcionalidade do tecido muscular, o que aumenta o risco para linfedema (23).

A resposta fisiológica ao exercício envolve aumento nas frequências cardíaca e respiratória, ativação do sistema linfático e contração de musculatura esquelética, que constituem mecanismos de auxílio na formação e propulsão linfática (21). Além disso, a realização de exercícios regulares (cinesioterapia) resulta na criação de novas vias de drenagem linfática para os linfonodos

supraclaviculares do lado afetado (21), sugerindo ser benéfico o início precoce dos exercícios na recuperação física da mulher (18,23,24).

Esta abordagem é extensamente descrita na literatura (25-27), sendo adotada como protocolo em serviços de referência (25-28). Em revisão de literatura realizada para verificar a efetividade de programas de exercícios na ADM de ombro e incidência de linfedema no pós-operatório de câncer de mama, observou-se que embora os exercícios e os profissionais responsáveis por supervisioná-los variem entre os estudos, os grupos submetidos a esta intervenção apresentaram melhora significativa da mobilidade de ombro e sem aumento na incidência de linfedema, sugerindo que os exercícios podem ser propostos no pós-operatório de câncer de mama (29).

A literatura sugere que o exercício ativo estimula as contrações musculoesqueléticas, principal mecanismo de bombeamento para as drenagens linfática e venosa (30); resulta na criação de novas vias de drenagem linfática para os linfonodos supraclaviculares do lado afetado (21); "re-define" a unidade do sistema nervoso simpático para os vasos linfáticos estimulando sua contração (16); aumenta a densidade capilar no leito muscular (17) e estimula a adaptação do sistema linfático através da linfangiogênese, próximo ao dano causado aos linfáticos axilares (31). No entanto, os estudos não esclarecem a repercussão do exercício precoce na formação dos vasos linfáticos colaterais e sobre o fluxo linfático. Sabe-se apenas que durante o exercício há um aumento da pressão dos vasos linfáticos em humanos (18,20).

A DLM, técnica de massagem, tem indicação no pós-operatório de câncer de mama, pois aumenta o fluxo linfático sem aumentar a filtração capilar (32,33). Entre seus efeitos fisiológicos encontram-se: aumento na contração dos linfangions (33), aumento da absorção de proteínas pelos capilares linfáticos (28), redução da hipertensão microlinfática (34) e melhora da drenagem linfática colateral entre as regiões linfáticas da pele (35,36). Além disso, as manobras da DLM desviam o fluxo linfático em direção oposta ao curso normal, estimulando uma via alternativa de drenagem (37). Através da linfocintilografia foi possível observar que esta técnica favorece maior absorção do radiofármaco nos linfonodos visualizados previamente à DLM, assim como a visualização de outros linfonodos não evidentes (36-38).

A heterogeneidade das técnicas cirúrgicas, das características das pacientes, das variáveis avaliadas e das formas de mensuração resulta em controvérsias quanto aos efeitos dos exercícios na reabilitação pós-cirúrgica. E, embora amplamente utilizada, a DLM no pós-operatório de câncer de mama é pouco estudada. Desta forma, o impacto da reabilitação física no pós-operatório de câncer de mama sobre as possíveis complicações na articulação do ombro, cicatriciais e na função linfática em curto e longo prazo, constitui uma questão importante.

Estudo randomizado analisou, através da linfocintilografia, o efeito da DLM no pós-operatório por câncer de mama. Vinte e duas mulheres submetidas à mastectomia ou quadrantectomia com dissecação axilar realizaram linfocintilografia de membros superiores no pós-operatório precoce (15 a 60 dias). Após o exame foram randomizadas em dois grupos – 10 controles e 12 mulheres

submetidas a uma sessão de DLM. Ao término da sessão, foi realizado o segundo exame linfocintilográfico e observou-se diferença significativa na ascensão do radiofármaco com a realização da DLM. Os autores sugerem que este recurso pode ser indicado como medida preventiva para o linfedema (37).

Publicações recentes, referentes ao efeito da DLM na incidência de linfedema com maior tempo de acompanhamento (um a dois anos), encontraram resultados conflitantes (4,39). Estudo realizado com 116 mulheres observou que aquelas submetidas à DLM associada a exercícios para MS no pós-operatório apresentaram menor risco de desenvolver linfedema, dois anos após a cirurgia, em comparação com aquelas que receberam somente estratégias educacionais de prevenção (7% e 25%, respectivamente) (39).

Outro ensaio clínico controlado, com 160 mulheres, comparou o efeito da DLM associada a exercícios *versus* o exercício isoladamente e verificou que a incidência cumulativa de linfedema e o tempo de desenvolvimento foi comparável entre os grupos durante o tratamento, imediatamente depois, 3, 6 e 12 meses após o tratamento. Consideraram, desta forma, que a adição da DLM ao protocolo de exercícios não tem efeito na redução da incidência de linfedema em curto prazo (4).

Pesquisas que investigam a eficácia de intervenções terapêuticas para tratar e/ou prevenir o linfedema são limitadas ao uso de medidas antropométricas, como a perimetria e volumetria. Tais exames são simples e não invasivos, mas não informam mudanças na fisiologia do sistema linfático. A linfocintilografia acrescenta outra dimensão na avaliação do sistema linfático (20).

A linfocintilografia tem sido usada desde a década de 1950 para estudar patologias do sistema linfático e, atualmente, é defendida como principal teste diagnóstico para o sistema linfático periférico (11). Apresenta aplicação clínica para indicar e quantificar a drenagem linfática sob os pontos de vista morfológico e funcional, determinar o número de linfonodos sentinelas e identificar pacientes com risco para desenvolvimento de linfedema após esvaziamento axilar (34, 35). É um método confiável para mensurar o fluxo linfático em condições incertas de aumento ou redução desta atividade (11,41,42).

O protocolo para realização da linfocintilografia não é padronizado. As variações incluem a escolha do radiofármaco, o tipo e o local da injeção, o uso de avaliações estáticas ou dinâmicas e os intervalos de tempo de obtenção das imagens (43).

Considera-se fluxo anormal do sistema linfático a falta da trilha de migração e a lentidão no transporte do radiofármaco, o fluxo contrário do fluido para a derme, a presença de largos vasos linfáticos, a não-visualização dos vasos linfáticos do lado envolvido, e a ausência ou pobre visualização dos linfonodos remanescentes e/ou detectáveis (44,45). Portanto, a linfocintilografia realizada antes e após a dissecação axilar fornece informações importantes que podem prever o desenvolvimento de condições patológicas, como o linfedema antes que qualquer manifestação clínica esteja presente (46). Além de diagnosticar e categorizar a severidade do linfedema, a linfocintilografia pode ser empregada para avaliar o resultado do seu tratamento (46-48).

Em recente estudo realizado no CAISM/UNICAMP encontrou-se alterações relevantes nas linfocintilografias pré e pós-operatórias em mulheres mastectomizadas, demonstrando a existência de diferenças funcionais do sistema linfático do MS (49). Foram estudadas 37 pacientes que realizaram linfocintilografia de membros superiores (MMSS) até 30 dias antes da mastectomia no período de setembro de 2006 a junho de 2007. O exame consistiu na realização de imagens estáticas do MMSS em semiflexão após 10 minutos, 1 e 2 horas da injeção subcutânea de Dextran-^{99m}Tc no dorso da mão. Quatro (11%) pacientes apresentaram o padrão de estado da funcionalidade linfática considerado ideal (linfonodos axilares visíveis aos 10 minutos e captação acentuada do radiofármaco) no MS ipsilateral, enquanto seis (19%) apresentaram o mesmo padrão no membro contralateral; três (8%) pacientes apresentaram o pior padrão (linfonodos axilares não visíveis e ausência de captação do contraste) no MS ipsilateral e duas (6%) no contralateral; as demais apresentaram estados intermediários de velocidade e intensidade de captação. Esse estudo encontrou relevantes alterações na linfocintilografia pré-operatória, demonstrando a pré-existência de diferenças funcionais do sistema linfático (49).

Vinte e três destas 37 pacientes foram acompanhadas, tendo repetido a avaliação linfocintilográfica após 60 dias de pós-operatório. Três (13%) pacientes foram consideradas com o padrão ideal e duas (9%) apresentaram total comprometimento. Quanto à velocidade de captação do radiofármaco, 9 (39%) não apresentaram diferença, 5 (22%) melhoraram e 9 (39%) pioraram, sendo uma com piora acentuada. Quanto à intensidade de captação, 10 (43%) pacientes não apresentaram diferença, 9 (39%) pioraram e 4 (17%) melhoraram.

Esse estudo verificou que, 60 dias após a cirurgia, já podem ser percebidas alterações no padrão de drenagem linfática e indício de presença de anastomose linfovenosa, uma vez que foi observado aumento na presença de absorção hepática no exame pós-operatório (49).

Conhecer a repercussão dos exercícios físicos e da DLM na reabilitação física sobre os mecanismos de compensação linfáticos, sobre a ADM do ombro e perimetria de MS trará benefícios para as mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama com esvaziamento axilar. Sendo possível analisar e comparar os resultados encontrados, essas mulheres poderão participar de programas de fisioterapia que proporcionem melhores resultados na reabilitação do ombro, menores incidências de complicações no pós-operatório imediato e a adoção de estratégias de prevenção de linfedema mais eficazes e objetivas, minimizando a incidência dessa complicação.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o efeito dos exercícios ativos e da drenagem linfática manual nas complicações físicas e nas compensações linfáticas no pós-operatório de câncer de mama.

2.2. Objetivos Específicos

Comparar, entre o grupo de mulheres que realizou exercícios ativos e o que realizou DLM:

- Tempo total de permanência do dreno;
- Incidência de seroma, infecção e deiscência até 60 dias de cirurgia;
- Número de punções realizadas no período de 60 dias;
- Amplitude dos movimentos da articulação do ombro no pré-operatório e 60 dias após a cirurgia;

- Perimetria do punho, antebraço e braço homolateral no pré-operatório e 60 dias da após a cirurgia;
- Velocidade de ascensão e intensidade de captação do radiofármaco nos vasos linfáticos e nos linfonodos regionais no pré-operatório e após 60 dias da cirurgia, através da linfocintilografia;
- Presença de circulação colateral, absorção hepática e de refluxo dérmico no pré-operatório e após 60 dias da cirurgia através da linfocintilografia.

3. Sujeitos e Método

Ensaio clínico controlado não aleatorizado, com mulheres submetidas à mastectomia radical por carcinoma invasivo da mama, no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP). Foram excluídas mulheres que realizariam reconstrução mamária imediata; aquelas que apresentassem previamente à cirurgia: diferença na perimetria dos MMSS maior que dois centímetros; deficiência motora ou infecção no MS homolateral à cirurgia; radioterapia; além daquelas que fossem incapazes de compreender os exercícios propostos.

As mulheres que preencheram os critérios de inclusão foram convidadas a participar do estudo. Para aquelas que aceitaram, foi realizada avaliação no Ambulatório de Fisioterapia para coleta de dados pessoais e clínicos, goniometria de ombros, perimetria de MS e agendada linfocintilografia pré-operatória.

Foram pareadas segundo o estadiamento clínico, idade (± 10 anos) e IMC segundo as categorias: baixo peso ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$); peso normal ($\geq 18,5$ e $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$); sobrepeso (≥ 25 e $\leq 29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) e incluídas no grupo de exercícios ativos ou DLM.

Entre outubro de 2006 e junho de 2011 foram incluídas 96 mulheres, sendo 48 no grupo de exercícios ativos para MMSS e 48 no grupo de DLM. Todas foram avaliadas no pré-operatório e 60 dias após a cirurgia. Duas mulheres alocadas no grupo de exercício e cinco do grupo de DLM foram descontinuadas do estudo entre a primeira e a segunda linfocintilografia: duas faltaram a mais de duas sessões consecutivas e cinco não realizaram o segundo exame. Por esta razão, seus dados não foram considerados na análise final.

3.1. Testes e exames

As mulheres foram avaliadas no pré e pós-operatório. Nos dois momentos foram realizadas linfocintilografia e perimetria de MMSS e goniometria de ombro. A avaliação da cicatriz foi realizada no período pós-operatório.

Linfocintilografia - Realizada no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Uma injeção intradérmica de dexam^{99m}-Tc foi administrada no dorso das mãos e as imagens foram obtidas após 10 minutos, 1 e 2 horas em uma câmara de cintilação APEX SP6 da Elscint equipada com colimador de baixa energia e média resolução. A dose utilizada do radiofármaco foi de 1mCi (37MBq) em cada membro, os quais permaneceram estáticos ao longo do tronco com flexão de cotovelos, durante a realização do exame.

Interpretação da linfocintilografia – os exames foram analisados por dois médicos nucleares experientes e, em caso de dúvidas ou discrepâncias, um terceiro avaliador foi requisitado. A interpretação dos achados linfocintilográficos para MS de mulheres operadas por câncer de mama foi proposta por estudo previamente realizado

no CAISM/UNICAMP (49), o qual propôs a realização da análise da velocidade de visualização dos linfonodos axilares e da intensidade de captação linfática nos mesmos, antes e após a cirurgia, sendo classificados segundo o quadro (49):

Velocidade		Intensidade	
I	Linfonodos visíveis aos 10 minutos	A	Acentuado
II	Linfonodos visíveis após uma hora	B	Moderado
III	Linfonodos visíveis após duas horas	C	Discreto
IV	Linfonodos não visíveis	D	Ausente

Verificou-se também a presença ou ausência de absorção hepática do radiofármaco, circulação colateral e refluxo dérmico. A absorção hepática foi classificada como presente quando se visualizava a captação do radiofármaco pelo fígado em qualquer das imagens realizadas. A circulação colateral foi considerada presente quando observada drenagem de traçado por vaso linfático lateralizado ou captação em linfonodos epitrocleares. O refluxo dérmico foi considerado como presente quando observada ascensão do radiofármaco pela pele.

Perimetria de MMSS – avaliada através da medida dos MMSS, graduada em centímetros (cm), mensurada com fita métrica flexível (marca Hoachstmass). Realizada em 4 pontos pré-determinados: 7,5cm acima e abaixo da prega do cotovelo, na articulação metacarpofalangeana e no processo estilóide da ulna. Para registrar a diferença natural entre os membros, a perimetria foi avaliada bilateralmente antes da cirurgia.

Para o diagnóstico de linfedema considerou-se diferença de 2cm ou mais de aumento na circunferência de quaisquer dos pontos avaliados, em comparação com as medições do outro membro (50).

Amplitude de movimento do ombro (ADM) avaliada através da goniometria do ombro, utilizando um goniômetro universal e graduada em graus. Considerou-se 180° como ADM normal para os movimentos de flexão e abdução (51).

A flexão foi verificada com a mulher em decúbito dorsal, sendo o braço fixo do goniômetro posicionado ao longo da linha axilar média do tronco, apontando para o trocânter maior do fêmur; o braço móvel colocado sobre a superfície lateral do corpo do úmero, voltado para o epicôndilo lateral; o eixo do goniômetro posicionado próximo ao acrômio. Solicitou-se a realização do movimento ativo, em sua maior amplitude, levando o braço para cima, com a palma da mão voltada medialmente, paralela ao plano sagital (51).

A abdução foi verificada com a mulher em decúbito lateral, posicionando-se o braço fixo do goniômetro sobre a linha axilar posterior do tronco; o braço móvel sobre a superfície posterior do braço da mulher, voltado para a região dorsal da mão. Solicitou-se a realização do movimento ativo, em sua maior amplitude, elevando o braço lateralmente ao tronco, com a palma da mão voltada medialmente (51).

Inspeção e palpação da cicatriz cirúrgica – A inspeção cicatricial foi realizada a cada sessão, visando a identificar sinais de deiscência ou infecção cicatriciais. Considerou-se deiscência cicatricial quando observada a presença de afastamento dos bordos da ferida operatória; e infecção à presença de transudato, edema, rubor e hipertermia. Perguntou-se, também, da necessidade de utilização de antibioticoterapia. A presença de seroma foi avaliada através da palpação e questionamento sobre a realização de punção aspirativa após a retirada do dreno.

3.2. Intervenções

Orientações - No 1º dia de pós-operatório, todas as mulheres receberam o material informativo contendo orientações de cuidados com membro e exercícios para serem realizados em domicílio diariamente, e foram orientadas a manter atividade livre com o membro acometido em suas atividades diárias. Além disso, assistiram às palestras da equipe multidisciplinar (psicologia, enfermagem, serviço social e nutrição), que compõe o Programa de Reabilitação para pacientes operadas por câncer de mama.

Exercícios - Após 48 horas da cirurgia, as mulheres alocadas no grupo exercício iniciaram sessões em grupo (5 a 20 mulheres) de 40 minutos de duração, 2 vezes por semana, por um período de 30 dias. A cada sessão realizavam 19 exercícios combinando movimentos de flexão, extensão, abdução, adução, rotação interna e rotação externa dos MMSS, isolados ou combinados, e relaxamento de acordo com o protocolo assistencial do Serviço (26-28). Os exercícios foram ministrados pela equipe do Serviço de Fisioterapia do CAISM/UNICAMP (Anexo 1).

Drenagem Linfática Manual - Após 48 horas da cirurgia, as mulheres alocadas neste grupo iniciaram as sessões de DLM com duração de 40 minutos, frequência de 2 vezes por semana, por um período de 30 dias, no Ambulatório de Fisioterapia do CAISM/UNICAMP. As sessões de DLM foram realizadas em atendimento individual pela pesquisadora e duas fisioterapeutas especializadas.

As manobras de DLM utilizadas foram: (a) evacuação, realizada sobre cadeias ganglionares em região axilar contralateral e região inguinal homolateral e

(b) reabsorção, realizada através de manobras suaves primeiramente na direção das anastomoses áxilo-axilares e áxilo-inguinais e, posteriormente, sobre o membro homolateral à cirurgia. Essas manobras visam ao deslocamento da linfa do MS em direção às regiões previamente evacuadas pela manobra ganglionar (52) (Anexo 2).

3.3. Variáveis de controle

Foram definidas como variáveis de controle: tipo de cirurgia, sendo consideradas a mastectomia radical tipo Pattey, Madden ou Halsted; o número de linfonodos dissecados; o número de linfonodos comprometidos; realização de quimioterapia neoadjuvante; lado operado e lado dominante; e antecedentes musculoesqueléticos – relato de alterações ósseas, articulares, tendinosas ou musculares na articulação do ombro anterior à cirurgia, categorizada em: fraturas, luxações, bursite, tendinite, dor articular sem causa conhecida e ausência de antecedentes.

3.4. Tamanho da amostra e Análise dos dados

Os escassos estudos referentes à análise da influência dos exercícios ou DLM na função linfática avaliada pela linfocintilografia de MMSS de mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama seguem formas de mensuração heterogêneas. Desta forma, o tamanho da amostra foi estimado para um ensaio clínico controlado pareado (53), com uma relação do número de controles para o número de casos de 1:1, capaz de detectar uma razão de chances de 3,0, com prevalência de adequada função linfática entre os controles (grupo de exercício) de 52%, poder do teste de 80% e nível de significância de 5%.

Os dados foram avaliados descritivamente através do cálculo de frequências absolutas (n) e relativas (%), média, mediana e desvio-padrão. A homogeneidade dos grupos foi analisada através dos testes Qui-quadrado, exato de Fisher e Mann-Whitney. Para comparação dos achados linfocintilográficos pré e pós-operatórios entre os grupos utilizaram-se os testes de Simetria e McNemar, e análise multivariada por regressão logística com critério de seleção por *stepwise*. Para a comparação da evolução da ADM e perimetria entre os grupos foram utilizados os testes ANOVA para medidas repetidas e Wilcoxon. O nível de significância assumido foi de 5%. O software utilizado para análise foi o SAS, versão 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2002-2003).

3.5. Aspectos éticos

As participantes foram orientadas a contatar a Seção de Fisioterapia para agendamento de consulta caso apresentassem dor, desconforto e sensação de peso em MS, durante e após o seguimento.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (no 1009/2009) e inscrito no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos, sob número REQ: 906. Todas as mulheres incluídas no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3).

4. Publicações

Artigo 1 – **Drenagem linfática manual vs exercícios ativos no pós-operatório precoce de câncer de mama**

Manual lymphatic drainage vs active exercise in the early postoperative period of breast cancer

Artigo 2 – **Efeito dos exercícios ativos e da drenagem linfática manual nas compensações linfáticas no pós-operatório de câncer de mama**

Effect of active exercise and manual lymphatic drainage on lymphatic compensations following breast cancer surgery

4.1. Artigo 1

BREA: Acknowledgement of Receipt Ocultar detalhes

DE: Breast Cancer Research and Treatment (BREA) Segunda-feira, 12 de Novembro de 2012 5:03

PARA: mariana.mala.freire.oliveira

Dear Mariana:

Thank you for submitting your manuscript, "MANUAL LYMPHATIC DRAINAGE vs ACTIVE EXERCISE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD OF BREAST CANCER", to Breast Cancer Research and Treatment.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://brea.edmgr.com/>

Your username is:

Your password is:

With kind regards,

The Editorial Office
Breast Cancer Research and Treatment

MANUAL LYMPHATIC DRAINAGE vs ACTIVE EXERCISE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD OF BREAST CANCER

Mariana Maia Freire de Oliveira¹, Laura Ferreira de Rezende², Maria Teresa Pace do Amaral³, Marcela Ponzio Pinto e Silva³, Sirlei Siani Morais⁴, Maria Salete Costa Gurgel⁵

1 - MD and Physical Therapist of the Physical Therapy Section-Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Women's Hospital-Integral Healthcare Center (CAISM)-*Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)*.

2- PhD, Professor of the Course in Physical Therapy-University Center of Associated Teaching Colleges (UNIFAE), São Paulo, SP

3 - PhD and Physical Therapist of the Physical Therapy Section of the Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Women's Hospital - Integral Healthcare Center (CAISM) - Unicamp.

4 – MD and Statistician of the Department de Tocoginecologia, Unicamp School of Medicine.

5 - PhD and Professor of the Department de Tocoginecologia, Unicamp School of Medicine.

Correspondence to:

Mariana Maia Freire de Oliveira

MD e Fisioterapeuta da Seção de Fisioterapia do CAISM / Unicamp

Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária

Campinas/SP, Brazil, Zip code: 13083-330

Seção de Fisioterapia- CAISM / Unicamp

e-mail: marimfo@yahoo.com.br

Fone: 55-19-3521-9428

SUMMARY

Introduction: Many women suffer from severe shoulder and upper limb (UL) complications after breast cancer surgery with axillary node dissection. Physical therapy acts in the prevention and/or minimization of these clinical complications. However, there is no established protocol for the early postoperative period after mastectomy. **Objective:** To compare the effect of active exercise and manual lymphatic drainage (MLD) on scarring complications, shoulder range of motion (ROM) and UL perimetry in women undergoing radical mastectomy for invasive breast cancer. **Methods:** A controlled non-randomized clinical trial was conducted, including 89 women undergoing breast cancer surgery with axillary lymph node dissection. Women were matched for staging, age and body mass index (BMI), with 46 women allocated to the exercise group and 43 in the MLD group, receiving two weekly sessions during one month. Assessments were performed in the preoperative period and 60 days after surgery, including inspection, palpation, goniometry and perimetry. **Results:** There was no significant difference between groups relative to individual and clinical surgical characteristics. The incidence of seroma, number of punctures performed, dehiscence and infection was similar in both groups. A comparison of shoulder (flexion and abduction) ROM and UL perimetry between groups, obtained in the preoperative and postoperative period, did not show any significant difference. **Conclusion:** The performance of active exercise or MLD did not demonstrate any difference in scarring complications, shoulder ROM and UL perimetry at 60 days after surgery, suggesting that exercise and/or MLD may be employed, according to the complaints or symptoms of each woman and physical therapist experience.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide^{1,2} and it is the main cause of death from cancer¹. Trauma due to surgery and/or radiotherapy used for breast cancer treatment, may lead to upper limb (UL) morbidity and functional limitations, including seroma, fibrous and lymphatic bands, pain, rigidity, lymphedema, deficit in muscle strength and range of motion (ROM) and decreased tolerance to activities³⁻⁵.

Impaired quality of life and UL dysfunction are reported by 73% of women treated for breast cancer⁶⁻⁸. In general, arm complications decrease within 3 months of surgery^{4,5}. However, these may become chronic and the extent of the problem is often underestimated⁸⁻⁹.

The increase in life expectancy of women treated for breast cancer¹⁰ and the chance of survival beyond 10 years is 77%¹¹. Therefore, improvement in rehabilitation techniques is fundamental for the prevention and treatment of postoperative physical complications, and promotion of an adequate quality of life^{3,8,10}.

Physical therapy is the first choice of treatment and it has proved to be efficient in shoulder dysfunctions⁹. Instructions and exercises are the approaches recommended to reduce the incidence of these complications^{5,12-18}. Attempts have been made to reduce the risk of lymphedema secondary to breast cancer by preoperative and postoperative counseling^{19,20} and early detection^{8,19,20}.

The effect of manual lymphatic drainage (MLD) used in the early postoperative period to prevent lymphedema has been questioned in recent publications^{8,21,22}, since this massage technique allows for the improvement in lymphatic circulation,

especially the subcutaneous circulation, stimulating primary lymphatic capillaries and lymphatic vessels, promoting the removal of interstitial fluid⁸. However, the effect of this technique on shoulder and scarring dysfunctions is unknown.

Therefore, this study aimed to compare the effect of a treatment program based on educational strategies associated with supervised active exercise, according to protocol or MLD in breast cancer surgical patients, concerning wound tissue complications (dehiscence, seroma and infection), shoulder ROM and UL perimetry.

METHODOLOGY

A controlled non-randomized clinical trial was conducted, including women diagnosed with unilateral breast cancer who had undergone mastectomy with axillary lymph node dissection at the Professor Dr. José Aristodemo Pinotti Women's Hospital – Integral Healthcare Center - CAISM/Unicamp between October 2006 and July 2011.

Excluded were women undergoing immediate breast reconstruction; those who before surgery presented: a difference in UL perimetry greater than two centimeters; motor deficit or infection in the UL ipsilateral to surgery; radiotherapy, in addition to those unable to comprehend the exercises proposed.

Eligible women were evaluated by the researcher responsible at the Physical Therapy Section of CAISM/Unicamp in the preoperative period and 60 days after surgery.

Sample size was estimated for a paired controlled clinical trial²³ due to the scarce number of studies on the analysis of the influence of MLD on physical complications in the early postoperative period after breast cancer treatment.

Case ratio was 1:1, which was the ratio between the number of controls and the number of available cases, detecting an odds ratio of 3.0. The prevalence of adequate lymphatic function was 52% between controls (exercise group), the power of the test was 95% and significance level was 5%.

Ninety-six (96) women were divided into two groups. These women were matched for clinical staging, age (± 10 years) and body mass index (BMI), according to categories: low weight ($< 18.5 \text{ Kg/m}^2$); normal weight (≥ 18.5 and $\leq 24.9 \text{ Kg/m}^2$); overweight (≥ 25 and $\leq 29.9 \text{ Kg/m}^2$) and obesity ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$). Forty-eight women were included in the active exercise group and 48 women in the MLD group.

Data were descriptively assessed by calculation of absolute (n) and relative (%) frequencies, mean and standard deviation. Group homogeneity was analyzed by the chi-square tests, Fisher's exact test and Mann-Whitney test. For a comparison of ROM and perimetry evolution between groups, the ANOVA tests for repeated measures and Wilcoxon tests were used. The level of significance adopted was 5% and the software used for analysis was SAS, version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2002-2003).

Two women from the exercise group and five from the MLD group discontinued the study due to absence from two consecutive treatment sessions and lack of available data for analysis.

Assessments

UL Perimetry – assessed by UL measurement, graded in centimeters (cm), measured with a flexible measuring tape (trade name: Hoachstmass). It was performed at 4 predetermined points: 7.5 cm above and below the elbow crease, at

the metacarpophalangean joint and at the ulnar styloid process. To record the natural difference between limbs, perimetry was assessed bilaterally before surgery.

For diagnosis of lymphedema, enlargement (difference) of two cm or more in arm circumference at any point compared with the contralateral limb are considered clinically significant²⁴.

Shoulder range of motion – ROM – was evaluated by shoulder goniometry, using a universal goniometer graded in degrees. Normal ROM was considered to be 180° for movements of flexion and abduction²⁵.

Flexion was observed in a woman placed in the supine position. The stationary arm of the goniometer was centered along the midaxillary line of the trunk, pointing towards the femoral greater trochanter. The moving arm of the goniometer was parallel to the longitudinal aspect of the humerus, pointing toward the lateral epicondyle. Goniometer axis was centered close to the acromium process. The patient was asked to perform an active movement, elevating the arm as far as possible, with the palm of the hand facing medially, parallel to the sagittal plane²⁵.

Abduction was observed in the woman placed in the lateral position. The stationary arm of the goniometer was centered over the axillary line posterior to the trunk. The moving arm of the goniometer was centered over the posterior surface of the arm, facing the dorsal region of the hand. The woman was asked to perform an active movement, elevating the arm laterally to the trunk as far as possible, with the palm of the hand facing medially²⁵.

Inspection and palpation of surgical wound – Wound inspection was performed at each session to identify signs of dehiscence or scarring due to infection. Wound dehiscence was defined as the separation of the surgical wound

edges. Surgical site infection was defined as the presence of transudate, swelling, redness and hyperthermia. In addition, the patient was asked about the use of antibiotic therapy. The formation of seroma was evaluated by palpation and the patient was inquired about the performance of needle aspiration after drain removal.

Interventions

Educational strategy (both groups) – On the first postoperative day, all women are provided with information leaflets about proper care for the operated limb (to prevent trauma or lesion, infection, avoid activities that involve load and/or repetition) and daily active exercises to do at home. Furthermore, during the first month after surgery, patients attended lectures delivered by the multidisciplinary team of psychologists, nurses, social service workers and dietitians, composing the Rehabilitation Program for women undergoing breast cancer surgery.

Exercise – Forty-eight (48) hours after surgery, 5 to 20 women allocated to the exercise group began 40-minute sessions, twice a week, for a period of 30 days. Nineteen (19) exercises were performed per session: stretching of the scalene muscles, trapezius muscles, levator scapulae muscles, pectoralis major and minor muscles, rotator cuff muscles of the shoulder^{26,27}, active assisted exercise and free active exercise for shoulder flexion, abduction, adduction, internal and external rotation of the UL alone or combined, followed by stretching of the deltoid, latissimus dorsi, rhomboids and pectoralis muscles, and relaxation according to treatment protocol of the service^{4,26,27}. Exercises were done under supervision of the physical therapy team at CAISM/UNICAMP, according to a preestablished routine.

Manual Lymphatic Drainage – MLD – Forty-eight (48 hours) after surgery, women allocated to this group began 40-minute MLD sessions, twice a week, also for a period of 30 days. Sessions were individually applied by the researcher as well as two specially trained and experienced physical therapists.

The MLD maneuvers used were: (a) ganglion evacuation in the axillary region ipsilateral to surgery, and (b) reabsorption, performed by gentle pressure and slow rhythmic movements, initially in the direction of axillary-axillary and axillary-inguinal anastomoses, and later in the limb ipsilateral to surgery. Strokes started in the proximal regions of the upper limb and progressed to the more distal regions, with a distal to proximal direction²⁸.

Ethical Aspects

Participants were counseled to contact the Physical Therapy Section to schedule consultation in case of pain, discomfort and feeling of heaviness in the UL, during and after follow-up therapy.

The study was approved by the Research Committee of the Department of Obstetrics and Gynecology and the Research Ethics Committee of the Unicamp School of Medicine (number 1009/2009), enrolled in the Brazilian Registry of Clinical Trials, under number REQ: 906. All women included in the study signed a free informed consent term.

RESULTS

Mean age of the exercise group was 56.7 ± 15.1 years and 55.6 ± 11.9 years in the MLD group. Mean BMI was 29.1 ± 5.6 Kg/m² in the exercise group

and 28 ± 5.1 Kg/m² in the MLD group. Normal BMI was present in 27% of women and 41.6% were classified as obese.

There was no significant difference between groups concerning clinical characteristics and treatment (Table 1). Regarding surgical approach and adjuvant treatment, the mean number of dissected lymph nodes was significantly higher in the exercise group and the mean number of neoadjuvant chemotherapy cycles was higher in the MLD group (Table 2).

The duration of drain positioning and number of affected lymph nodes was comparable between the exercise and MLD groups (Table 2).

The incidence of wound healing complications, e.g. seroma, number of needle aspirations performed, dehiscence and infection were also similar between groups (Table 3).

There was no significant difference between groups concerning shoulder ROM (flexion and abduction), when preoperative and postoperative were compared (Figure 1). The same was observed for a comparison of UL perimetry in different reference points (Table 4).

DISCUSSION

In our study, there was no significant difference in wound healing complications, shoulder ROM and UL perimetry between women who performed active exercise or received MLD in the early postoperative period of breast cancer.

Studies on physical rehabilitation in the postoperative period after breast cancer surgery were usually based on exercise and mainly focused on shoulder mobility^{4,18}. Early intervention was not considered to increase complication rates

such as infections, scarring disorders³ or lymphedema^{18,29}. Physical therapy has an important role in the prevention, early detection and treatment^{18,30} and is adopted as a routine method in referral services^{3,4}.

UL disuse after breast cancer surgery, leads to muscle atrophy, compromising muscle tissue functionality and increasing the risk of lymphedema³¹. Although the exercises and professionals responsible for supervision vary between studies, groups receiving this intervention exhibit significant improvement in shoulder mobility with no influence on the incidence of lymphedema, suggesting that exercises may be safely proposed in the postoperative period of breast cancer³⁰. However, whether the practice of early exercise will lead to repercussions on the formation of new vessels is still open to question³².

The literature suggests that active exercise stimulates musculoskeletal contractions, a major pumping mechanism for lymphatic and venous drainage³³; results in the creation of new pathways for lymphatic drainage for supraclavicular lymph nodes on the affected side³⁴; "redefines" the lymph vessel unit of the sympathetic nervous system for stimulating lymphatic vessel contraction³³; increases capillary density in the muscle bed³⁵ and stimulates adaptation of the lymphatic system, through lymphangiogenesis adjacent to damaged axillary lymphatics³⁶. Lymphoscintigraphy exam detected that during the performance of UL active exercises, women without lymphedema after breast cancer treatment had an increased radiopharmaceutical absorption³⁶. Mechanisms that assist in the formation and lymphatic propulsion³⁴ may help reduce stress on damaged lymph vessels due to axillary dissection and radiotherapy³⁶, contributing to the prevention of lymphedema in the long term³³.

MLD is a massage technique that is widely used in physical therapy. It can be indicated in the postoperative period of breast cancer, since it increases lymphatic flow without increasing capillary filtration³⁷. Its physiologic effects include: increased contraction of lymphangions³⁸, increased protein absorption by lymphatic capillaries³⁶, decreased microlymphatic hypertension³⁹ and improved collateral lymphatic drainage between lymphatic regions of the skin^{40,41}, without increasing the risk of metastases²². In addition, MLD redirects lymph fluid away from swollen lymphatic vessels towards healthy lymphatic vessels, stimulating an alternative drainage pathway²². Lymphoscintigraphy enabled us to observe that MLD promoted a higher radiopharmaceutical absorption in the lymph nodes visualized before MLD and visualize other lymph nodes that were not evident⁴¹.

A randomized study of 12 women undergoing MLD sessions and 10 controls, analyzed the effect of MLD on the postoperative period of breast cancer by lymphoscintigraphy. The study demonstrated a significant difference in radiopharmaceutical progression immediately after the performance of MLD. The authors suggest that this measure may be indicated as prevention against lymphedema²².

Recent publications concerning MLD effect on the incidence of lymphedema with a longer follow-up time (one to two years) found divergent results. A study including 116 women showed that those undergoing MLD and upper limb exercises in the postoperative period had a lower risk of developing lymphedema two years after surgery, than those receiving only educational strategies for prevention (7 and 25%, respectively)⁸. Another controlled clinical trial including 160 women compared the effect of 40 MLD sessions associated with exercises versus

exercises alone and showed that the cumulative incidence of lymphedema and time for development were comparable between groups during treatment, immediately after, and 3, 6 and 12 months following treatment. Thus, those authors considered that the addition of MLD to the exercise protocol did not have any effect on reducing the incidence of lymphedema in the short term²¹.

The current intervention study begun in 2009 compared the effect of sole use of MLD with an active exercise protocol on postoperative complications. This study demonstrated that there was no difference in preoperative and postoperative perimetry between groups. In addition, none of the cases had lymphedema during the follow-up period. On the other hand, although there was no statistical significance, MLD led to a greater ROM deficit, compared to the active exercise group. Contrary to initial expectations, MLD was not associated with and increased risk of infection, seroma or dehiscence.

Some studies suggest that early stimulation of lymphatic drainage is required^{8,21,22}, since inflammation secondary to surgical aggression makes lymphatic drainage difficult. This promotes increased limb volume and protein stagnation, increasing the risks of complications. Self-MLD is an easy technique that patients can learn from rehabilitation professionals²².

It appears safe to instruct women to perform progressive exercises after breast cancer surgery with axillary dissection. However, a comparison of different modalities related to activities of daily living, stretching, resistive exercises and weight bearing training programs, should be better evaluated in randomized controlled studies so that healthcare professionals can transmit more specific counseling to patients⁴².

Perimetry performed in the preoperative and postoperative periods could determine the natural circumferential difference between limbs. On postoperative assessment, a difference between UL perimetry bilaterally to correct for weight gain was observed. Patients were matched for age, BMI and staging to reduce potential biases related to risk factors for lymphedema in the beginning of the study.

Considering that the development of lymphedema after surgery reaches its peak at 18 months on average, longer follow-up periods are necessary to understand the mid- and long-term effects of exercises and MLD on shoulder mobility and lymphedema in women undergoing breast cancer surgery with axillary dissection.

Conclusion

MLD performed in the postoperative period of breast cancer was not associated with an increased risk of scarring complications. Active exercises or MLD did not show any difference in Shoulder ROM and UL perimetry 60 days after surgery, suggesting that exercises and/or MLD may be employed according to complaints or symptoms of each woman and profile of the service managing these patients.

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:69–90.
2. Curado, MP. Breast Cancer in the world: incidence and mortality. *Salud Publica Mex* 2011;53:372-384.
3. Rezende LF, Beletti PO, Franco RL, SS Moraes, Gurgel MSC. Exercícios livres versus direcionados nas complicações pós-operatórias de câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(1): 37-42.
4. Pinto e Silva, MP et al. Movimento do ombro após cirurgia por carcinoma invasor da mama: estudo randomizado prospectivo controlado de exercícios livres versus limitados a 90º no pós-operatório. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2004; 26(2):125-130.
5. Springer BA, Levy E, McGarvey C, Pfalzer LA, Stout NL, Gerber LH, Soballe PW, Danoff J. Pre-operative Assessment Enables Early Diagnosis and Recovery of Shoulder Function in Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 February ; 120(1): 135–147. doi:10.1007/s10549-009-0710-9.
6. Cheville A, Tchou J. Barriers to rehabilitation following surgery for primary breast cancer. *J Surg Oncol* 2007;95:409-18.
7. Batiston A, Santiago S. Fisioterapia e complicações físico-funcionais após tratamento cirúrgico do câncer de mama. *Fisioterapia e Pesquisa* 2005;12:30-4.
8. Lacomba MT, Sanches MJY, Goni AZ, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ.* 2010; 340:396.

9. Beurskens CHG, van Uden CJT, Strobbe LJA, Oostendorp RAB, Wobbes T. The efficacy of physiotherapy upon shoulder function following axillary dissection in breast cancer, a randomized controlled study. *BMC Cancer* 2007, 7:166. doi:10.1186/1471-2407-7-166.
10. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2005 Nov;41(17):2613-9. Epub 2005 Oct 13.
11. Soerjomataram I, Louwman W, Ribot J, Roukema J, Coebergh J. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:309-30.
12. McNeely ML, Campbell K, Ospina M et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database of Science Reviews* 2010:CD005211.
13. Gosselink R, Rouffaer L, Vanhelden P, et al. Recovery of upper extremity function after axillary dissection. *J Surg Oncol* 2003;83:204–211. [PubMed: 12884231]
14. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, et al. Pectoral stretching program for women undergoing radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:313–321. [PubMed: 17143593]
15. Demark-Wahnefried W, Pinto BM, Gritz ER. Promoting health and physical function among cancer survivors: potential for prevention and questions that remain. *J Clin Oncol* 2006;24:5125–5131. [PubMed: 17093274]
16. Kärki A, Simonen R, Mälkiä E, Selfe J: Efficacy of physical therapy methods and exercise after a breast cancer operation: a systematic review. *Crit Rev Phys Rehab Med* 2001, 13:159-190.

17. Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomized controlled study to minimise lymphoedema. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;75: 51–64.
18. Gomide LB, Matheus JP, Candido dos Reis FJ. Morbidity after breast cancer treatment and physiotherapeutic performance. *Int J Clin Pract.* 2007;61(6):972-82.
19. Bani H, Fasching P, Lux M, Rauh C, Willner M, Eder I, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: assessment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ Couns* 2007;66:311-8.
20. Ridner S. Pretreatment lymphedema education and identified educational resources in breast cancer patients. *Patient Educ Couns* 2006;61:72-9.
21. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijten S, Smeets A, Leunen K, Neven P, Van Kampen M. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d5326 doi: 10.1136/bmj.d5326
22. Sarri AJ, Moriguchi SM, Dias R et al. Physiotherapeutic stimulation: Early prevention of lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer treatment. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2010; 1: 147-152.
23. Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis.* New York, Oxford University Press, 1982.
24. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphatic Res Biol* 2005; 3: 208-217.
25. Marques AP. Ângulos articulares dos membros superiores. 1997, 1ª edic. S Paulo. In: Marques AP *Manual de goniometria*, pp 5-25. Editora Manole.

26. Rezende LF, Franco RL, de Rezende MF, Beletti PO, Morais SS, Gurgel MS.
Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance. *Tumori* 2006;92(1):55-61.
27. Oliveira MMF, Gurgel MSC, Miranda MS, Okubo MA, Feijó LFA, Souza GA.
Efficacy of shoulder exercises on locoregional complications in women undergoing radiotherapy for breast cancer: clinical trial. *Rev Bras Fisioter.* 2009; 13(2):136-143.
28. Marques AA, Pinto e Silva MP, Amaral MTP. *Tratado de Fisioterapia em Saúde da Mulher.* Editora Roca, S Paulo, 2011
29. Gashev AA, Zawieja DC. Physiology of human lymphatic contractility: a historical perspective. *Lymphology.* 2001;34:124-34.
30. Chan DN, Lui LY, So WK. Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review. *Adv Nurs.* 2010;66(9):1902-14.
31. Schmitz KH. Balancing lymphedema risk: exercise versus deconditioning for breast cancer survivors. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010;38(1):17-24.
32. Van Der Horst ChMAM, Kenter JAL, De Jong MT, Keeman JN. Shoulder function following early mobilization of the shoulder after mastectomy and axillary dissection. *Neth J Surg.* 1985;37(4):105-8.
33. Bicego D, Brown K, Ruddick M, et al. Exercise for women with or at risk for breast cancer-related lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86:1398 –1405.
34. Lane K, Worsley D, Mckenzie D. Exercise and the Lymphatic System - Implications for breast-cancer survivors. *Sport Med.* 2005; 35(6):461-471.

35. Schmitz KH, Troxel AB, Cheville A, Grant LL, Bryan CJ, Gross CR, Lytle LA, Ahmed RL. Physical activity and lymphedema (the PAL trial): Assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. *Contemp Clin Trials*. 2009;30(3):233-45.
36. Lane KN, Dolan LB, Worsley D, McKenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *J Appl Physiol*. 2007;103:917-925.
37. Hutzschenreuter P., Brümmer H. & Ebberfeld K. Experimental and clinical studies of the mechanisms of effect of manual lymph drainage therapy. *Z Lymphology*. 1989; 13:62–64.
38. Leduc O, Bourgeois A. Bandagens: scintigraphic demonstration of its efficacy on colloidal protein reabsorption during muscle activity. *International Congress of Lymphology*. 1989: 421-3.
39. Williams AF, Vadgama A., Franks PJ & Mortimer PS A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer related lymphoedema. *Eur J Cancer Care*. 2002; 11, 254–261.
40. Ferrandez JC, Laroche JP, Serin D, Felix-Faure C, Vinot JM. Aspects lymphoscintigraphiques des effets du drainage lymphatique manuel. *J Mal Vasc*. 1996, 21(5):283-9.
41. Cheifetz O, Haley L. Breast Cancer Action. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. *Can Fam Physician*. 2010;56(12):1277-84.
42. Cavanaugh KM. Effects of Early Exercise on the Development of Lymphedema in Patients With Breast Cancer Treated With Axillary Lymph Node Dissection. *J Oncol Pract*, 2011; 7(2): 89-93

Table 1 – Clinical characteristics and treatment according to study group study

	Group				p-value
	Exercise		MLD		
	n	%	n	%	
Surgery					0.1222*
Patey MRM	27	58.7	17	39.5	
Madden MRM	19	41.3	25	58.1	
Halsted RM	0	0.0	1	2.3	
Operated breast					0.4818
Right	28	60.9	23	53.5	
Left	18	39.1	20	46.5	
Dominant limb					1.0000*
Right	42	91.3	40	93.0	
Left	4	8.7	3	7.0	
Clinical staging					0.0596*
I	1	2.2	0	0.0	
II	16	34.8	8	18.6	
III/IV	29	63.0	35	81.4	
Surgical staging					0.1056*
I	1	2.2	0	0.0	
II	17	37.0	9	20.9	
III/IV	28	60.9	34	79	
Level of dissected lymph nodes					1.0000*
1	1	2.2	0	0.0	
2 or 3	45	97.8	43	100.0	
Neoadjuvant Chemo					0.0615
Yes	22	47.8	29	67.4	
No	24	52.2	14	32.6	
Shoulder History					0.7239*
Fracture	1	2.2	2	4.7	
Luxation	1	2.2	0	0.0	
Bursitis	3	6.5	4	9.3	
Tendinitis	4	8.7	7	16.3	
Pain of unknown cause	5	10.9	5	11.6	
Absent	32	69.6	25	58.1	

Chi-square test / *Fisher's exact test

MRM: Modified Radical Mastectomy; RM: Radical Mastectomy; Chemo – Chemotherapy

Table 2 – Surgical and neoadjuvant characteristics according to study group

	Exercise (N = 46)		MLD (N = 43)		p-value
	n	Mean ± SD	n	Mean± SD	
Number of dissected lymph nodes	45	19.51±7.5	43	15.74±6.3	0.0267
Number of compromised lymph nodes	45	3.71±5.7	43	4.51±6.1	0.4353
Number of punctures	40	0.6±1.15	42	0.69±1.07	0.3643
Duration of drain positioning (days)	38	11.87±4.2	43	12±2.7	0.8748
Cycles of neoadjuvant chemo	46	2.37±3.0	43	3.72±3.0	0.0295

Mann-Whitney test

Table 3 – Scarring complications, according to study group

	Group				p-value
	Exercise		MLD		
	n	%	n	%	
Seroma					0.3463
Not referred	5		0		
Yes	14	34.1	19	44.2	
No	27	65.9	24	55.8	
Puncture					0.2169
Not referred	5		0		
Yes	11	26.8	17	39.5	
No	30	73.2	26	60.5	
Dehiscence					1.0000*
Not referred	6		0		
Yes	5	12.5	5	11.6	
No	35	87.5	38	88.4	
Infection					0.6015
Not referred	7		0		
Yes	12	30.8	11	25.6	
No	27	69.2	32	74.4	

Chi-square test

Table 4 – Mean and standard deviation of upper limb perimetry ipsilateral to surgery, in the preoperative and postoperative period, according to group

PERIMETRY (cm)	Exercise (N = 46)		MLD (N = 43)		p-value
	n	Mean ± SD	n	Mean± SD	
Hand					0.7676
Pre	36	19.8±1.17	43	19.66±1.27	
Post	36	19.41±2.14	43	19.37±1.14	
Wrist					0.8444*
Pre	36	16.99±1.52	43	16.63±1.17	
Post	36	16.83±1.66	43	16.57±1.27	
Forearm					0.1737
Pre	34	25.43±2.41	43	24.68±	
Post	34	25.51±2.94	43	24.59±	
Arm					0.5807
Pre	34	29.43±3.6	43	28.96±4.47	
Post	34	29.57±3.74	43	29±4.53	

ANOVA for repeated measures/ *Mann-Whitney test between group and paired Wilcoxon test between values (percentage change). Pre – preoperative, Post - postoperative

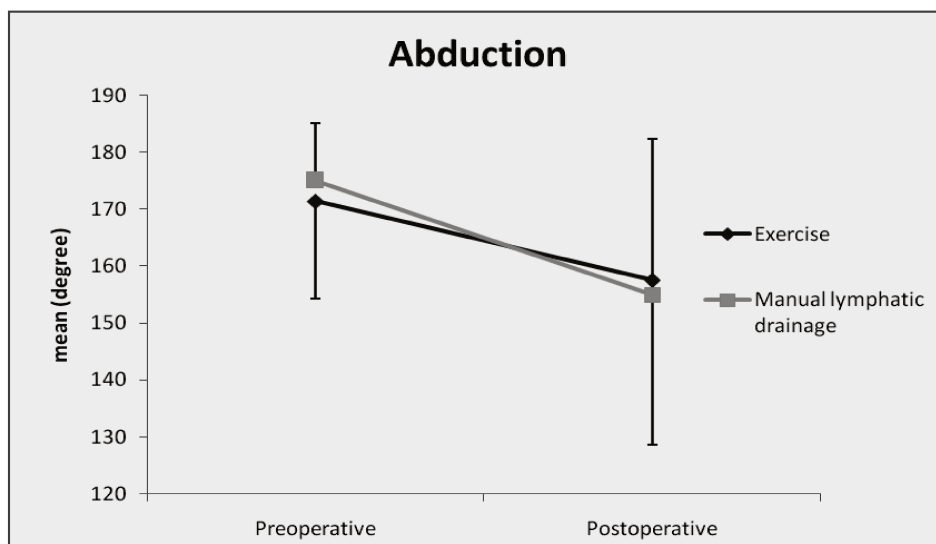
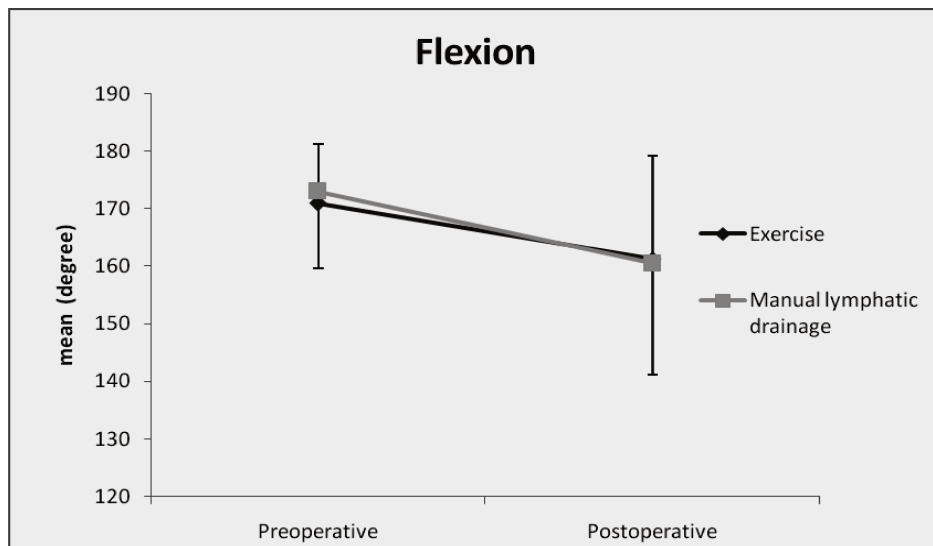


Figure 1 – Mean and standard deviation of flexion and abduction ROM of the shoulder ipsilateral to surgery in the preoperative and postoperative period.

4.2. Artigo 2

Gynecologic Oncology: Submission Confirmation

Sábado, 10 de Novembro de 2012 23:52

Ocultar detalhes

DE: Gynecologic Oncology +

PARA: marlino@yahoo.com.br

Title: EFFECT OF ACTIVE EXERCISE AND MANUAL LYMPHATIC DRAINAGE ON LYMPHATIC COMPENSATIONS FOLLOWING BREAST CANCER SURGERY
Corresponding Author: Mrs mariana maia freire oliveira
Authors: Maria Teresa P do Amaral, PhD; Bárbara J Amorim, PhD; Celso D Ramos, PhD; José Geraldo Almeida Filho, Doctor; Laura F Rezende, PhD; Maria Salete C Gurgel, PhD.

Dear Mrs oliveira,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in Gynecologic Oncology.

Your manuscript will undergo a quick screening process to ensure that it meets all submission requirements. Please note that if your manuscript does not meet all submission requirements, it will be returned to you without being seen by an editor or reviewers.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Elsevier Editorial System for Gynecologic Oncology as an author:
<http://ees.elsevier.com/wgyno/>

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Thank you for submitting your manuscript to Gynecologic Oncology. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,

Editorial Office
Gynecologic Oncology
Elsevier
525 B Street, Suite 1800
San Diego, CA 92101-4496
USA
Fax: +1 (619) 699-6700
E-mail: gyn@elsevier.com

EFFECT OF ACTIVE EXERCISE AND MANUAL LYMPHATIC DRAINAGE ON LYMPHATIC COMPENSATIONS FOLLOWING BREAST CANCER SURGERY

Mariana Maia Freire de Oliveira¹, Maria Teresa Pace do Amaral², Bárbara Juarez Amorim³, Celso Darío Ramos³, José Geraldo Almeida Filho⁴, Laura Ferreira de Rezende⁴, Maria Salete Costa Gurgel⁵

1– MD and Physical Therapist in the Physical Therapy Sector-Women’s Integrated Healthcare Center (CAISM)/(Unicamp).

2– PhD and Physical Therapist in the Physical Therapy Sector-CAISM/ Unicamp.

3- MD, PhD, Nuclear Medicine and Radiology Department-UNICAMP School of Medicine, Campinas, SP.

4- PhD, Professor of Physical Therapy-University Center of Associated Teaching Colleges (UNIFAE), São Paulo, SP.

5– MD, PhD and Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology- Unicamp School of Medicine.

Correspondence to:

Mariana Maia Freire de Oliveira

MD e Fisioterapeuta do Setor de Fisioterapia do CAISM / Unicamp

Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária

Campinas/SP, Brazil – CEP: 13083-330

Setor de Fisioterapia - CAISM / Unicamp

e-mail: marimfo@yahoo.com.br

Phone: 55-19-3521-9428

Abstract

Objective: To evaluate the effect of active exercise and manual lymphatic drainage (MLD) on lymphatic compensations of the upper limb (UL) following breast cancer surgery. **Subjects and methods:** A non-randomized controlled clinical trial was conducted, including 89 women undergoing radical breast cancer surgery, matched for staging, age and body mass index. In the postoperative period, 46 women did active exercises for the UL and 43 received MLD, during one month. Perimetry and lymphoscintigraphy of the UL were performed preoperatively and 60 days postoperatively. **Results:** There was no significant difference between groups regarding incidence of wound healing complications. After surgery, 34.8% of the exercise group and 48.8% of the MLD group had a worse rate of radiopharmaceutical uptake, while 19.6% of the exercise group and 18.6% of the MLD group showed an improved rate. Concerning intensity of uptake, 43.5% of the exercise group and 55.8% of the MLD group showed worsening and 13.0% of the exercise group and 14% of the MLD group, showed some improvement. UL perimetry, the presence of dermal backflow, liver absorption and collateral circulation were similar between groups in both time points evaluated. The exercise group had a significant increase in postoperative liver absorption. **Conclusion:** Postoperative lymphatic compensations were similar between groups, suggesting that active exercise and/or MLD may be employed according to patient complaints or symptoms.

Introduction

Advances in early diagnosis and treatment of breast cancer in the last decades have resulted in an increased survival rate^{1,2} (17.5 years)¹, which may be accompanied by significant morbidity¹. Thus, more attention has been devoted to the physical complications related to breast cancer treatment¹. Furthermore, improvements in preventive and rehabilitation techniques need to be carried out to provide an adequate physical and mental quality of life³.

Lymphedema secondary to breast cancer treatment is one of the most common physical complications causing substantial functional and psychological disturbance^{3,4}. It results from failure in lymphovenous communication that affects adequate lymphatic flow and may occur with minimal or no damage to the axillary lymph nodes^{6,7}. The incidence of lymphedema ranges from 24 to 49%⁵ and it occurs more commonly during the first 18 months following surgery. However, it may develop in the immediately postoperative period or years after treatment^{5,8}. Among risk factors for its development are axillary node dissection and axillary radiation therapy^{9,10}, level of dissected lymph nodes, number of compromised lymph nodes^{11,12} and surgical extension^{4,13,14}. Increased age¹¹⁻¹³, obesity, weight gain¹³ and infection are some factors related to the patient^{4,13,14}.

The benefits of exercise in shoulder rehabilitation after breast cancer surgery are extensively described in the literature¹⁵⁻¹⁹, and this approach has been adopted as the protocol in referral services¹⁵⁻²⁰. However, repercussions of early exercise on the formation of collateral lymphatic vessels and lymphatic flow to promote the prevention of lymphedema are not fully known²¹. Although manual

lymphatic drainage (MLD) is widely used in women with lymphedema²², its preventative effect has been assessed in few randomized controlled studies^{23,24}.

Research studies on the assessment and treatment of lymphedema have significant methodological variability. Furthermore, tests commonly used to evaluate lymphedema (perimetry and volumetry) do not give information about changes in the physiology of the lymphatic system²⁵, making a comparison between the incidence and results related to prevention and treatment more difficult.

As a result, the impact of physical rehabilitation following breast carcinoma surgery on potential short-term and long-term lymphatic compensations and physical complications has not been fully established.

Lymphoscintigraphy is the main diagnostic method of imaging the peripheral lymphatic system^{11,21}, since it indicates and quantifies morphologic and functional characteristics of lymphatic drainage^{26,27}. It has a specificity of 100% and a sensitivity between 92 and 97%^{28,29}. When performed before and after axillary dissection, it may provide some important information²¹, such as alterations in lymphatic drainage pattern and signs of lymphovenous anastomoses, which may be seen as early as 60 days after surgery³⁰.

Thus, the aim of this study was to evaluate the effect of active exercise and MLD on physical complications and lymphatic compensations following breast cancer surgery, using upper limb (UL) lymphoscintigraphy.

Methodology

A non-randomized controlled clinical trial was conducted, including women undergoing radical mastectomy due to invasive breast carcinoma in the Prof. Dr.

José Aristodemo Pinotti Women's Hospital – Women's Integrated Healthcare Center (CAISM/Unicamp). Women undergoing immediate breast reconstruction were excluded. Also excluded were patients who before surgery had a difference in UL perimetry greater than two centimeters; motor deficit or infection in the UL ipsilateral to surgery; had undergone radiation therapy, and those unable to comprehend the exercises proposed.

Women who met the inclusion criteria were invited to participate in the study. Those who agreed to participate underwent evaluation at the Physical Therapy Outpatient Clinic. Personal and clinical data were collected, UL perimetry was obtained and preoperative lymphoscintigraphy was scheduled.

Patients were matched for clinical staging, age (± 10 years) and body mass index (BMI) according to categories: low body weight ($< 18.5 \text{ Kg/m}^2$); normal body weight (≥ 18.5 and $\leq 24.9 \text{ Kg/m}^2$); overweight (≥ 25 and $\leq 29.9 \text{ Kg/m}^2$) and obesity ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$) and allocated to either the active exercise or the MLD group.

From October 2006 to June 2011, 89 women were included in the study, with 46 in the group practicing active exercise for the UL and 43 in the MLD group. All were assessed in the preoperative period and 60 days after surgery. Two women assigned the exercise group and five to the MLD group were discontinued from the study between the first and second lymphoscintigraphy. Two had missed more than two consecutive sessions and five had not done the second exam. For this reason, their data were not considered in the final analysis.

Tests and exams

UL Perimetry – assessed by UL measurement, graded in centimeters (cm), measured with a flexible measuring tape (trade name: Hoachstmass). It was performed at 4 predetermined points: 7.5 cm above and below the elbow crease, at the metacarpophalangean joint and at the ulnar styloid process. To record the natural difference between limbs, perimetry was assessed bilaterally before surgery.

For diagnosis of lymphedema, enlargement (difference) of two cm or more in arm circumference at any point compared with the contralateral limb are considered clinically significant²⁴.

Lymphoscintigraphy –The procedure was performed in the Nuclear Medicine Sector of the Clinics Hospital (Unicamp) in a mean period of 9.25 (\pm 6.20) days before surgery, and a mean period of 68 days after surgery. Intradermal injection of Tc-99m-dextran was administered in the dorsum of the hand between 10 minutes and 1 and 2 hours prior to imaging in a scintillation camera (Elsint APEX SP6) equipped with a low-energy and medium resolution collimator. The radiopharmaceutical dose injected was 1 mCi (37MBq) in each UL which remained immobilized along the trunk of the patient with flexion of the elbows during examination.

Interpretation of lymphoscintigraphy – The exams were analyzed by two experienced nuclear physicians. In case of doubt or discrepancies, the aid of a third evaluator was solicited. Interpretation of lymphoscintigraphic findings of the UL in breast cancer patients was proposed by a study previously conducted at CAISM/Unicamp³⁰. Analysis of the rate of axillary lymph node visualization (and intensity of lymphatic uptake, before and after surgery) was performed and classified according to the table below³⁰.

Rate		Intensity	
I	Lymph nodes visualized at 10 minutes	A	Pronounced
II	Lymph nodes visualized after one hour	B	Moderate
III	Lymph nodes visualized after two hours	C	Discrete
IV	Lymph nodes not visualized	D	Absent

The figure 1 shows different classifications of lymphoscintigraphy study.

The presence or absence of radiopharmaceutical absorption by the liver, collateral circulation and dermal backflow were also observed. Liver absorption was classified as present when radiopharmaceutical uptake by the liver was visualized in any of the images obtained. Collateral circulation was considered present when there was drainage of radioactive tracer by a lateral lymphatic vessel or uptake in epitrochlear lymph nodes. Dermal backflow was considered present when there was dermal dispersion of the radiopharmaceutical (Figure 2).

Interventions

Guidelines – On the first day postoperatively, all women received a booklet, containing information on limb care and daily exercises to do at home. These women were advised to maintain free activity with the affected limb in their daily activities. In addition, these women attended lectures given by the multidisciplinary team of psychologists, nurses, social service workers and dietitians that composes the Rehabilitation Program for breast cancer surgical patients.

Exercises – Forty-eight hours after surgery, women allocated to the exercise group began group sessions (5 to 20 women) lasting 40 minutes, twice a week, for a period of 30 days. At each session, these women performed 19 exercises

combining movements of UL flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation, alone or combined, and relaxation according to the protocol of the healthcare service¹⁸⁻²⁰. Exercises were supervised by the Physical Therapy team of CAISM/Unicamp.

Manual lymphatic drainage – Forty-eight hours after surgery, women allocated in this group, began MLD sessions lasting 40 minutes, twice a week, for a period of 30 days, in the Physical Therapy Outpatient Clinic of CAISM/Unicamp. MLD sessions were performed individually by the researcher and two specialized physical therapists.

MLD technique involved: (a) evacuation of lymph nodes in the contralateral axillary region and ipsilateral inguinal region and (b) reabsorption of edema, performed by gentle massage strokes first towards the axillo-axillary and axillo-inguinal anastomoses, and subsequently on the limb ipsilateral to surgery. These strokes aim to dislocate lymph from the UL towards regions previously evacuated by lymph node massage³².

Sample Size and Data Analysis

The few studies focused on analysis of the influence of exercise or MLD on lymphatic function assessed by UL lymphoscintigraphy in women undergoing breast cancer surgery have heterogenous measuring methods. Sample size was estimated for a paired controlled clinical trial³³, with a case-control ratio of 1:1, capable of detecting an odds ratio of 3.0. The prevalence of adequate lymphatic function between controls (exercise group) was 52%. The power of test was 80% and significance level was 5%.

The study was approved by the Research Ethics Committee, according to the Declaration of Helsinki. It was enrolled in the Brazilian Registry of Clinical Trials (REQ: 906). All patients were informed and signed a free written consent term.

Data were descriptively evaluated by calculation of the absolute (n) and relative (%) frequencies, mean, median and standard deviation. Group homogeneity was analyzed by the chi-square test, Fisher's exact test and Mann-Whiney test. For comparisons between preoperative and postoperative lymphoscintigraphic findings between groups, McNemar's test for symmetry and stepwise multiple regression analysis were used. The level of significance adopted was 5%. The software used for analysis was SAS, version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2002-2003).

RESULTS

Mean age of the patients was 56.16 (± 15.1) years for the exercise group and 55.6 (± 11.9) years for the MLD group and mean BMI was 29.1 (± 5.6) and 28(± 5.1) Kg/m², respectively. Stages III and IV were the most prevalent (71.9%).

Characteristics related to disease (clinical and surgical staging, number of lymph nodes affected) and surgical treatment (surgery on the dominant side, type of surgery and time for drain positioning) were comparable between groups (Table 1). In the exercise group, the mean number of dissected lymph nodes was higher than in the MLD group ($p=0.026$).

There was no significant difference between groups regarding wound healing complications such as dehiscence, infection and seroma. No significant difference in UL perimetry was observed between groups, when preoperative and postoperative assessments were compared at the four time points determined.

Postoperative lymphoscintigraphy showed that studied women had a significantly worse intensity of radiotracer uptake ($p=0.004$) and lower rate of radiopharmaceutical uptake, although the latter had no statistical significance ($p=0.07$). No significant differences in dermal backflow ($p=0.4142$) and collateral circulation ($p=0.2008$) were observed. However, there was a significant increase in liver absorption ($p= 0.009$).

Similar results between groups were observed, when comparing intensity of absorption and rate of radiopharmaceutical uptake in the preoperative and postoperative periods (Table 2).

On postoperative lymphoscintigraphy, the active exercise group showed a reduced percentage in intensity of normal radiopharmaceutical uptake (pronounced or moderate) and a resultant increase in the percentage of compromised lymphatic uptake (discrete or absent intensity). Rate of radiopharmaceutical uptake showed a similar behavior: a smaller number of women had normal lymphatic flow (10 min and 1 hour) and a higher number had sluggish flow or obstruction (2 hours and absent). The differences encountered showed no statistical significance. For the MLD group, the results were a significant decrease in the percentage of women who had normal uptake intensity and increase in the percentage of women who had compromised lymphatic absorption ($p=0.014$); a decrease in the number of women with normal lymph flow velocity and increase in the number of those with sluggish flow or obstruction, without any statistical significance (Table 3).

Regarding lymphatic compensations in the postoperative exam, a significant increase was observed in the presence of liver absorption ($p=0.0003$) in the exercise group. The same was not observed in the MLD group ($p=0.25$).

Both groups had increased compensations in the presence of collateral circulation, although without statistical significance (Exercises - $p=0.095$; MLD - $p=0.7815$). There was no significant alteration in dermal backflow.

On multivariate analysis, no relationship was found between postoperative lymphoscintigraphy of the UL ipsilateral to surgery and the physical therapy intervention adopted (exercises or MLD), age, body mass index, type of surgery, staging, number of lymph nodes dissected, number of compromised lymph nodes, neoadjuvant chemotherapy cycles or wound healing complications (seroma, dehiscence and infection).

DISCUSSION

In the current study, it was observed that a considerable number of women from both groups had a lower rate of radiopharmaceutical uptake and intensity of radiopharmaceutical uptake in postoperative lymphoscintigraphy exams. However, there was no significant difference in postoperative lymphatic compensations between women practicing active exercise or applying MLD after breast cancer surgery.

Worsening of the condition occurred regardless of the rehabilitation technique employed and may be related to lymphatic system impairment caused by axillary dissection, surgical aggressiveness^{4,35} altered scar formation and presence of seroma¹². Studies have observed an association between the presence of three or more affected lymph nodes and poor visualization of axillary lymph nodes on postoperative lymphoscintigraphy^{30,36}, although this association was not observed in the present study.

Alterations in lymphatic drainage pattern of the operated UL were not related to the presence of signs during the study period, since an increase in UL perimetry was not observed.

Lymphangiogenesis³⁷ and lympholymphatic anastomoses¹² reduce lymphatic vessel stress caused by damage during axillary dissection. In many cases, they restore the capacity of lymphatic transport, preventing the clinical manifestation of edema^{12,37}. It is known that lymphatic vessel regeneration may benefit from adequate tissue healing, manual lymphatic drainage (MLD) and muscle contraction^{12,21,35}. Physiological response to exercise involves the activation of mechanisms that aid in lymphatic formation and propulsion³⁸, resulting in the creation of new pathways of lymphatic drainage for supraclavicular lymph nodes on the affected side³⁷. Therefore, it may be suggested that improved functional status in some women from both groups was related to the process of lymphangiogenesis, preoperative lymphatic obstruction by a tumor and/or the performance of physical therapy (exercise or MLD).

MLD is indicated following breast cancer surgery, since it increases lymphatic flow without increasing capillary filtration³⁹. Cited among its physiological effects are increased lymphangion contractility⁴⁰, increased protein absorption by lymphatic capillaries⁴¹, reduction in microlymphatic hypertension⁴² and improvement in collateral lymphatic drainage between lymphatic regions of the skin^{43,44}, without increasing the risk of metastases⁴⁵. In addition, MLD strokes redirect lymph flow away from the normal course, stimulating an alternative drainage pathway⁴⁵.

There are only two controlled clinical trials on the effect of MLD on the prevention of lymphedema related to breast cancer. The first trial studied 120 women undergoing axillary dissection, which were divided into groups (prevention

strategies + MLD + exercises or only prevention strategies), treated 3 times a week during 3 weeks. After 12 months of follow-up, 7% of women undergoing MLD and 25% of the control group had lymphedema. The authors suggest that the combination of MLD and exercises demonstrated a preventive effect for the development of lymphedema²⁴.

Another study included 160 women assessed in the preoperative and postoperative periods of breast cancer treatment with axillary dissection. These women were randomized into 2 groups – intervention (guidelines for lymphedema prevention + exercises + MLD) and control (guidelines + exercises) – treated for 6 months and followed during 24 months. At the end of the study period, the incidence of lymphedema was similar between groups (24% in the intervention group and 19% in the control group). The authors consider that the addition of MLD did not have any effect on reducing the incidence of lymphedema in the short term²³.

Research studies on the effectiveness of therapeutic interventions in treating or preventing lymphedema are limited to the use of anthropometric measures, such as arm volume and circumference²⁵. Lymphoscintigraphy has added a new dimension to the evaluation of lymphatic function, since it assesses lymphatic status in patients affected by conditions that cause lymphatic obstruction⁴¹. The technique also indicates and quantifies morphologic and functional characteristics of lymphatic drainage, determining the number of sentinel lymph nodes and identifying patients at risk for the development of lymphedema after lymph node dissection²⁷.

On lymphoscintigraphy, the time for radiopharmaceutical appearance in the lymph node region is considered normal if discrete lymphatic channels drain the distal part of the limb and if regional lymph nodes are visualized within 1 hour⁴⁶.

Some authors consider 30 minutes as normal time^{47,48}. Signs of lymphedema are accumulation of radiopharmaceutical in the tissues, presence of dermal backflow, lymphangiectasia, interruption of lymphatic vessels and delayed or lack of transportation^{47,49}. In the current study, four women had dermal backflow, despite lack of clinical signs of lymphedema.

Liver image may be visualized when the radiopharmaceutical enters the bloodstream⁴⁷, and the normal time for radiotracer appearance in the liver is within one hour⁴⁶.

In our study, it was observed that liver absorption was present in a larger number of women in the postoperative period (increased by 30.4% - exercise group and 16.2% -MLD group). A previous study conducted at CAISM assessed lymphatic function of the UL ipsilateral to breast cancer, before and 60 days after surgery and suggested that equivalent or superior liver absorption in the postoperative exam may be related to the presence of compensatory lymphovenous shunt and the formation of new lymphatic vessels³⁰.

Results from a study based on 12 female breast cancer patients assessed preoperatively, at 60 days and 2 years after surgery by lymphoscintigraphy, suggest that the occurrence of lymphedema may be related to the presence of lymphatic circulation and radiopharmaceutical accumulation in the liver. These factors can be identified in a preoperative study and may represent compensatory mechanisms for lymphatic drainage, since collateral circulation may be related to lymphangiogenesis and liver appearance to lymphovenous anastomoses⁵⁰.

Considering that exercise increases radiopharmaceutical absorption in the hands of women with lymphedema, it can be inferred that regular exercise

may promote lymphangiogenesis, which in turn can help reduce lymphatic vasculature stress, as a result of lymph node dissection and axillary radiation⁴¹.

Lymphoscintigraphic study after an MLD session in 47 women with lymphedema secondary to breast treatment cancer showed that this technique promotes greater absorption of radiopharmaceutical (53.2%) in lymph nodes visualized before MLD, as well as visualization of other lymph nodes that were not evident⁴³. The same was observed in a randomized study with 22 women following breast cancer surgery. Of these women, 12 received MLD and 10 were controls. A significant difference in radiopharmaceutical progression was observed after MLD. Therefore, the authors considered that this approach may be indicated as a preventative measure for lymphedema^{42,45}.

The cause of lymphatic compensations is multifactorial and remains largely unknown. Previous knowledge of the lymphatic system functional status and short-term assessment of axillary node repercussion, allows the understanding of potential anatomic factors that may predict the development of lymphedema and detection of anomalies before patient complaints or clinical diagnosis of lymphedema by perimetry or volumetry³⁰. Early evidence of alterations allows for the development of preventive actions, a more rigorous follow-up of these patients and possibly early diagnosis and treatment⁵¹.

Considering that the higher incidence of lymphedema occurs in the first 18 months after surgery, the results from this study reinforce the need for studies with longer follow-up periods, to establish whether the alterations found increased the risk of lymphedema or not.

UL perimetry and lymphoscintigraphy performed in the preoperative and postoperative period may determine a natural difference in circumference and lymphatic function between limbs. On postoperative assessment, the difference between UL perimetry was evaluated bilaterally to correct for weight gain. Matching was according to age, BMI and staging to reduce potential biases related to risk factors for lymphedema at the beginning of the study.

Limitations include a short follow-up period and a lack of sample randomization.

REFERENCES

1. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-92.
2. Brasil. Ministério da Saúde.[INCA] Instituto Nacional de Câncer [on line]. 2012. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
3. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in the Eldery. *CA Cancer J Clin* 2003;53:227-44
4. Warren AG, Brorson h, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema – A comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007;59(4):464-472.
5. Petreck JA, Heelean MC. Incidence of Breast Carcinoma-Related Lymphedema. *Cancer Suppl* 1998;83(12):2776-2781.

6. Batse DO, An interstitial hypothesis for breast cancer related Lymphoedema. *Pathophysiology*. 2010; 17(4): 289–294.
7. Aboul-Enein A, Eshmawy I, Arafa S, Abboud A. The role of lymphovenous communication in the development of postmastectomy lymphedema. *Surgery*. 1984;95:562-6.
8. Edwards MJ, Whitworth P, Tafra L, McMasters KM. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg*. 2000;180(4):257-261.
9. Freitas JR, Ribeiro LFR, Taia L, Kajita D, Fernandes MV, Queiroz GS. Linfedema em pacientes submetidas à mastectomia radical modificada. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23(4): 205-208.
10. Liljegren G, Holmberg L. Arm mobility after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1997;33:193-199.
11. Celebioglu F, Perbeck L, Frisell J, Grondal E, Svensson L, Danielsson R. Lymph Drainage Studied by Lymphoscintigraphy in the Arms after Sentinel Node Biopsy Compared with Axillary Lymph Node Dissection Following Conservative Breast Cancer Surgery. *Acta Radiologica* 2007;48(5):488-495.
12. Kiel KD, Rademacker AW. Early stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology* 1996;198: 279-283.
13. Mittendorf EA, Hunt KK. Lymphatic Interrupted: Do We Really Understand the Risks and Consequences? *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1768–1770 DOI 10.1245/s10434-009-0462-0.

14. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. *J Clin Oncol.* 2008; 26:3536-3542.
15. Van Der Horst ChMAM, Kenter JAL, De Jong MT, Keeman JN. Shoulder function following early mobilization of the shoulder after mastectomy and axillary dissection. *Neth J Surg.* 1985;37(4):105-8.
16. Wingate L. Efficacy of physical therapy for patients who have undergone mastectomies. A prospective study. *Phys Ther.* 1985 Jun;65(6):896-900.
17. Wingate L, Croghan I, Natarajan N, Michalek AM, Jordan C. Rehabilitation of the mastectomy patient: a randomized, blind, prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989; 70:21-4.
18. de Rezende LF, Franco RL, de Rezende MF, Beletti PO, Morais SS, Gurgel MS. Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance. *Tumori.* 2006 Jan-Feb;92(1):55-61.
19. Amaral MTP, Teixeira LC, Derchain SFM, Nogueira MD, Pinto e Silva MP, Gonçalves AV. Orientação domiciliar: proposta de reabilitação física para mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama. *Rev Cien Med* 2005, 14(5): 405-13.
20. Pinto e Silva MP, Derchain SFM, Rezende LF, Cabello C, Martinez EZ. Movimento do ombro após cirurgia por carcinoma invasor da mama: estudo randomizado prospectivo controlado de exercícios livres versus limitados a 90° no pós-operatório. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004; 26(2):125-130.

21. Gashev AA, Zawieja DC. Physiology of human lymphatic contractility: a historical perspective. *Lymphology* 2001;34:124-134.
22. Cheville A. Prevention of lymphoedema after axillary surgery for breast cancer. *BMJ* 2010;340:b5235.
23. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijen S, Smeets A, Leunen K, Neven P, Kampen MV. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d5326. doi: 10.1136/bmj.d5326
24. Lacomba MT, Sanches MJY, Goni AZ, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical Trial. *BMJ*. 2010; 340:396.
25. Stout Gergich N, Pfalzer L, McGarvey C, SpringerB, Gerber L, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer* 2008;112:2809-18.
26. Modi S, Stanton AWB, Mellor RH, Peters AM, Levick JR, Mortimer PS. Regional distribution of epifascial swelling and epifascial lymph drainage rate constants in breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2005,3:3-15.
27. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med*. 2003;44:43-57.
28. Howarth D: Increased Lymphoscintigraphy flow pattern in the lower extremity under evaluation for lymphedema. *Mayo Clin Proc*, 72: 423-429, 1997.

29. Gloviczki P, Calcagno D, Schirger A, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallet JW, Wahner HW: Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphy examinations. *J Vasc Surg*, 9: 683-689, 1989.
30. Rezende LF, Pedras FV, Ramos CD, Gurgel MSC. Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection. *Tumori* 2011;97: 309-315.
31. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphatic Res Biol* 2005; 3: 208-217.
32. Marques AA, Pinto e Silva MP, Amaral MTP. *Tratado de Fisioterapia em Saúde da Mulher*. Editora Roca, São Paulo, 2011.
33. McGeown JG, McHale NG, Thornbury KD. The role of external compression and movement in lymph propulsion in the sheep hind limb. *J Physiol*. 1987; 387: 83-93.
34. Stanton AWB, Modi S, Mellor RH, Peters AM, Svensson WE, Levick JR, Mortimer PS. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. *Clin Sci* 2006; 110:553–561.
35. Clodius L. Minimizing secondary lymphedema from axillary dissection. *Lymphology* 2001;34:106-10.
36. Bourgeois P, Leduc O, Leduc A. Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. *Cancer Suppl* 1998;83(12):2805-13.

37. Lane K, Worsley D, McKenzie D. Exercise and the Lymphatic System - Implications for breast-cancer survivors. *Sport Med* 2005; 35(6):461-471.
38. Bicego D, Brown K, Ruddick M, et al. Exercise for women with or at risk for breast cancer-related lymphedema. *Phys Ther*. 2006;86:1398 –1405.
39. Hutzschenreuter P., Brümmer H. & Ebberfeld K. Experimental and clinical studies of the mechanisms of effect of manual lymph drainage therapy. *Z Lymphology* 1989;13:62–64.
40. Leduc O, Bourgeois A. Bandagens: scintigraphic demonstration of its efficacy on colloidal protein reabsorption during muscle activity. *International Congress of Lymphology* 1989: 421-423.
41. Lane KN, Dolan LB, Worsley D, McKenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *J Appl Physiol*. 2007;103:917-925
42. Williams A.F., Vadgama A., Franks P.J. & Mortimer P.S. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer related lymphedema. *Eur J Cancer Care* 2002;11: 254–261.
43. Ferrandez JC, Laroche JP, Serin D, Felix-Faure C, Vinot JM. Aspects lymphoscintigraphiques des effets du drainage lymphatique manuel. *J Mal Vasc* 1996, 21(5):283-289.
44. Cheifetz O, Haley L. Breast Cancer Action. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. *Can Fam Physician*. 2010;56(12):1277-84.

45. Sarri AJ, Moriguchi SM, Dias R et al. Physiotherapeutic stimulation: Early prevention of lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer treatment. *Exp Ther Med.* 2010; 1: 147-152.
46. Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clin Nucl Med.*1993;18:646-54.
47. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Bradley KM. Pearls and pitfalls of radionuclide imaging of the lymphatic system. Part 2: evaluation of extremity lymphoedema. *Bri J Radiol.*2007;80:219-26. Epub 2006 May 25.
48. O'Mahony S, Rose SL, Chilvers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, Mortimer PS, Purushotham AD, Peters AM. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:555–563
49. Yuan Z, Chen L, Luo Q, Zhu J, Lu H, Zhu R. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. *Ann Nucl Med.* 2006;20:341-4.
50. Leal ALG, Oliveira MMF, Rezende LF et al. A linfocintilografia de membro superior pode prever a ocorrência de linfedema em pacientes submetidas à mastectomia radical com esvaziamento axilar? Congresso Brasileiro de Biologia Medicina Nuclear e Imagem Molecular. Belém/Pará 2010.
http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=1266&Itemid=307
51. Rezende LF, Pedras FV, Ramos CD, Gurgel MSC. Avaliação das compensações linfáticas no pós-operatório de câncer de mama com dissecação axilar através da linfocintilografia. *J Vasc Bras* 2008, 7(4):370-375.

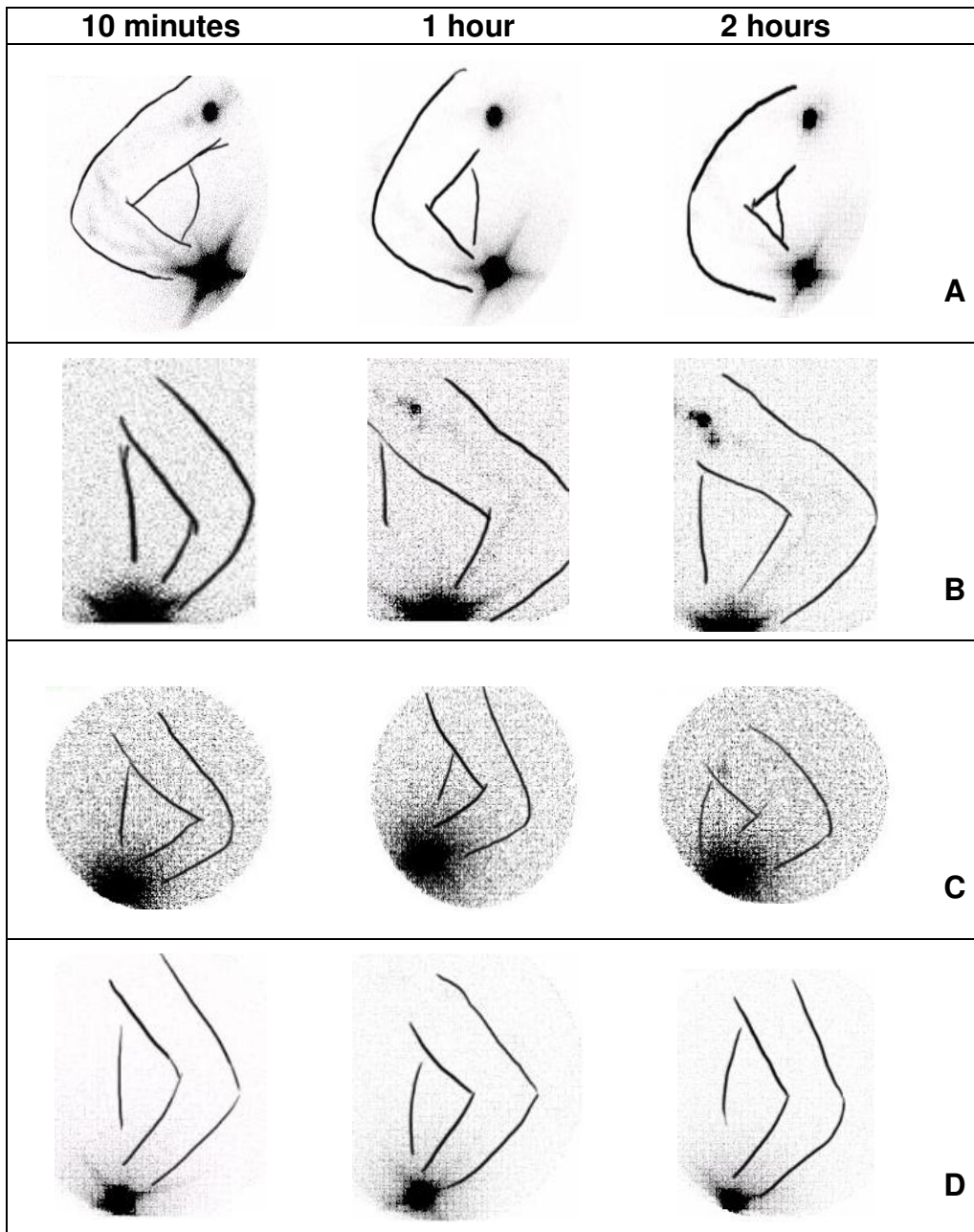


Figure 1 – Lymphoscintigraphy study evaluated after 10 minutes, 1 and 2 hours.

Classification: A) IA; B) IIB; C) IIIC; D) IVD.

Figure 2 – Lymphoscintigraphy findings: A) Collateral circulation; B) Liver absorption; C) Dermal backflow

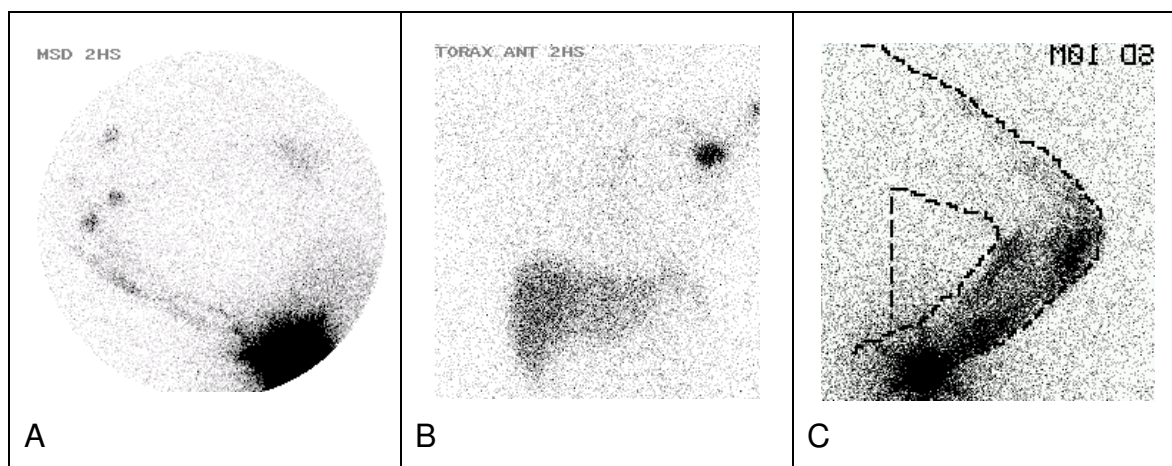


Table 1 – Clinical characteristics and treatment according to study group study

	Group				p-value
	Exercise		MLD		
	N	%	n	%	
Surgery					0.1222*
Patey MRM	27	58.7	17	39.5	
Madden MRM	19	41.3	25	58.1	
Halsted RM	0	0.0	1	2.3	
Operated breast					0.4818
Right	28	60.9	23	53.5	
Left	18	39.1	20	46.5	
Dominant limb					1.0000*
Right	42	91.3	40	93.0	
Left	4	8.7	3	7.0	
Clinical staging					0.0596*
I	1	2.2	0	0.0	
II	16	34.8	8	18.6	
III/IV	29	63.0	35	81.4	
Surgical staging					0.1056*
I	1	2.2	0	0.0	
II	17	37.0	9	20.9	
III/IV	28	60.9	34	79	
Level of dissected lymph nodes					1.0000*
1	1	2.2	0	0.0	
2 or 3	45	97.8	43	100.0	
Neoadjuvant Chemo					0.0615
Yes	22	47.8	29	67.4	
No	24	52.2	14	32.6	
Shoulder History					0.7239*
Fracture	1	2.2	2	4.7	
Luxation	1	2.2	0	0.0	
Bursitis	3	6.5	4	9.3	
Tendinitis	4	8.7	7	16.3	
Pain of unknown cause	5	10.9	5	11.6	
Absent	32	69.6	25	58.1	

Chi-square test / *Fisher's exact test

MRM: Modified Radical Mastectomy; RM: Radical Mastectomy; Chemo – Chemotherapy

Table 2 – Intensity of uptake and rate of radiopharmaceutical uptake, before and after surgery, according to group

	Group				p-value
	Exercise		MLD		
	n	%	n	%	
Preop intensity					0.3148*
Pronounced	10	21.7	17	39.5	
Moderate	14	30.4	9	20.9	
Discrete	17	37.0	14	32.6	
Absent	5	10.9	3	7.0	
Postop intensity					0.9875*
Not referred	1		0		
Pronounced	4	8.9	4	9.3	
Moderate	11	24.4	9	20.9	
Discrete	20	44.4	19	44.2	
Absent	10	22.2	11	25.6	
Preop rate					0.9353*
Visible in 10 min	18	39.1	17	39.5	
Visible in 1h	17	37.0	18	41.9	
Visible in 2h	6	13.0	5	11.6	
Not visible	5	10.9	3	7.0	
Postop rate					0.9445
Not referred	1		0		
Visible in 10 min	13	28.9	11	25.6	
Visible in 1h	16	35.6	14	32.6	
Visible in 2h	6	13.3	7	16.3	
Not visible	10	22.2	11	25.6	

Chi-square test / *Fisher's exact test

Preop: Preoperative; Postop: Postoperative

Table 3 – Rate and intensity of radiopharmaceutical uptake, before and after surgery, according to group.

Rate	1	2	3	4	p-valor
Exercise					
Pre	40	35,6	13,3	11,1	0,6277
Post	28,9	35,6	13,3	22,2	
DML					
Pre	39,5	41,9	11,6	7	0,1891
Post	25,6	32,6	16,3	25,6	
Intensity	A	B	C	D	p-valor
Exercise					
Pre	22,2	31,1	35,6	11,1	0,1416
Post	8,9	24,4	44,4	22,2	
DML					
Pre	39,5	20,9	32,6	7	0,0149
Post	9,3	20,9	44,2	25,6	

Symmetry Test / Pre – pré-operative, Post –post-operative

5. Discussão

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito dos exercícios ativos e da DML, realizados no pós-operatório precoce para câncer de mama, nas complicações cicatriciais, na ADM de ombro e na perimetria e compensações linfáticas do MS.

Os exercícios no pós-operatório de câncer de mama estão bem estabelecidos na literatura como recurso para reabilitação das mulheres para as atividades funcionais diárias, laborais e de lazer (26,27,54,55), sem aumentar o risco de complicações físicas, como infecções, distúrbios cicatriciais ou linfedema (20,56). Entretanto, o sistema linfático está sujeito a alterações decorrentes da dissecação axilar aumentando o risco de linfedema e ainda não está estabelecida a adequada abordagem fisioterapêutica visando á sua prevenção.

A associação entre a realização da DLM e a normalização do padrão linfático no pós-operatório de câncer de mama ainda é pouco explorada. Sabe-se que as manobras da DLM desviam o fluxo linfático em direção oposta ao curso normal, estimulando uma via alternativa de drenagem (37). Considerando que a inflamação decorrente da agressão cirúrgica dificulta a drenagem linfática

e provoca aumento de volume do membro, estagnação de proteínas e os riscos de complicações, os resultados dos estudos reforçam a necessidade de estimular a drenagem linfática precocemente (37,39).

Desta forma, a expectativa inicial do estudo era que o grupo de mulheres submetidas à DLM apresentasse melhores resultados na linfocintilografia, com maior velocidade de ascensão do radiofármaco e maior grau de captação do mesmo ao final dos 60 dias pós-operatórios.

Em relação às complicações cicatriciais, acreditava-se que o tempo de permanência com o dreno, a incidência de seroma, deiscência e infecção seriam menores no grupo de exercícios, uma vez que esta técnica está estabelecida como abordagem pós-operatória e não está relacionada ao aumento de risco para estas complicações (25,27).

Ainda, esperava-se que a ADM do ombro fosse maior no grupo que realizou exercícios, enquanto que a perimetria do MS fosse menor no grupo de mulheres que realizou DLM ao final dos 60 dias.

A literatura também evidencia que a fisioterapia tem importante papel na prevenção, detecção precoce e tratamento do linfedema (18,56). Os estudos relacionados às intervenções fisioterapêuticas focam, em sua maioria, a reabilitação do ombro e aqueles que têm como objetivo prevenir o linfedema, avaliam o membro através de medidas antropométricas (perimetria e volumetria), as quais, embora objetivas, não trazem informações sobre a funcionalidade do sistema linfático e, portanto, quando identificam alterações o linfedema já está presente.

A linfocintilografia tem adicionado outra dimensão à avaliação da função linfática, pois verifica o *status* linfático em pacientes portadoras de condições que causem obstrução linfática (31). Assim como indica e quantifica a drenagem linfática, sob os pontos de vista morfológico e funcional, e identifica pacientes de risco para desenvolvimento de linfedema após a dissecação linfonodal (57). É um método confiável para mensurar o fluxo linfático em condições incertas de aumento ou redução dessas atividades (41,42).

A interpretação dos achados linfocintilográficos para MS de mulheres operadas por câncer de mama foi proposta por estudo previamente realizado no CAISM/UNICAMP (49). Para categorização do padrão da função linfática, tomaram-se como critérios o grau de captação do radiofármaco e a velocidade de ascensão do mesmo. O intervalo de 60 dias entre a cirurgia e a linfocintilografia pós-operatória foi estabelecido, com base em estudos anteriores, como suficiente para avaliar as compensações linfáticas (15,49,54).

Observou-se neste estudo que parcela considerável das mulheres de ambos os grupos apresentou piora na velocidade de ascensão e intensidade de captação do radiofármaco na linfocintilografia realizada no pós-operatório, sem diferença significativa entre os grupos. Tampouco foi verificada diferença significativa entre as mulheres que realizaram exercícios ativos ou DLM no que se refere às complicações cicatriciais, ADM de ombro, perimetria e compensações linfáticas de MS.

A piora dos exames de linfocintilografia ocorreu independentemente da técnica de reabilitação empregada e pode estar relacionada aos danos causados ao sistema linfático pela dissecação axilar, agressividade cirúrgica (58), formação

cicatricial alterada e presença de seroma (12). A alteração no padrão da drenagem linfática em MS operado não esteve relacionada à presença de sinais ou sintomas durante o período estudado, pois não foi observado aumento na perimetria.

Algumas pacientes de ambos os grupos apresentaram melhora no *status* funcional do sistema linfático no exame pós-operatório, o que pode estar relacionado à obstrução tumoral ao fluxo linfático no pré-operatório ou à realização da fisioterapia (exercício ou DLM), pois é sabido que a regeneração dos vasos linfáticos pode ser beneficiada por adequada cicatrização tecidual, DLM e contração muscular.

A resposta fisiológica ao exercício envolve ativação de mecanismos de auxílio na formação e propulsão linfática (18), resultando na criação de novas vias de drenagem linfática para os linfonodos supraclaviculares do lado afetado (21). Considerando que o exercício aumenta a absorção de radiofármacos em mãos de mulheres com linfedema, pode-se pensar que o exercício regular favorece a linfangiogênese (31), e auxilia a formação, absorção e propulsão linfática (21,31). Estes mecanismos poderiam ajudar a reduzir o estresse sofrido pela vasculatura linfática, conseqüente à dissecação linfonodal e radiação axilar (31), contribuindo para a prevenção do linfedema em longo prazo (59).

Observou-se através da linfocintilografia que a DLM favorece a maior absorção do radiofármaco (53,2%) nos linfonodos visualizados previamente à aplicação da técnica, assim como a visualização de outros linfonodos não evidentes (38). Desta forma, pode prevenir o aumento da circunferência do membro (35,60).

Estudo randomizado com 22 mulheres no pós-operatório por câncer de mama, sendo 12 submetidas à DLM e 10 controles, verificou através da linfocintilografia, diferença significativa na progressão do radiofármaco após a DLM. Os autores consideram, portanto, que este recurso pode ser indicado como uma medida preventiva para o linfedema (60), corroborando com achado de Lacomba et al. que considerou a fisioterapia precoce, empregando DLM e exercícios, foi efetiva na prevenção do linfedema pelo menos durante o primeiro ano após cirurgia (39).

Evidências do processo de linfangiogênese, como a circulação colateral, puderam ser vistas neste período pós-operatório, demonstrando que foi tempo suficiente para que ocorresse a compensação linfática após remoção dos linfonodos (15,31,61). Além disso, a presença da absorção hepática em maior número de mulheres no pós-operatório pode estar relacionada à presença de shunt linfovenoso compensatório e do processo de formação de novos vasos linfáticos (49). No entanto, neste estudo não foi encontrada tal associação entre a melhora da classificação da linfocintilografia pós-operatória e estas compensações linfáticas.

Estudo que avaliou a função do sistema linfático do MS homolateral à mama acometida, antes e 60 dias após a cirurgia, permitiu o conhecimento prévio do estado funcional do sistema linfático e a repercussão da dissecação axilar, demonstrando potenciais fatores anatômicos preditivos para o desenvolvimento do linfedema (49). A evidência precoce de alterações permite o desenvolvimento de ações preventivas, o acompanhamento mais rigoroso dessas pacientes e, possivelmente, a realização precoce do diagnóstico e tratamento (31,49), antes

que haja uma queixa do paciente ou de um diagnóstico clínico de linfedema feita por perimetria ou volumetria (49).

Os achados deste estudo permitiram melhorar o conhecimento dos mecanismos de compensação linfática após a realização dos exercícios e da DLM, fornecendo informações fundamentais ao estabelecimento de ações preventivas para o linfedema, contribuindo para o aprimoramento dos programas de reabilitação física nos serviços de fisioterapia. A escolha do recurso fisioterapêutico a ser empregado no pós-operatório pode ser pautada na experiência do profissional, em cada uma das técnicas estudadas e nas queixas, sinais e sintomas apresentados pela paciente.

O sistema de vasos linfáticos é um campo emergente de investigação. Nos últimos anos o desenvolvimento e validação de diferentes sistemas de cultivo e novos modelos *in vivo* – em roedores e pequenos animais – contribuíram para a rápida expansão do conhecimento sobre os mecanismos relacionados ao desenvolvimento linfático e às doenças associadas à disfunção linfática (62). Entretanto, mais informações sobre os efeitos diretos da linfangiogênese e anastomoses linfovenosas e linfolinfáticas no desenvolvimento do linfedema ainda devem ser investigadas, já que ambos os eventos estão intimamente relacionados.

Considerando que a maior incidência de linfedema ocorre nos primeiros 18 meses pós-operatórios, maior tempo de seguimento é necessário para que seja verificado, através da reavaliação física e realização de novo exame de linfocintilografia, se as alterações linfáticas encontradas representam ou não risco aumentado para o desenvolvimento de linfedema.

6. Conclusões

- A realização de exercícios ativos ou DLM não demonstrou diferença em relação às complicações cicatriciais, à ADM de ombro e perimetria de MS 60 dias após cirurgia, sugerindo que exercícios e/ou DLM podem ser empregados de acordo com as queixas ou sintomas de cada mulher.
- O processo de linfagiogênese pôde ser observado 60 dias após a cirurgia.
- A velocidade de ascensão do radiofármaco e a intensidade de captação do mesmo comportaram-se de forma semelhante nos grupos estudados nos dois momentos avaliados. O mesmo foi observado em relação à circulação colateral e refluxo dérmico.
- O grupo de exercícios apresentou aumento significativo da absorção hepática no pós-operatório, o que pode estar relacionado a fator protetor para o desenvolvimento de linfedema.

- Linfocintilografia deve ser realizada em curto prazo no pós-operatório, visando a identificar compensações e/ou complicações linfáticas relacionadas a maior risco de linfedema, possibilitando sua prevenção antes do surgimento de sintomas.
- As compensações linfáticas no pós-operatório foram semelhantes entre os grupos, sugerindo que os exercícios ativos e/ou a DLM podem ser empregadas de acordo com as queixas ou sintomas de cada paciente.

7. Referências Bibliográficas

1. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1784-92.
2. Curado MP. Breast Cancer in the world: incidence and mortality. *Salud Publica Mex.* 2011;53:372-84.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [INCA]. 2012. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
4. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijen S, Smeets A, Leunen K et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d5326. doi: 10.1136/bmj.d5326
5. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin.* 2003;53:227-44.
6. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema – A comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2007; 59(4): 464-72.

7. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJ*. 2005;98(5):343-8.
8. Petreck JA, Heelean MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer Suppl*. 1998;83(12):2776-81.
9. Edwards MJ, Whitworth P, Tafra L, McMasters KM. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg*. 2000;180(4):257-61.
10. Freitas JR, Ribeiro LFR, Taia L, Kajita D, Fernandes MV, Queiroz GS. Linfedema em pacientes submetidas à mastectomia radical modificada. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001; 23(4): 205-8.
11. Celebioglu F, Perbeck L, Frisell J, Grondal E, Svensson L, Danielsson R. Lymph drainage studied by lymphoscintigraphy in the arms after sentinel node biopsy compared with axillary lymph node dissection following conservative breast cancer surgery. *Acta Radiol*. 2007;48(5):488-95.
12. Kiel KD, Rademacker AW. Early stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology*. 1996;198: 279-83.
13. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3536-42.
14. Stanton AWB, Modi S, Mellor RH, Peters AM, Svensson WE, Levick JR et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. *Clin Sci*. 2006; 110:553–61.
15. Kim C, Li B, Papaiconomou C, Zakharov A, Johnston M. Functional impact of lymphangiogenesis on fluid transport after lymph node excision. *Lymphology*. 2003;36:111-9.

16. Foldi E, Foldi M, Clodius L. The Lymphedema chaos: a lancet. *Ann Plast Surg.* 1989;22(6):505-15.
17. Schmitz KH, Troxel AB, Cheville A, Grant LL, Bryan CJ, Gross CR et al. Physical activity and lymphedema (the PAL trial): Assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. *Contemp Clin Trials.* 2009;30(3):233-45.
18. Van Der Horst ChMAM, Kenter JAL, De Jong MT, Keeman JN. Shoulder function following early mobilization of the shoulder after mastectomy and axillary dissection. *Neth J Surg.* 1985;37(4):105-8.
19. Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
20. Gashev AA, Zawieja DC. Physiology of human lymphatic contractility: a historical perspective. *Lymphology.* 2001;34:124-34.
21. Lane K, Worsley D, Mckenzie D. Exercise and the Lymphatic System - Implications for breast-cancer survivors. *Sport Med.* 2005; 35(6):461-71.
22. Clodius L. Minimizing secondary lymphedema from axillary dissection. *Lymphology.* 2001;34:106-10.
23. Schmitz KH. Balancing lymphedema risk: exercise versus deconditioning for breast cancer survivors. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010;38(1):17-24.
24. Wingate L. Efficacy of physical therapy for patients who have undergone mastectomies. A prospective study. *Phys Ther.* 1985;65(6):896-900.
25. Wingate L, Croghan I, Natarajan N, Michalek AM, Jordan C. Rehabilitation of the mastectomy patient: a randomized, blind, prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989; 70:21-4.

26. de Rezende LF, Franco RL, de Rezende MF, Beletti PO, Morais SS, Gurgel MS. Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance. *Tumori*. 2006;92(1):55-61.
27. Amaral MTP, Teixeira LC, Derchain SFM, Nogueira MD, Pinto e Silva MP, Gonçalves AV. Orientação domiciliar: proposta de reabilitação física para mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama. *Rev Cien Med*. 2005,14(5): 05-13.
28. Pinto e Silva MP, Derchain SFM, Rezende L, Cabello C, Martinez EZ. Movimento do ombro após cirurgia por carcinoma invasor da mama: estudo randomizado prospectivo controlado de exercícios livres versus limitados a 90° no pós-operatório. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004; 26(2):125-30.
29. Wittlinger H, Wittlinger G. Introduction to Dr Vodder's Manual Lymph Drainage, Vol. 1: Basic Course. 4th ed. Heidelberg: Haug Publishers; 1992.
30. Chan DN, Lui LY, So WK. Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review. *Adv Nurs*. 2010;66(9):1902-14.
31. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Exercise for women with or at risk for breast cancer-related lymphedema. *Phys Ther*. 2006;86:1398–405.
32. Bergmann A, Mattos IE, Koifman RJ, Koifman S. Morbidade após o tratamento para câncer de mama. *Fisioterapia Brasil*. 2000;1:101-9.
33. Lane KN, Dolan LB, Worsley D, McKenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *J Appl Physiol*. 2007;103:917-25.

34. Leduc O, Bourgeois A. Bandagens: scintigraphic demonstration of its efficacy on colloidal protein reabsorption during muscle activity. *International Congress of Lymphology*. 1989: 421-3.
35. Franzeck UK, Spiegel I, Fischer M, Börtzler C, Stahel HU, Bollinger A. Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphography and lymph capillary pressure measurements. *J Vasc Res*. 1997;34(4):306-11.
36. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer related lymphoedema. *European Journal of Cancer Care*. 2002; 11: 254-61.
37. Kafajian-Haddad AP, Perez JM, Castglioni ML, Miranda Júnior F, de Figueiredo LF. Lymphoscintigraphic evaluation of manual lymphatic drainage for lower extremity lymphedema. *Lymphology*. 2006;39(1):41-8.
38. Ferrandez JC, Laroche JP, Serin D, Felix-Faure C, Vinot JM. Aspects lymphoscintigraphiques des effets du drainage lymphatique manual. *J Mal Vasc*. 1996;21(5):283-9.
39. Lacomba MT, Sanches MJY, Goni AZ, Merino DP, del Moral M, Téllez EC et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical Trial. *BMJ*. 2010; 340:396.
40. Hutzschenreuter P, Brümmer H, Ebberfeld K. Experimental and clinical studies of the mechanisms of effect of manual lymph drainage therapy. *Z Lymphology*. 1989;13:62-4.
41. Szuba A, Shin WS, Strauss W, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med*. 2003;44(1):43-57.

42. Bourgeois P, Leduc O, Leduc A. Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. *Cancer Suppl.* 1998;83(12):2805-13.
43. Yuan Z, Chen L, Luo Q, Zhu J, Lu H, Zhu R. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. *Ann Nucl Med.* 2006;20(5):341-4.
44. Cheifetz O, Haley L. Breast Cancer Action. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. *Can Fam Physician.* 2010;56(12):1277-84.
45. Svensson W, Glass DM, Bradley D, Peters AM. Measurement of lymphatic function with technetium-99m-labelled polyclonal immunoglobulin. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26(5):504-10.
46. Hwang JH, Kwon JY, Lee KW, Choi JY, Kim BT, Lee BB, et al. Changes in lymphatic function after complex physical therapy for lymphedema. *Lymphology.* 1999;32: 15-21.
47. O'Mahony S, Rose SL, Chilvers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:555-63.
48. Campisi C, Boccardo F, Zilli A, Maccio A, Napoli F, FerreiraAzevedo W Jr et al. Lymphedema secondary to breast cancer treatment: possibility of diagnostic and therapeutic prevention. *Ann Ital Chir.* 2002;73:493-8.
49. Rezende LF, Pedras FV, Ramos CD, Gurgel MSC. Função linfática do membro superior no pré-operatório de câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(5):540-4.
50. Marques AP. Ângulos articulares dos membros superiores. In: Marques AP. *Manual de Goniometria.* São Paulo: Editora Manole; 1997. p.5-25.

51. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphatic Res Biol.* 2005; 3: 208-217.
52. Marques AA, Pinto e Silva MP, Amaral MTP. *Tratado de Fisioterapia em Saúde da Mulher.* São Paulo: Editora Roca; 2011.
53. McGeown JG, McHale NG, Thornbury KD. The role of external compression and movement in lymph propulsion in the sheep hind limb. *J Physiol.* 1987; 387: 83-93.
54. Rezende LF, Pedras FV, Ramos CD, Gurgel MSC. Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection. *Tumori.* 2011;97: 309-15.
55. Oliveira MMF, Gurgel MSC, Miranda MS, Okubo MA, Feijó LFA, Souza GA. Efficacy of shoulder exercises on locoregional complications in women undergoing radiotherapy for breast cancer: clinical trial. *Rev Bras Fisioter.* 2009; 13(2):136-43.
56. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Pendlebury SC, Beith JM, Lee MJ. Pectoral stretching program for women undergoing radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102:313–21.
57. Modi S, Stanton AWB, Mellor RH, Peters AM, Levick JR, Mortimer PS. Regional distribution of epifascial swelling and epifascial lymph drainage rate constants in breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2005;3:3-15.
58. Gomide LB, Matheus JP, Candido dos Reis FJ. Morbidity after breast cancer treatment and physiotherapeutic performance. *Int J Clin Pract.* 2007;61(6):972-82.
59. Stanton AWB, Modi S, Britton TMB, Purushotham AD, Peters M, Levick R et al. Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(3):549-57.

60. Sarri AJ, Moriguchi SM, Dias R, Peres SV, Silva ET, Koga KH et al. Physiotherapeutic stimulation: Early prevention of lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer treatment. *Exp Ther Med*. 2010; 1: 147-52.

61. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCreedy D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J*. 2010; 16(1): 48–54.

62. Bruyère F, Noeli A. Lymphangiogenesis: *in vitro* and *in vivo* models. *FASEB J*. 2010; 24: 8-21.

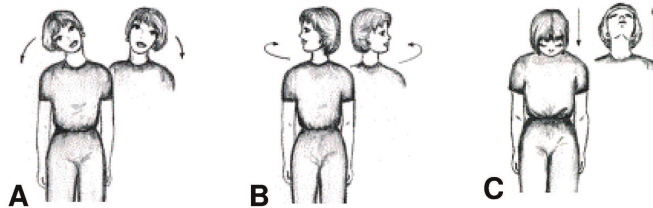
8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Protocolo de Exercícios

A - EM PÉ

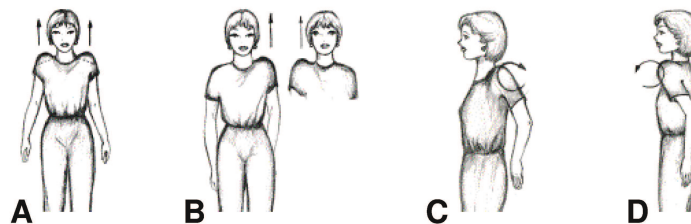
1º Exercício

- A. Inclinar lateralmente a cabeça para a direita e para a esquerda, por dez segundos cada lado.
- B. Rodar a cabeça para a direita e para a esquerda, por dez segundos cada lado.
- C. Abaixar a cabeça por dez segundos.



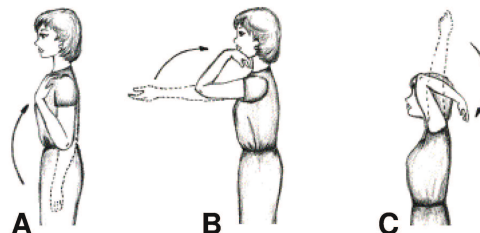
2º Exercício

- A. Erguer os dois ombros ao mesmo tempo por 10 vezes.
- B. Erguer alternadamente os ombros por 10 vezes.
- C. Rodar os dois ombros, ao mesmo tempo para fora, por 10 vezes.
- D. Rodar os dois ombros, ao mesmo tempo para dentro, por 10 vezes.



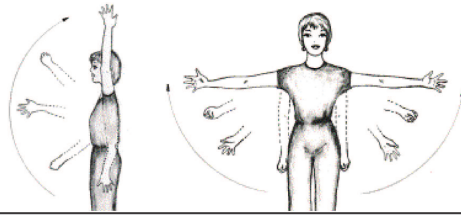
3º Exercício

- A. Em posição neutra dos ombros, dobrar e estender os cotovelos por 10 vezes.
- B. Com os braços erguidos, dobrar e esticar os cotovelos por 10 vezes.
- C. Com os braços erguidos na altura das orelhas, dobrar e esticar os cotovelos, por 10 vezes.



4º Exercício

- A. Esticar os braços ao lado do corpo, abrir e fechar as mãos e ao mesmo tempo, erguer os braços pela frente, até a altura das orelhas. Fazer 10 vezes.
- B. Com a mesma posição anterior, abrir e fechar as mãos abrindo os braços lateralmente ao seu corpo. Faça 10 vezes.



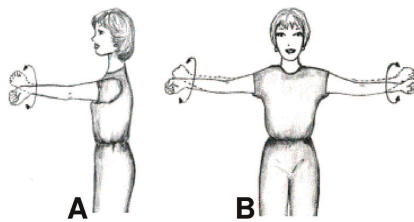
5º Exercício

Entrelaçar as mãos em frente à barriga e erguer os braços até as costas das mãos encostarem na testa. Faça 10 vezes.



6º Exercício

- A. Erguer os braços à frente e rodar os punhos para dentro e para fora, repetindo 10 vezes.
- B. Abrir os braços lateralmente ao corpo e rodar os punhos para dentro e para fora, repetindo 10 vezes.



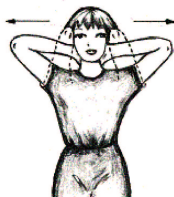
7º Exercício

Com os braços abertos lateralmente ao corpo, dobrar e esticar os cotovelos. Faça 10 vezes. Leve o cotovelo dobrado para trás e para frente, até que eles se encontrem anteriormente. Faça 10 vezes.



8º Exercício

Cruzar as mãos atrás da nuca, abrir e fechar os cotovelos por 10 vezes. Ao levá-los para trás, mantenha 20 segundos no máximo que conseguir.



9º Exercício

Colocar as mãos sobre os ombros, subir e abaixar os cotovelos, por 10 vezes.



10º Exercício

Com o uso de um bastão (cabo de vassoura), segure-o com os cotovelos estendidos, afastando-o e aproximando-o das nádegas. Faça 10 vezes.



11º Exercício

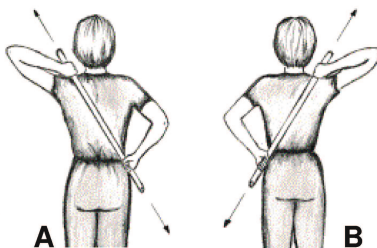
Na mesma posição anterior, subir o bastão até à cintura e descer novamente até às nádegas. Faça 10 vezes.

Rodar o corpo de um lado para o outro, mantendo 20 segundos em cada lado.



12º Exercício

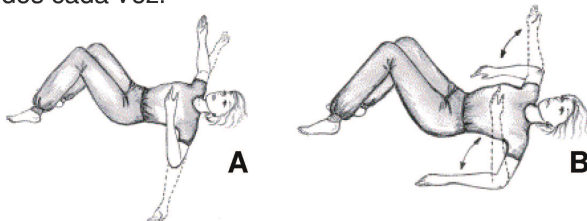
Segurar o bastão nas costas, com uma mão por cima do ombro e a outra por baixo, fazendo um movimento de vai e vem. Faça 10 vezes de cada lado.



B - POSIÇÃO DEITADA DE COSTAS (COM AS PERNAS DOBRADAS)

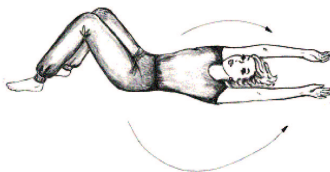
13º Exercício

- A. Abrir os braços ao lado do corpo e dobrar os cotovelos.
B. Levar as mãos em direção ao chão, e voltar apontando-as para cima. Faça 10 vezes, mantendo por 20 segundos cada vez.



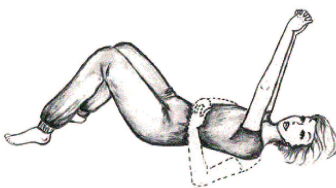
14º Exercício

Arrastar os braços rente ao chão, em direção às orelhas, com a palma das mãos para cima. Faça 10 vezes.



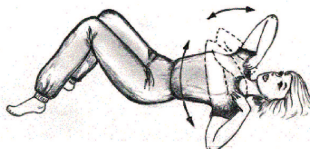
15º Exercício

Entrelaçar as mãos em cima da barriga, esticar os braços até o seu limite. Faça 10 vezes, mantendo 20 segundos.



16º Exercício

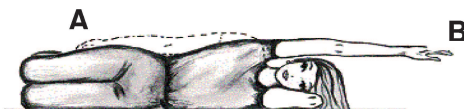
Abrir os braços, dobrar os cotovelos. Fazer o movimento de abrir e fechar os cotovelos, por 10 vezes (como se estivesse abrindo e fechando as asas). O cotovelo deverá se aproximar ao máximo do chão.



C - DEITADA DE LADO (NÃO DEITAR EM CIMA DO LADO OPERADO)

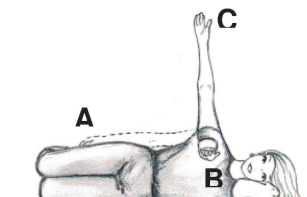
17º Exercício

Estender o braço ao longo do corpo (A), levá-lo em direção à orelha (B), permanecer durante 10 segundos nesta posição. Repetir o exercício 10 vezes.



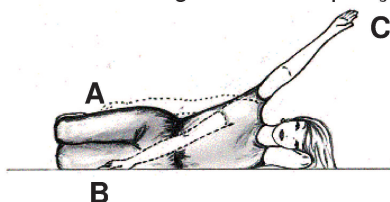
18º Exercício

Estender o braço ao longo do corpo (A), levá-lo até a frente com o cotovelo esticado (B), abri-lo em direção às costas (C) e permanecer durante 20 segundos nesta posição. Repetir o exercício 10 vezes.



19º Exercício

Estender o braço ao longo do corpo (A), levá-lo à frente com o cotovelo esticado (B), abri-lo diagonalmente ao corpo (C) e permanecer 20 segundos nesta posição. Repetir o exercício 10 vezes.



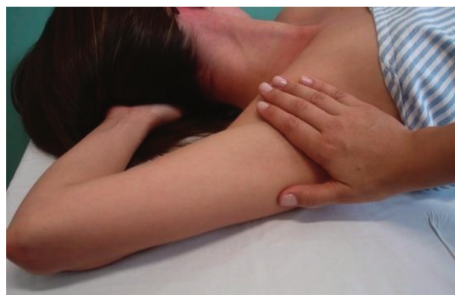
RELAXAMENTO

Após a sequência dos exercícios será feito um relaxamento com as mulheres deitadas, diminuindo as tensões física e mental, buscando promover sensação de repouso durante mais ou menos cinco minutos.



8.2. Anexo 2 – Protocolo de Drenagem linfática Manual

1 - Evacuação de linfonodos axilares – axila contralateral à cirurgia.



2 - Evacuação de linfonodos inguinais – região inguinal homolateral à cirurgia.



3 - Reabsorção sobre as anastomoses axilo-axilares e axilo-inguinais, utilizando manobras em onda.



4 - Reabsorção em membro superior homolateral à cirurgia



Manobras de reabsorção: A – Manobra em onda: início do movimento; B - final do movimento; C - Bracelete: início do movimento; D - final do movimento.

8.3. Anexo 3 – Termo De Consentimento Livre e Esclarecido

COMPARAÇÃO DOS EXERCÍCIOS ATIVOS E DA DRENAGEM LINFÁTICA MANUAL NAS COMPLICAÇÕES E COMPENSAÇÕES LINFÁTICAS NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER DE MAMA

NOME:

HC:

Número de registro da pesquisa:

FUI INFORMADA QUE:

A cirurgia realizada como forma de tratamento no câncer de mama pode trazer algumas complicações como a limitação do movimento do braço, acúmulo de líquido próximo a axila e inchaço do braço. Por este motivo, é necessário pesquisar soluções para prevenir ou ajudar nestes problemas.

Fazer exercício no pós-operatório dessa cirurgia é importante para que você não tenha problemas de movimento e inchaço do braço. Aqui no CAISM/ UNICAMP todas as pacientes já fazem esses exercícios há quase 20 anos. Porém, existe outra forma de fisioterapia chamada massagem de drenagem linfática manual que também pode contribuir para prevenção do inchaço do braço.

Esta pesquisa quer saber, qual a melhor abordagem da fisioterapia após a cirurgia de mama para que essas complicações sejam menores.

As participantes deste estudo foram divididas em dois grupos. Após a cirurgia, um grupo realizará exercícios, seguindo um protocolo e o outro grupo será submetido à drenagem linfática do braço. Todas as participantes foram avaliadas antes da cirurgia e 60 dias depois, para análise da circulação do braço através de um exame chamado linfocintilografia que é um tipo de RX das veias do braço para tentar relacionar com o inchaço do braço. Para realização de exame é feita uma injeção no dorso de cada mão e então passará por avaliação do braço após 10 minutos, uma hora e duas horas. O exame não oferece riscos.

Qualquer um dos dois grupos terá o benefício de favorecer sua recuperação da mulher, diminuindo possíveis problemas futuros e facilitar o retorno às atividades da vida diária.

Se eu quiser participar da pesquisa, comprometo-me a comparecer 2 vezes por semana (às segundas e quartas-feiras) para realizar os exercícios ou as massagens e a realizar os exames necessários, mas a qualquer momento posso deixar de participar deste estudo, sem que isso prejudique meu tratamento, realizando a fisioterapia que o serviço oferece normalmente com movimentação livre do braço da cirurgia no primeiro dia após a cirurgia e a não realização do exame. Sei também que serei sorteada e não poderei escolher qual dos grupos irei participar, caso eu aceite entrar no estudo.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa poderá ser esclarecida pelo pesquisador responsável. Podem ser pedidas informações junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP.

Ninguém saberá o meu nome, mesmo que os resultados sejam publicados em revistas. Ciente de tudo isto, concordo em participar do estudo.

DATA/___/___/___/

Mariana Maia Freire de Oliveira
Pesquisadora Responsável
Fisioterapia (19)35219428

Assinatura do paciente
Nome do paciente

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP – (19)35218936

8.4. Anexo 4 – Ficha de Avaliação

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ HC: _____

Número de Registro da Pesquisa: /__/_/ Data da Avaliação: __/_/____
GRUPO DML /__/_/ GRUPO EXERCÍCIOS /__/_/

Número de Registro da Pesquisa: /__/_/

DADOS CIRÚRGICOS

Data da Cirurgia: /__/_/____/

Tipo de Cirurgia: /__/_/

1-Mastectomia Radical Halsted 2-Mastectomia Radical Modificada Patey
3-Mastectomia Radical Modificada Madden

Mama Operada: /__/_/ 1-Direita 2-Esquerda

Estadiamento Clínico: T /__/_/ N /__/_/ M /__/_/

Estadiamento Cirúrgico: T /__/_/ N /__/_/ M /__/_/

Nível de retirada de linfonodos: /__/_/

Número de linfonodos ressecados: /__/_/

Nível de linfonodos positivos: /__/_/

DADOS PÓS-OPERATÓRIOS

Número de dias como dreno: /__/_/

Seroma 1. Sim /__/_/ 2. Não /__/_/

Punção 1. Sim /__/_/ 2. Não /__/_/

Número de punções: /__/_/

Infecção 1. Sim /__/_/ 2. Não /__/_/

Número de sessões realizadas: /__/_/ Número de faltas: /__/_/

LINFOCINTILOGRAFIA

		Pré	PO 60
Tempo de aparecimento dos vasos linfáticos	10 minutos		
	1 hora		
	2 horas		
	ausente		
Tempo de aparecimento dos linfonodos regionais	10 minutos		
	1 hora		
	2 horas		
	Ausente		
Tempo de aparecimento no fígado	10 minutos		
	1 hora		
	2 horas		
	Ausente		

		Pré	PO 60
Circulação colateral	Presente		
	Ausente		
Refluxo para a derme	Presente		
	Ausente		

Peso: /___/

Altura: /___/

IMC: /___/

Quimioterapia neoadjuvante: /___/ ciclos

Antecedentes musculoesqueléticos: /___/

1. Fratura

2. Luxação

3. Bursite

4. Tendinite

5. Dor sem causa conhecida

6. Ausente

8.5. Anexo 5 – Carta de aprovação do CEP – FCM – UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 24/11/09.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 1090/2009 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0822.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “COMPARAÇÃO DA CINESIOTERAPIA E DA DRENAGEM LINFÁTICA MANUAL NAS COMPENSAÇÕES LINFÁTICAS NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER DE MAMA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Mariana Maia Freire de Oliveira

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/11/2009

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/11/10 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar o efeito da cinesioterapia e da drenagem linfática manual nas compensações linfáticas no pós-operatório de câncer de mama.

III - SUMÁRIO

Será um estudo caso-controle para o qual serão convidadas mulheres que serão submetidas a tratamento cirúrgico radical por câncer de mama no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. As que aceitarem serão pareadas por idade, estadiamento clínico e índice de massa corpórea em um dos grupos: o grupo 1 - cinesioterapia (n=59) e o grupo 2, DLM (n=59). Os dados sócio-demográficos e clínicos serão coletados por ocasião da avaliação pré-operatória no Ambulatório de Fisioterapia. As compensações linfáticas serão avaliadas pelo exame de linfocintilografia que será realizado no Hospital das Clínicas da UNICAMP, sendo um exame pré-operatório e outro 60 dias após a cirurgia. Todos os dados serão obtidos através do laudo de cada exame, que segue os padrões da ficha de coleta de dados. Os dados serão avaliados descritivamente através do cálculo de frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis categóricas e através de média, mediana e desvio-padrão para as variáveis contínuas. A homogeneidade dos grupos será analisada através do teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, para variáveis nominais e ordinais e do T-Student ou Mann-Whitney para as variáveis discretas. Para análise das variáveis categóricas será calculado o Odds ratio. O nível de significância assumido no trabalho é de 5%.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELADORES

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística muito bem embasados por cálculos estatísticos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é



claro e adequado às recomendações. O orçamento é detalhado e prevê ressarcimento de custos com alimentação para as voluntárias.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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 (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). 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 projeto 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 protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de novembro de 2009.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP