



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Patologia

KASSANDRA FERREIRA PESSOA FUKUSHIMA

**FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME DA REDE
AXILAR EM MULHERES SUBMETIDAS À CIRURGIA DO CÂNCER
DE MAMA**

**Recife
2013**

KASSANDRA FERREIRA PESSOA FUKUSHIMA

**FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME DA REDE
AXILAR EM MULHERES SUBMETIDAS À CIRURGIA DO CÂNCER
DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para a obtenção do grau de Mestre em Patologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Caroline
Wanderley Souto Ferreira

Linha de Pesquisa: Patologia e
Epidemiologia das doenças
neoplásicas e do desenvolvimento

**Recife
2013**

Catálogo na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

F961f	Fukushima, Kassandra Ferreira Pessoa. Frequência e fatores associados à síndrome da rede axilar em mulheres submetidas à cirurgia do câncer de mama / Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima . – Recife: O autor, 2013. 201 f. : il.; quad.; 30 cm. Orientadora: Caroline Wanderley Souto Ferreira. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2013. Inclui bibliografia, apêndices e anexos. 1. Lesões do sistema vascular. 2. Axila. 3. Complicações pós-operatórias. 4. Excisão de linfonodo. 5. Dissecção. I. Ferreira, Caroline Wanderley Souto (Orientadora). II. Título. 616.07 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2013-112)
-------	--

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Nicodemos Teles Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

CHEFE

Catarina de Oliveira Neves

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
NÍVEL MESTRADO**

COORDENADOR

Mário Ribeiro de Melo Júnior

VICE-COORDENADOR

Manoela Figueiroa Lyra de Freitas

CORPO DOCENTE

Eulália Camelo Pessoa de Azevedo Ximenes

Jacinto da Costa Silva Neto

Liriane Baratella Evêncio

Lucas André Cavalcante Brandão

Manuela Figueroa Lyra de Freitas

Maria Bernadete Sousa Maia

Maria do Carmo Abreu e Lima

Mário Ribeiro de Melo Júnior

Nicodemos Teles-Pontes Filho

Paloma Lys de Medeiros

Rejane Pereira Neves

Roberto José Vieira de Melo

Willa Tatiana Ferreira-e-Silva

FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME DA REDE AXILAR EM MULHERES SUBMETIDAS À CIRURGIA DO CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada ao colegiado do Programa de Pós-graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do grau de Mestre

Mestranda: Kassandra Ferreira Fukushima

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Caroline Wanderley Souto Ferreira

Defesa em: 22 de Abril de 2013

BANCA EXAMINADORA

Maria do Carmo Abreu e Lima

Prof^ª. Dr^ª.

Nicodemos Teles Pontes Filho

Prof. Dr.

Andréa Lemos Bezerra de Oliveira

Prof^ª. Dr^ª.

Dedico essa pesquisa aos profissionais de saúde brasileiros que lutam pela implantação de um serviço de saúde digno e acessível a todos.

AGRADECIMENTOS

Tenho muito a agradecer e a muitas pessoas:

Primeiramente a meu marido Roberto Torao Fukushima e a meu filho Pedro Akio Pessoa Fukushima, meus companheiros amados do dia-a-dia, que compreenderam a minha ausência em muitos momentos importantes;

Aos meus preciosos pais, José Clarício Pessoa Oliveira e Tereza Ferreira Pessoa Oliveira, e aos meus irmãos, Karla Ferreira Pessoa de Lima, José Clarício Pessoa Oliveira Júnior e Kristhiane Ferreira Pessoa Oliveira, incansáveis no apoio e no estímulo;

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Caroline Wanderley Souto Ferreira, pelos conselhos valiosos;

À médica estatística Laís Guimarães Vieira pela sua contribuição fundamental na análise dos dados, na estrutura e conteúdo da dissertação;

Às queridas estudantes de fisioterapia Luana Aroucha Carmo e Adriana Carvalho Borinelli, pela grande ajuda na pesquisa, além de se mostrarem sempre dispostas a contribuir e a aprender;

A Margarete Valdevino da Silva que nos ajudou em momentos difíceis, fazendo sempre muito além do que lhe era pedido, muito obrigada!

E, finalmente, a Jesus de quem eu sou e a quem eu sirvo, pelo seu amor incondicional. Sem Ele nada seria possível.

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres brasileiras. O tratamento cirúrgico é parte fundamental da terapêutica, a qual ainda engloba quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal. O aumento da detecção precoce deste câncer e o tratamento menos agressivo tornaram possível maior sobrevida às mulheres com essa neoplasia. As morbidades pós-tratamento têm, então, despertado especial interesse na comunidade científica a fim de minimizar seus efeitos e proporcionar acréscimo à qualidade de vida dessas pacientes. O presente estudo objetivou investigar uma dessas morbidades, a síndrome da rede axilar, cuja ocorrência se dá após a injúria dos vasos linfáticos da axila. Entre dezembro de 2011 e julho de 2012, obedecidos os critérios de inclusão e exclusão, 97 pacientes, tratadas cirurgicamente de câncer de mama, foram arroladas, entrevistadas e submetidas a exame físico direcionado no Hospital de Câncer de Pernambuco. A pesquisa dos cordões na axila, característicos dessa síndrome, a goniometria da articulação do ombro e a perimetria dos membros superiores ipsilateral e contralateral à mama acometida foram realizadas em todas as pacientes. As variáveis em escala nominal ou ordinal foram apresentadas sob a forma de tabelas, contendo distribuição das frequências absolutas e relativas. As variáveis em escala intervalar foram expressas como média e desvio padrão da média. Para comparação entre as aferições goniométricas e perimétricas empregou-se o teste t de Student, com análise de variância de Lévené. Utilizaram-se ainda os testes Qui quadrado e exato de Fisher para comparação de proporções. Adotou-se o nível de significância de 0,05 em todos os testes inferenciais. Realizou-se a análise variada de fatores de Spearman e para aqueles fatores com significância foi calculado o odds-ratio. A síndrome da rede axilar foi diagnosticada em 28,86% das mulheres. O risco de desencadeamento da síndrome esteve aumentado para idade mais jovem (21,7%), maior tempo entre o primeiro tratamento instituído e a coleta dos dados (29,3%), maior número de linfonodos ressecados (149,7%) e manejo cirúrgico menos conservador (113,2%).

Palavras-chave: Lesões do sistema vascular, Axila, Complicações pós-operatórias, Excisão de linfonodo, Vasos linfáticos, Vasos sanguíneos, Dissecção

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy among Brazilian women. Surgical treatment is an essential part of therapy, which still includes chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy. The increase in early cancer detection and the less aggressive treatment made possible longer survival for women with this neoplasia. Morbidities after treatment then aroused particular interest in the scientific community in order to minimize their effects and provide increased quality of life of these patients. The present study aimed investigating one of these morbidities: the axillary web syndrome, which occurs after lymphatic injury in axilla. From December, 2011, to September, 2012, obeying to the inclusion and exclusion criteria, 97 patients, surgically treated for breast cancer, were enrolled, interviewed, and submitted to specifically physical exam at the Cancer Hospital of Pernambuco. The investigation of the axillary cords, characteristic of this syndrome, goniometry of the shoulder joint and perimetry of the upper limbs, ipsilateral and contralateral to the affected breast, were performed in all patients. The variables on nominal or ordinal scale were presented in the form of tables showing the distribution of absolute and relative frequencies. The interval scale variables were expressed as mean and standard deviation. For comparison between the perimeter and goniometric measurements, we used the Student t test, analysis of Lévené variance. It was also used the chi square test and Fisher's exact test to compare proportions. We adopted a significance level of 0.05 for all inferential tests. Spearman varied Analysis was performed on factors and to those factors with significance was calculated odds-ratio. The axillary web syndrome was diagnosed in 28.86% of women. The risk of triggering the syndrome has been extended to younger age (21.7%), longer time between first treatment and data collection (29.3%), greater number of resected lymph nodes (149.7%) and surgical management medical teams (113.2%).

Keywords: Vascular system injuries, Axilla, Postoperative complications, Lymph node excision, Lymphatic vessels, Blood vessels, dissection

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Síndrome da rede axilar	33
Figura 3.1 - Esquema de constituição amostral	50
Figura 3.2 - Pesquisa dos cordões da síndrome da rede axilar	57
Figura 3.3 - M.F.L. Síndrome da rede axilar 2 meses após a cirurgia.....	58
Figura 3.4 - C.M.S. Síndrome da rede axilar 15 dias após a cirurgia.....	58
Figura 3.5 - Movimento de flexão do ombro.....	59
Figura 3.6 - Movimento de extensão do ombro.....	60
Figura 3.7 - Movimento de abdução do ombro	60
Figura 3.8 - Movimento de adução do ombro	61
Figura 3.9 - Movimento de rotação interna do ombro.....	62
Figura 3.10- Movimento de rotação externa do ombro	62

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 (artigo 1)	Box-plots do número de linfonodos ressecados e comprometidos, segundo presença de SRA - Hospital de Câncer de Pernambuco - dezembro 2011-julho 2012	85
Gráfico 1 (artigo 3)	Distribuição da presença e intensidade de dor à palpação dos cordões característicos da SRA em 16 mulheres que referiram percepção dos cordões – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	135
Gráfico 2 (artigo 1)	Distribuição da classificação pelo IMC segundo diagnóstico de SRA – Hospital de câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (artigo 1)	Distribuição de média, erro-padrão da média, intervalo de confiança de idade, segundo grupos – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	83
Tabela 1 (artigo 2)	Distribuição de variáveis demográficas de 97 pacientes submetidas a cirurgia para tratamento de câncer de mama – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	110
Tabela 1 (artigo 3)	Associação entre sintomas relacionados à cirurgia e diagnóstico de SRA nas 97 mulheres– Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	134
Tabela 2 (artigo 1)	Distribuição das informações relacionadas ao tumor e ao tratamento do câncer de mama das 97 mulheres segundo presença e ausência de SRA (cordões) – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	83
Tabela 2 (artigo 2)	Distribuição dos antecedentes pessoais, referidos por 97 mulheres submetidas a cirurgia para tratamento de câncer de mama – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	110
Tabela 2 (artigo 3)	Médias e erros-padrão da média de idade das 97 pacientes segundo sintomas relacionados à cirurgia e diagnóstico de SRA – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	134
Tabela 3 (artigo 1)	Distribuição da média e da frequência dos intervalos de tempo decorridos entre os procedimentos a que foram submetidas as 97 mulheres segundo presença e ausência de SRA (cordões) – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	84
Tabela 3 (artigo 2)	Distribuição das informações relacionadas ao tumor e ao tratamento do câncer de mama das 97 mulheres – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	111
Tabela 3 (artigo 3)	Distribuição da frequência de redução de movimentação ativa e passiva de ombro segundo 27 pacientes que referiram dor à palpação dos cordões característicos da SRA (cordões) – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	136
Tabela 4 (artigo 1)	Comparações das aferições goniométricas em graus dos membros ipsilateral e contralateral segundo lateralidade da mama acometida e presença de SRA (cordões) nas 97 mulheres– Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	86
Tabela 4 (artigo 2)	Distribuição da frequência de redução de movimentação ativa e passiva de ombro após cirurgia para câncer de mama segundo grupos de SRA (cordões) – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	112
Tabela 4 (artigo 3)	Resultado da análise de fatores na determinação da SRA (cordões)	137
Tabela 5 (artigo 2)	Comparações das aferições perimétricas dos membros ipsilateral e contralateral segundo lateralidade da mama acometida e presença de SRA nas 97 mulheres – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011- julho 2012	113
Tabela 6 (artigo 2)	Associação entre topografia do linfedema em membro superior e diagnóstico de SRA (cordões) nas 97 mulheres – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012	114

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ADM - Amplitude de movimento
DM - Diabetes *mellitus*
DMA - Dificuldade da movimentação da articulação
EVA – Escala Visual Analógica
Gy – GREY
HCP - Hospital de Câncer de Pernambuco
Her-2 – *Human epidermal growth factor receptor 2*
IMC - Índice de Massa Corpórea
INCA - Instituto Nacional de Câncer
mg - miligramas
mmHg – milímetros de mercúrio
MRM - Mastectomia radical modificada
OMS - Organização Mundial de Saúde
QIE - Quadrante inferior externo
QII - Quadrante inferior interno
QSE - Quadrante superior externo
QSI - Quadrante superior interno
RE – Receptor estrogênico
RP – Receptor progestogênico
SRA - Síndrome da Rede Axilar
SAME – Serviço de Arquivo Médico e Estatística
TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TNM - *Tumor, Node, Methastasis*
TVP – Trombose venosa profunda
UICC - União Internacional Contra o Câncer
UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	35
4	MÉTODOS	44
4.1	DESENHO DO ESTUDO	45
4.2	LOCAL	45
4.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA	46
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	47
4.5	VARIÁVEIS	49
4.5.1	Definição das variáveis independentes	49
4.5.2	Definição da variável dependente	53
4.6	MÉTODO DE COLETA	53
4.6.1	Descrição da coleta	53
4.6.2	Descrição do método da goniometria	56
4.6.3	Descrição do método da perimetria	61
4.7	MÉTODO DE ANÁLISE	62
4.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	63
5	RESULTADOS – PRIMEIRO ARTIGO	64
6	RESULTADOS – SEGUNDO ARTIGO	87
7	RESULTADOS – TERCEIRO ARTIGO	115
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	138
	REFERÊNCIAS	139
	APÊNDICES	149
	APÊNDICE A	149
	APÊNDICE B	151
	APÊNDICE C	154
	ANEXOS	155
	ANEXO A	155
	ANEXO B	156
	ANEXO C	157

1. APRESENTAÇÃO

O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública mundial devido a sua crescente incidência e implicações socioeconômicas associadas (BRASIL, 2012a). É o câncer globalmente mais frequente entre mulheres. Em 2012, as estimativas de novos casos nos Estados Unidos igualaram-se a 29% do total de cânceres, acometendo 223.860 mulheres (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012), 22.700 mulheres (25,6% do total de cânceres) diagnosticadas no Canadá (CANADIAN CANCER SOCIETY'S STEERING COMMITTEE ON CANCER STATISTICS, 2012), e 52.680 mulheres (27,9% do total de cânceres), acometidas no Brasil (BRASIL, 2012a). As taxas estimadas de incidência e de mortalidade nesses países foram 55,7:100.000 e 23,5:100.000, nos Estados Unidos da América (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012), 96:100.000 e 19:100.000, no Canadá (CANADIAN CANCER SOCIETY'S STEERING COMMITTEE ON CANCER STATISTICS, 2012), ambos para 2012. No Brasil, a taxa de incidência igualou-se a 52,5:100.000 (BRASIL, 2012a) para 2012, e a mortalidade a 11,3:100.000 no ano de 2009 (FREITAS-JÚNIOR *et al.*, 2012).

As estatísticas referentes ao estado de Pernambuco e à capital Recife dão conta de taxas brutas estimadas de incidência para 2012 iguais a 46,88:100.000 habitantes no Estado e 80,19:100.000 habitantes na Capital (BRASIL, 2012b). A taxa de mortalidade, em 1980, igualou-se a 6,2:100.000 mulheres, aumentando para 11,1:100.000 mulheres, em 2009 (FREITAS-JÚNIOR *et al.*, 2012).

Como consequência imediata do aumento do diagnóstico dessa doença, grande arsenal terapêutico vem sendo utilizado, onde se incluem tratamentos cirúrgicos, radioterápicos e clínicos (quimioterapias, terapias hormonais, dentre outros) (REILAND-SMITH, 2010). A tais tratamentos, segue-se uma variedade de problemas clínicos que pode ter impacto funcional e pode responder a diferentes intervenções de reabilitação (HELLMAN; HARRIS, 2002).

O trauma cirúrgico e/ou a radioterapia podem acarretar deficiências no membro superior ipsilateral, limitações funcionais e outras morbidades incluindo dor, rigidez, linfedema, seroma, síndrome da rede axilar (SRA), diminuição da força e amplitude de movimento (ADM), diminuição da tolerância às atividades cotidianas (ISAKSSON; FEUK, 2000; SPRINGER *et al.*, 2010), além de fraqueza do aperto/pega da mão, mudanças posturais

e aumento na sensibilidade da parede torácica, cervical ou na região anatômica correspondente ao músculo trapézio superior (HELLMAN; HARRIS, 2002).

Uma das principais causas de dor pós-operatória, que ocorre após a dissecação axilar, é o desenvolvimento de estruturas tipo cordão, na porção medial e superior do braço e sobre a porção anterior do cotovelo. Também denominada síndrome da rede axilar (SRA), apresenta-se como um fio tenso, esticado, por baixo da pele, algumas vezes chamado cordão (KOEHLER, 2009) ou cordão de linfedema (MOSKOVITZ *et al.*, 2001).

Admite-se que essas faixas fibrosas possam ser vasos linfáticos esclerosados (HELLMAN; HARRIS, 2002), já que é uma condição que pode ocorrer após interrupção do fluxo linfático na axila, causada pela dissecação dos linfonodos axilares, pela dissecação do linfonodo sentinela (LFNS) - primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática de um tumor - por traumas, ou ainda pelo próprio câncer (BIAZÚS, 2000; KOEHLER, 2009).

A biópsia do cordão de pequeno número de pacientes indicou vasos linfáticos dilatados e fibróticos, assim como trombose venosa (MOSKOVITZ *et al.*, 2001; KOEHLER, 2009), embora esta última seja rara nas mulheres com câncer de mama (DE MARTINO *et al.*, 2012; LOVELY *et al.*, 2012).

A observação de coágulo de fibrina em veias superficiais e em vasos linfáticos axilares, submetidos a biópsia, sugere que o traumatismo linfovenoso, a estase e a hipercoagulabilidade estão implicados na gênese da síndrome (MOSKOVITZ *et al.*, 2001). Assim, evidências patológicas e anatômicas ajudam a apoiar a hipótese de origem angiolinfática da SRA (MOSKOVITZ *et al.*, 2001).

A exata origem, apresentação clínica, evolução e tratamento da síndrome da rede axilar ainda são indefinidos (LEDUC *et al.*, 2009) e, dessa forma, existe carência de guias formais nos quais possam estar baseadas intervenções terapêuticas (FOURIE; ROBB, 2009).

Embora existam trabalhos que abordem a morbidade pós-cirúrgica da síndrome da rede axilar, estes são escassos e, em sua maioria, restringem-se à apresentação de casos clínicos, sendo importante a realização de estudos que avaliem fatores relacionados à esta síndrome.

A carência supracitada de informações na literatura sobre a SRA, tais como sua etiologia, fisiopatologia, correlações clínicas e recomendações de tratamento, justificam o estudo dessa entidade nosológica, dada a possibilidade de fornecer elementos novos,

esclarecedores e úteis à prevenção dessa síndrome durante e após o tratamento das pacientes com diagnóstico de câncer de mama.

Com base na literatura consultada, admitiram-se como hipótese do presente estudo que a síndrome da rede axilar pode ser mais frequente do que é mostrado na literatura em mulheres que apresentem as seguintes condições: a) Pós tratamento cirúrgico com abordagem da axila; b) Idade avançada e IMC (índice de massa corpórea) acima de 25; c) Doenças ou hábitos que possam provocar vasculopatias – no presente estudo pesquisamos hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *Mellitus* (DM) e tabagismo; d) Câncer com características tumorais agressivas (estadio clínico e patológico avançados); e) Linfedema.

Admitiu-se, ainda, a hipótese de que a SRA pode reduzir as amplitudes de movimento ativo e passivo no membro superior ipsilateral à mama acometida quando comparado ao membro contralateral.

Para testar essas hipóteses, definiu-se como objetivo geral desta dissertação determinar a frequência e os fatores relacionados à síndrome da rede axilar em mulheres submetidas a tratamento cirúrgico de câncer de mama com abordagem da axila. Dele derivaram os objetivos específicos assim expressos:

- a) Determinar a frequência da síndrome da rede axilar nas pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama;
- b) Diferenciar o grupo de mulheres com e sem a síndrome da rede axilar quanto as características socioculturais (estado civil, cor da pele, escolaridade e tipo de profissão – classificadas quanto a baixo e alto risco);
- c) Diferenciar o grupo de mulheres com e sem a síndrome da rede axilar quanto ao estadio clínico e histopatológico do câncer de mama e quanto o tratamento instituído (cirúrgico, quimioterápico e radioterápico);
- d) Identificar as diferenças entre os grupos de mulheres com e sem síndrome da rede axilar segundo idade, IMC, tabagismo, presença de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica;
- e) Comparar as amplitudes de movimentos ativo e passivo ipsilateral à mama operada com as amplitudes do membro contralateral, bem como a perimetria dos referidos membros, em mulheres com e sem a síndrome da rede axilar;

- f) Avaliar a presença de associações entre as variáveis independentes descritas acima e a síndrome da rede axilar.

Esta dissertação está composta por cinco capítulos. No primeiro, faz-se uma exposição da fundamentação teórica, a partir da qual foram definidas as variáveis da presente pesquisa.

No segundo capítulo, apresenta-se a Revisão da Literatura, sob forma de artigo publicado na Revista Brasileira de Mastologia, em 2011, para detalhar a Fundamentação Teórica, enfatizando as alterações linfovasculares sob os aspectos histológicos, anatômicos, linfocintilográficos e funcionais, decorrentes da abordagem cirúrgica da axila no tratamento do câncer de mama. O terceiro capítulo, sob título Métodos, foi dedicado ao detalhamento do percurso da pesquisa de campo, com o objetivo de permitir a replicação do experimento.

No quarto capítulo, foram apresentados os resultados da pesquisa, sob a forma de três artigos originais a serem publicados. Finalmente, no quinto capítulo apresentam-se as Considerações Finais do presente estudo.

Seguem-se ainda as referências atinentes à Apresentação, à Fundamentação Teórica e aos Métodos desta dissertação, bem como os apêndices e anexos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:

A base para a definição das variáveis do estudo

O desenvolvimento neoplásico caracteriza-se por modificações progressivas da fisiologia da célula, com alterações de sua capacidade de proliferação, diferenciação, sobrevivência e interação com o meio ambiente extracelular. É um processo dinâmico que evolui em múltiplas etapas (RODRIGUES; CAMARGO, 2010).

O termo câncer é utilizado genericamente para representar um conjunto de mais de 100 doenças com diferentes localizações. Importante causa de doença e morte no Brasil, desde 2003, as neoplasias malignas constituem-se a segunda causa de morte na população, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informações sobre Mortalidade (BRASIL, 2012b). Sua incidência global continua a aumentar por causa do envelhecimento e aumento da população mundial, bem como devido à adoção crescente de comportamentos facilitadores da carcinogênese, nos países economicamente em desenvolvimento (JEMAL *et al.*, 2011).

O câncer de mama, cuja incidência global continua a aumentar, possui comportamento heterogêneo, apresentando espectro que varia de uma doença locorregional por todo o seu curso, até uma doença sistemicamente disseminada, por ocasião do diagnóstico (CHEN; BROCK; DOGFENG, 2010; POLYAK, 2007; WILLIS *et al.*, 2010). É, provavelmente, a neoplasia mais temida pelas mulheres, devido a sua alta frequência e, sobretudo, pelos seus efeitos psicológicos, que afetam a percepção da sexualidade e da própria imagem pessoal (BRASIL, 2012a). É o câncer globalmente mais frequente entre mulheres. Em 2008, correspondia à estimativa de 23% (1,38 milhões) de novos casos e 14% (458.400) do total de mortes por câncer no mundo (GLOBOCAN, 2008; JEMAL *et al.*, 2011) sendo a segunda maior causa de morte. É relativamente raro antes dos 35 anos de idade, mas, a partir dessa faixa etária, sua incidência aumenta rápida e progressivamente (BRASIL, 2012b).

Cerca de metade dos casos de câncer de mama e 60% das mortes ocorrem em países economicamente desenvolvidos (JEMAL *et al.*, 2011), mas as estatísticas indicam aumento de sua frequência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 1960 e 1970, registrou-se aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes (BRASIL, 2012b). No Brasil, a estimativa do número de casos novos de câncer de mama para 2012 foi de 52.680 (BRASIL, 2012b).

O aumento da incidência de câncer de mama observado em muitos países nas décadas de 1980 e 1990 provavelmente resultou da mudança nos fatores reprodutivos (incluindo o aumento do uso de terapia de reposição hormonal), bem como devido ao aumento do uso dos exames de rastreamento (JEMAL *et al.*, 2011).

A detecção precoce dos tumores por mamografia e avanços no tratamento médico tem aumentado a sobrevida das pacientes (CHEN; BROCK; DOGFENG, 2010), de forma que os índices de mortalidade por câncer de mama, antes em ascensão nos países ocidentais, têm estado, no geral, em níveis estáveis durante os anos noventa e, em alguns países, até mesmo declinado (ALTHUIS *et al.*, 2005; ERICKSON *et al.*, 2001).

A disseminação tumoral é um evento precoce no câncer de mama (BAREKATI *et al.*, 2012). Os locais mais comuns de envolvimento regional do câncer de mama são os linfonodos axilares, linfonodos da cadeia da mama interna e os linfonodos da região supra clavicular. O conhecimento da probabilidade de envolvimento desses locais e seu significado são importantes para o estadiamento e o planejamento do tratamento (HELLMAN; HARRIS, 2002), já que 70% de todas as mortes por câncer de mama ocorrem em pacientes com envolvimento dos linfonodos axilares por ocasião do diagnóstico (VERVOOT *et al.*, 2004).

O tratamento para o câncer de mama inclui: cirurgia (setorectomia, mastectomia simples, mastectomia radical modificada), associada ou não a pesquisa do linfonodo sentinela ou ressecção dos linfonodos axilares; radioterapia, quimioterapia com antracíclicos e/ou taxanes, terapia endócrina com tamoxifeno ou inibidores da aromatase, e terapia anti-HER 2 com trastuzumab, de acordo com o perfil de biomarcadores do tumor primário (EWERTZ; JENSEN, 2011). No entanto, a despeito das opções terapêuticas, o tratamento tem na esfera cirúrgica seu principal manejo, o qual tem se tornado cada vez mais refinado e menos invasivo, especialmente com o advento da técnica do linfonodo sentinela (LERNEVALL, 2000; REILAND-SMITH, 2010).

Há evidências que, após a realização do tratamento para o câncer de mama incluindo as modalidades cirúrgica, quimioterápica e radioterápica, mudanças/deficiências biomecânicas no membro superior ipsilateral podem ocorrer de doze meses a três anos após o tratamento (BENTZEN; DISCHE, 2000; SPRINGER *et al.*, 2010; TASMUTH; SMITTEN; KALSO, 1996).

O estadiamento axilar constitui importante etapa no tratamento do câncer de mama, reduzindo os riscos de recorrência axilar a menos de 5% e permitindo maior exatidão do

prognóstico e da necessidade de tratamentos adjuvantes (BLICHERT-TOFT, 2000; FERREIRA *et al.*, 2008; IVENS *et al.*, 1992; OVERGAARD, 2000). Um estudo dinamarquês cita que o envolvimento dos linfonodos axilares está presente em 44% das mulheres com câncer de mama e que o percentual de linfonodos positivos para metástase aumenta de 21%, em tumores entre 1 e 10 mm de diâmetro, a 72%, em tumores maiores que 30 mm de diâmetro (BLICHERT-TOFT, 2000).

Apesar das pesquisas para realização de cirurgias menos invasivas e menos mutiladoras, ainda não há qualquer exame complementar de imagem ou qualquer biomarcador que comprovadamente se constitua em alternativa à definição do “status” dos linfonodos axilares a não ser a abordagem cirúrgica (BLICHERT-TOFT, 2000; HILLER; CHU, 2011).

No Brasil, como predominam os diagnósticos de casos mais avançados, cirurgias extensas e disseções axilares ainda são muito utilizadas (FERREIRA *et al.*, 2008). Tal manejo cirúrgico pode levar a uma variedade de morbidades clínicas que têm impacto funcional, mas podem responder a diferentes intervenções de reabilitação (HELLMAN; HARRIS, 2002; OVERGAARD, 2000).

As morbidades clínicas mais comuns incluem edema de parede do tórax e membro superior ipsilateral, deficiências na amplitude do movimento (ADM) da articulação do ombro, fibrose da pele, fraqueza na resistência do aperto/pega da mão ou da resistência da cintura escapular, rigidez do ombro, mudanças posturais, sensibilidade na parede torácica, cervical ou na região anatômica do músculo trapézio superior, dor no braço e dormência ao longo da face anterior do braço (FERREIRA *et al.*, 2008; HELLMAN; HARRIS, 2002), ocorrendo mais frequentemente em mulheres abaixo dos 65 anos (GÄRTNER *et al.*, 2009; YAP *et al.*, 2003). A incidência de relato destes sintomas por mulheres submetidas à disseção axilar é de 76,6% (YAP *et al.*, 2003), sendo a paresia a queixa mais frequente (HACK *et al.*, 1999).

Com todo o arsenal terapêutico disponível, mulheres com câncer de mama têm 77% de probabilidade de sobrevivência em 10 anos (SOERJOMATARAM *et al.*, 2008). Dessa forma, a prevenção e o manejo das complicações que podem afetar a função do membro superior devem ser empregados proporcionando melhorias na qualidade de vida das pacientes acometidas por essa enfermidade, qualidade esta que envolve não apenas os aspectos físicos como também o bem-estar psicossocial (SHIH *et al.*, 2009).

As principais entidades psicopatológicas relacionadas ao câncer de mama e que estão presentes no período do diagnóstico e tratamento são: depressão, medo de recidivas, distúrbios do sono, problemas cognitivos, fadiga e problemas sexuais. Tais pacientes estão expostas a maior risco de divórcio, de alterações no relacionamento social e na qualidade de vida, no sentido geral (EWERTZ; JENSEN, 2011).

Outro distúrbio que se faz presente no período pré e pós-tratamento é a fadiga relacionada ao câncer. É um sintoma prevalente na doença oncológica avançada, ocorrendo em 75% a 95% dos doentes (GERBER *et al.*, 2010; MOTA; PIMENTA, 2002). É considerada patológica, quando persiste por vários meses e não diminui no repouso (GERBER *et al.*, 2010).

Fatores como alto índice de massa corpórea (IMC), com consequente aumento de substâncias inflamatórias produzidas pelos adipócitos, e do número de leucócitos, combinado com a presença de linfedema, podem contribuir para um estado inflamatório corporal geral, que se associa com o quadro de fadiga relacionada ao câncer (GERBER *et al.*, 2010).

Admite-se que procedimentos mais conservadores melhoram a qualidade de vida das pacientes quando comparados com as intervenções mais radicais, sem interferir no prognóstico (DABAKUYO *et al.*, 2009). Um estudo realizado em 2004, indicou que a realização da dissecação axilar por cirurgiões experientes pode se acompanhar de mínima morbidade em longo prazo (SILBERMAN *et al.*, 2004).

A deterioração inicial da função do membro superior ipsilateral, em mulheres que se submeteram à dissecação dos linfonodos axilares, é maior que em mulheres submetidas à biópsia do linfonodo sentinela (KOOTSTRA *et al.*, 2010). Aquelas pacientes que receberam dissecação axilar completa estarão mais propensas a desenvolver morbidades no membro superior ipsilateral mesmo sem a radioterapia pós-operatória (KOOTSTRA *et al.*, 2010; LEVITT, 2000; YAP *et al.*, 2003).

Contrariamente, uma pesquisa relatou maior incidência de morbidades pós-tratamento cirúrgico da mama após cirurgias conservadoras (setorectomias com esvaziamento axilar), talvez devido à associação frequente da radioterapia nesse grupo de pacientes ou porque a preservação dos delgados feixes nervosos seja tecnicamente mais difícil em incisões menores (TASMUTH *et al.*, 1995). Já o estudo de Rietman *et al.* (2003), que avaliaram 204 pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico para câncer de mama, não mostraram diferenças

significantes entre morbididades nos membros superiores após a dissecação axilar ou após a biópsia do linfonodo sentinela.

Levando-se em consideração as lesões de feixes nervosos, provocadas pelo tratamento cirúrgico, observa-se que as mesmas podem ser consequentes ao maior envolvimento da axila, o que levaria a um esvaziamento axilar mais agressivo e ao emprego de radioterapia e terapia endócrina subsequente. Estes procedimentos isolados ou em conjunto podem causar injúrias no plexo braquial (TASMUTH *et al.*, 1995). A pesquisa de Leidenius *et al.* (2005) evidenciou que distúrbios sensoriais eram mais comuns após a dissecação axilar, encontrando tais alterações em 66% das pacientes submetidas à dissecação axilar e em 14% das pacientes submetidas à pesquisa de linfonodo sentinela.

O estudo de Johansson *et al.* (2000) encontrou prevalência de 89% de lesão neste plexo em mulheres 30 anos após a cirurgia para câncer de mama e nas quais o tratamento radioterápico foi instituído. Rönka *et al.* (2004) observaram que problemas sensoriais na face medial do membro superior, axila e mama foram mais comuns nas pacientes que haviam sido submetidas à dissecação axilar até seis meses após a cirurgia.

Hack *et al.* (1999) observaram que o principal sintoma relacionado ao tratamento cirúrgico para o câncer de mama foi a parestesia, que poderia ser explicada pela injúria do nervo intercostobraquial durante a dissecação dos linfonodos axilares e a possibilidade de formação de neuromas nas extremidades do nervo. Outro aspecto a ser considerado é a posição do membro superior durante a cirurgia. As cirurgias mamárias requerem que o membro superior ipsilateral esteja em abdução o que pode aumentar o risco de tração do plexo braquial associado ou não ao movimento de flexão (KWAAN; RAPPAPORT, 1970). A paralisia pós-operatória do plexo braquial tem sido relatada com tempos operatórios variando de 2 a 10 horas a períodos tão curtos quanto 40 minutos (BEN-DAVID; STAHL, 1997).

Outros efeitos danosos, relacionados ao tratamento para o câncer de mama, são os produzidos pela terapia sistêmica. Os agentes quimioterápicos podem levar amenorréia (OKTEM; OKTAY, 2009; EWERTZ; JENSEN, 2011). Também, a quimioterapia juntamente com a radioterapia na mama ou no plastrão mamário esquerdo podem causar dano a órgãos vitais como o coração (RAYSON *et al.*, 2008; SCHOVER, 2008; DARBY *et al.*, 2010). Outros efeitos colaterais como espessamento endometrial, ganho de peso e diminuição do cálcio ósseo perda óssea acentuada em pacientes com menopausa prematura ou precoce e

entre mulheres na pós-menopausa (EWERTZ; JENSEN, 2011) e dor muscular e articular (GÄRTNER *et al.*, 2009) são consequentes ao tratamento hormonal.

Outro efeito colateral importante, resultante do tratamento sistêmico, são as neuropatias periféricas, especialmente em decorrência do uso de agentes microtubulos-estabilizadores, como paclitaxel e docetaxel, embora o mecanismo de sua origem permaneça incerto (LEE; SWAIN, 2006). Os primeiros efeitos de dano nervoso envolvem mudanças na eletrofisiologia e histoquímica. Em uma fase mais tardia, os achados são fibrose perineural e injúria dos vasos que irrigam tais nervos (JOHANSSON *et al.*, 2000). A prevalência varia de índices pequenos até 33% (LEE; SWAIN, 2006).

Também a quimioterapia parece ter importante função no desenvolvimento da plexopatia braquial, assim como do seroma pós-operatório, além de sangramento e infecção na cicatriz, provavelmente por causar fibrose perineural (TASMUTH *et al.*, 1995).

A radioterapia pode originar problemas no membro superior como restrições à mobilidade do braço e ombro. Os principais motivos que levariam à restrição da movimentação seriam: a SRA e a presença de dor na cicatriz, na ferida operatória, no músculo peitoral ou na axila (LEIDENIUS *et al.*, 2003). A prevalência de dificuldade de movimentação varia de menos que 10% a quase 70%, dependendo do método de avaliação (aferição ou autorrelato), tempo decorrido após a cirurgia e tipo de cirurgia, havendo associações mais frequentes com mastectomia e radioterapia do que com setorectomias e ausência de radioterapia (LEE *et al.*, 2008).

Os pacientes submetidos a radioterapia podem apresentar amplo espectro de fibrose subcutânea. As mudanças induzidas pela radiação na diferenciação de fibroblastos são consistentes com o desenvolvimento da fibrose radio-induzida (HERSKIND *et al.*, 2000)

A síndrome do ombro congelado (condição de extrema dificuldade de movimentação da articulação do ombro) consequente ao tratamento cirúrgico e também, radioterápico, é uma complicação rara, mas debilitante, que pode ser evitada pelo exercício e, quando necessário, por tratamento fisioterápico (SENOFSKY *et al.*, 1991). No entanto um estudo encontrou incidências tão altas quanto 86% após a dissecação convencional dos linfonodos axilares e 45% após a biópsia do linfonodo sentinela (LEIDENIUS *et al.*, 2003).

Uma pesquisa realizada em 2005 mostrou que o movimento de flexão da articulação do ombro ipsilateral na cirurgia estava restrito em 34% das pacientes submetidas à dissecação axilar e 16% das pacientes submetidas à biópsia de linfonodo sentinela. Em se tratando dos

outros movimentos, as amplitudes foram similares nesses dois grupos (LEIDENIUS *et al.*, 2005). Pesquisando os mesmos parâmetros, Rönka *et al.* (2004) evidenciaram após um ano, diminuição na amplitude dos movimentos de flexão e abdução da articulação do ombro em 22% das mulheres que haviam sido submetidas ao esvaziamento axilar contra 10% daquelas que haviam realizado pesquisa para o linfonodo sentinela, porém sem significância estatística. A extensão da cirurgia axilar não influenciou os movimentos de rotação externa e interna.

Além dos aspectos já discutidos, observa-se que a terapêutica empreendida para o tratamento do câncer de mama pode levar, de forma individual ou conjunta, à injúria dos linfonodos axilares, com consequente interrupção do fluxo linfático na axila, ocasionando linfoestase e diminuindo o limiar para a transmissão do impulso nociceptivo ocasionando dor, hipersensibilidade e alodinia (CHEVILLE; TCHOU, 2007; RÖNKA *et al.*, 2005). A linfoestase pode levar à acumulação regional ou generalizada de fluidos no espaço intersticial, conhecida como linfedema secundário (adquirido) (ERICKSON *et al.*, 2001; MORTIMER, 1998; PETREK; HEELAN, 1998; ROCKSON, 2008), que é o mais prontamente reconhecido atributo da incompetência linfovascular (ROCKSON, 2008).

Um estudo sugeriu que uma resposta ineficaz do sistema linfático ao estímulo provocado por exercícios físicos, poderia indicar maior risco do desenvolvimento do linfedema relacionado ao câncer de mama (LANE *et al.*, 2007). Outra investigação levantou a hipótese de que as anormalidades nos linfáticos (dérmicos) pareceriam ser consequência do linfedema, por si só, e não apenas ao tratamento do câncer de mama (MELLOR *et al.*, 2000).

A pesquisa realizada por Rönka *et al.* (2005) observou que pacientes submetidas à dissecação axilar relataram maior frequência de edema na mama e no membro superior que pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela. Outro estudo deste mesmo autor evidenciou que um terço (34,4%) das pacientes pesquisadas (n=160), submetidas ao tratamento cirúrgico, desenvolveram edema na mama um ano após a cirurgia (RÖNKA *et al.*, 2004). Esses autores concluíram que sintomas mamários após cirurgia, principalmente linfedema, são, significativamente, menos comuns após cirurgia conservadora da mama e biópsia do linfonodo sentinela que após o mesmo procedimento cirúrgico acompanhado de cirurgia axilar mais extensa.

Particularmente, o linfedema persistente ao longo dos anos resulta em hipertrofia do tecido celular subcutâneo e desenvolvimento de fibrose (CELEBIOGLU *et al.*, 2007;

TENGRUP *et al.*, 2000), características essas que, quando presentes, são suficientes para identificar a patogênese linfática do edema (ROCKSON, 2008).

A prevalência do linfedema que ocorre após a terapia local (cirúrgica e/ou radioterápica) varia entre os estudos de 9.4% a 25%, um a cinco anos após o diagnóstico, a depender do método de avaliação (CELEBIOGLU *et al.*, 2007; HERD-SMITH *et al.*, 2001; HOPWOOD *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2008; SAGEN; KÅRESEN; RISBERG, 2009; SENOFISKY *et al.*, 1991). Na maioria dos pacientes, o linfedema ocorre nos primeiros três anos após a cirurgia. Um estudo observou que dois terços das pacientes desenvolveram linfedema nos primeiros dois anos (TENGRUP *et al.*, 2000); já, nos anos seguintes, a incidência reduziu-se a aproximadamente 1% (EWERTZ; JENSEN, 2011; SPRINGER *et al.*, 2010). Todavia a prevalência de linfedema pode ser superestimada quando são levados em consideração os autorrelatos obtidos por questionários, uma vez que distúrbios sensoriais como parestias ou parestesias podem ser entendidas pelas pacientes como linfedema (LEIDENIUS *et al.*, 2005).

Os fatores que podem influenciar o desenvolvimento do linfedema secundário no membro superior ipsilateral são o número de linfonodos removidos, radioterapia na axila (HERD-SMITH *et al.*, 2001; JOHANSSON; OHLSSON, 2002; MITTENDORF, 2009; SILBERMAN *et al.*, 2004), infecção da ferida operatória, tempo de drenagem pós-cirúrgica, imobilidade do membro ipsilateral (JOHANSSON; OHLSSON, 2002), obesidade (JOHANSSON; OHLSSON, 2002; MITTENDORF, 2009; SAGEN; KÅRESEN; RISBERG, 2009) e esquelitização da veia axilar (SENOFISKY *et al.*, 1991).

Em um estudo, obesidade e infecção/injúria foram os fatores preditivos estatisticamente mais associados ao linfedema (SILBERMAN *et al.*, 2004). A importância do IMC como preditor do edema no membro contralateral e ipsilateral à cirurgia foi corroborada pela identificação de que mulheres com maior índice de massa corpórea têm maiores índices de edema no membro superior afetado (YAP *et al.*, 2003). Outra pesquisa observou que retalhos cutâneos muito finos com remoção de linfáticos do tecido subcutâneo e incisões extensas podem contribuir na gênese do linfedema (KARAKOUSIS, 2006).

Quanto ao diagnóstico clínico do linfedema, o método mais utilizado é a comparação da circunferência dos membros superiores aferida por fita métrica. A medida de mais de uma localização é importante já que a forma dos membros pode diferir entre indivíduos antes e

após o linfedema, bem como em um mesmo indivíduo. Não há uma medida padrão porém 2cm de diferença entre os braços é o parâmetro mais aceito (PETREK, HEELAN, 1998).

Outras morbidades que ocorrem após o tratamento cirúrgico do câncer de mama são os seromas, hematomas e as infecções. A obesidade pode ser um agente facilitador destes problemas. Um artigo de revisão demonstrou moderada evidência sobre como indivíduos com maior peso corporal submetidos a mastectomia radical estão mais suscetíveis a formação de seroma e a um tempo de uso de dreno maior que três dias, quando comparados àqueles submetidos a mastectomia simples (KUROI *et al.*, 2006).

Tem sido proposto que baixos níveis de fibrinogênio e atividade da rede fibrinolítica nos fluidos linfáticos contribuem para a formação do seroma (VITUG; NEWMAN, 2007). Além disso, sabe-se que a secção dos vasos linfáticos durante a cirurgia leva a sua formação tardia, porém, sua etiologia ainda não está completamente elucidada (IOVINO *et al.*, 2012). Sua incidência pode chegar a 50% quando o tempo do uso de dreno na axila é encurtado (DALBERG *et al.*, 2004). Os espaços fechados das cavidades das cirurgias mamárias, as cicatrizes cirúrgicas e a cavidade situada entre a parede torácica anterior e a pele do sítio da mastectomia são os principais sítios de acúmulo de seroma (VITUG; NEWMAN, 2007).

No que se refere à presença de hematoma como complicação pós-tratamento cirúrgico mamário, observa-se que sua incidência tem sido reduzida drasticamente pelo uso rotineiro do eletrocautério, mas esta complicação continua a ocorrer em 2% a 10% dos casos (LOVELY *et al.*, 2012).

Episódios recorrentes de celulite mamária, ocorrendo vários meses a anos após quadrantectomia e/ou radioterapia, têm uma incidência em torno de 5% de pacientes, mas esta complicação incomum e tardia causa significativa preocupação por causa da necessidade de exclusão do carcinoma inflamatório da mama. A causa do aparecimento tardio do edema da mama e celulite é incompletamente entendida, mas se aceita a presença da obstrução linfática, que afeta a drenagem intramamária. Os fatores de risco para estas condições incluem história de complicações pós-operatórias tais como hematoma e seroma, linfedema do membro superior e cirurgias mamárias com retirada de maior volume glandular (VITUG; NEWMAN, 2007).

No que tange aos sintomas algícos que ocorrem durante e após o tratamento para o câncer de mama, observou-se que 92% das pacientes com início das queixas de dor no membro superior ipsilateral em doze meses tinham recebido radioterapia (SPRINGER *et al.*,

2010). Segundo Gärtner *et al.* (2009) 47% das mulheres que receberam tratamento para câncer de mama referem dor na região da cirurgia 1 a 3 anos após a finalização do tratamento.

A incidência de dor crônica parece ser maior em mulheres jovens, com estadió clínico primário mais avançado e que tinham tido queixas de dores de maior intensidade no pós-operatório imediato (STEEGERS *et al.*, 2008; TASMUTH *et al.*, 1995). Também a dor crônica no membro superior esteve associada à invasão tumoral dos linfonodos axilares e ao tratamento endócrino (TASMUTH *et al.*, 1995). Os fatores de risco para este sintoma incluem idade mais jovem (GÄRTNER *et al.*, 2009; VITUG; NEWMAN, 2007), tumores com maior diâmetro, submissão à radioterapia e à quimioterapia, presença de depressão e deficiência dos mecanismos de defesa (VITUG; NEWMAN, 2007).

As queixas de dor tendem a diminuir com o tempo, mas persistem em cerca de 20% das pacientes, decorridos três anos da cirurgia (EWERTZ; JENSEN, 2011). Um estudo mostrou que 47% das mulheres tratadas para câncer de mama relatavam dor, 58% relatavam distúrbios sensoriais na região da cirurgia, um a três anos após este tratamento, e metade das mulheres relatava dor, com intensidade de moderada a intensa (GÄRTNER *et al.*, 2009).

Com a evolução de cirurgias mais radicais para cirurgias conservadoras, que se tornaram o padrão para o tratamento do câncer de mama nos estádios iniciais (DABAKUYO *et al.*, 2009), observou-se que a dor crônica, também ocorrem após setorectomia ou quadrantectomia (FERREIRA *et al.*, 2008), havendo relato de incidência de 10,8% deste sintoma após cirurgias conservadoras (YAP *et al.*, 2003).

Steegeers *et al.* (2008) encontraram uma prevalência de 23% de dor crônica sem dissecação dos linfonodos axilares clássica e de 51% com a dissecação dos linfonodos. Alguns estudos observaram que as queixas de dores no membro superior eram mais comuns após a dissecação axilar do que após a biópsia do linfonodo sentinela (LEIDENIUS *et al.*, 2005; RÖNKA *et al.*, 2005). Leidenius *et al.* (2005) referiram que 40% das pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela e 13% das pacientes submetidas à dissecação axilar estavam completamente livres de sintomas no membro superior ipsilateral após três anos de cirurgia.

O estudo de Hack *et al.*, realizado em 1999 observou que a queixa de dor foi significativamente mais associada ao número de linfonodos dissecados. Uma associação entre a queixa de dor e a localização do tumor no quadrante superior não foi evidenciada no estudo de Gärtner *et al.* (2009).

A dor após cirurgia para câncer de mama pode resultar de danos, geralmente transitórios e autolimitados, aos músculos e ligamentos ou podem acometer o tecido nervoso, o que acarretaria prolongamento do sintoma (JUNG *et al.*, 2003). Uma minoria das pacientes com câncer de mama experimenta dor crônica incisional, que pode ser debilitante, refratária aos analgésicos e se estender por meses ou anos após a cirurgia (VITUG; NEWMAN, 2007).

A causa mais comum de dor após mastectomia é o trauma do nervo intercostobraquial (ABDI; SHEON, 2012; STEEGERS *et al.*, 2008). Este nervo, frequentemente lesado durante a dissecação axilar, leva, também, ao aparecimento de parestesias. A pele suprida pelo nervo seccionado parece ter alteração de sua termorregulação sendo, consequentemente, susceptível a injúrias como queimaduras (BROOKS *et al.*, 2008). Segundo a pesquisa de Gärtner *et al.* (2009), a dor crônica pós cirurgia e terapia adjuvante para câncer de mama pode ser caracterizada como um “estado neuropático de dor” e resulta da lesão do nervo intercostobraquial. O fato de a incidência e a intensidade de dor no membro superior ipsilateral manterem significativa correlação com a incidência de parestesias, edema, sensações “fantasma” e fraqueza muscular, confirma a injúria nervosa (TASMUTH *et al.*, 1995).

Outra explicação da dor no membro superior poderia ser a distrofia simpática reflexa, também denominada *complex regional pain syndrome* (CRPS), uma alteração de uma região do corpo, geralmente das extremidades, caracterizada por dor, edema, limitação da amplitude de movimento, instabilidade vasomotora, alterações da pele e desmineralização óssea desigual (ABDI; SHEON, 2012).

A plexopatia induzida por radiação, ou seja, a neurite radioativa, também é causa bem conhecida de dor crônica (WALLACE *et al.*, 1996). A dissecação axilar e radioterapia foram significativamente mais associadas com a presença de dor independentemente do procedimento cirúrgico (mastectomia ou cirurgia conservadora) ou do uso da quimioterapia (GÄRTNER *et al.*, 2009).

A quimioterapia e a radioterapia parecem não se relacionar à presença de dor crônica na cicatriz (TASMUTH *et al.*, 1995), porém Gärtner *et al.* (2009) encontraram forte associação entre quimioterapia e relato de dor assim como distúrbios sensoriais no membro superior ipsilateral à cirurgia e na área mamária operada, quando utilizaram análise univariada. Tal efeito desapareceu quando foi empregada análise multivariada.

Sangramentos/hematomas no pós-operatório parecem ter associação maior com a presença de dor na cicatriz, provavelmente devido à fibrose resultante desses processos patológicos (TASMUTH *et al.*, 1995).

Uma das principais causas de dor pós-operatória e que provavelmente se relaciona ao tratamento cirúrgico do câncer de mama com abordagem da axila é a síndrome da rede axilar (SRA) que se caracteriza pelo desenvolvimento de estruturas tipo cordão na porção medial e superior do braço e sobre a porção anterior do cotovelo, achado este condição fundamental para o diagnóstico da síndrome (HELLMAN; HARRIS, 2002), podendo se estender proximal, ao longo da parede torácica lateral (KOEHLER, 2009).

A incidência da síndrome da rede axilar, também denominada cordão (KOEHLER, 2009) ou cordão de linfedema (HELLMAN; HARRIS, 2002), ainda não é bem definida (KOEHLER, 2009). Tem incidência variável referida como 6% (MOSKOVITZ *et al.*, 2001), 28.1% (BERGMANN *et al.*, 2012), 38.2% (BERGMANN *et al.*, 2007) 42.3% (LEIDENIUS *et al.*, 2003), até 48.3% (LACOMBA *et al.*, 2009), segundo os poucos relatos da literatura, dada sua vaga definição (TILLEY; MACLEAN; KWAN, 2009).

Sua incidência, quanto ao tipo de abordagem cirúrgica na axila, varia entre 36%, nas mulheres submetidas a dissecação axilar, e 11,7%, quando a pesquisa para o linfonodo sentinela foi realizada (BERGMANN *et al.*, 2012). No entanto a SRA, observada após a biópsia do linfonodo sentinela (após a pesquisa do linfonodo sentinela, há relato de incidência de 10% (LEIDENIUS *et al.*, 2003) tem sido menos severa e encontra-se limitada à axila e à face medial do braço, sem extensão ao pulso (MOSKOVITZ *et al.*, 2001).

Moskovitz *et al.* (2001) observaram que a SRA parecia não se associar com a presença e o número de linfonodos positivos à dissecação axilar. No entanto outro estudo identificou que mulheres com linfonodos positivos ao exame histopatológico tinham um risco de 62% maior de desenvolvimento da SRA que mulheres sem metástases nos linfonodos axilares (BERGMANN *et al.*, 2012).

A SRA é uma causa autolimitada importante de morbidade da cirurgia axilar, ocorrendo não apenas no período do pós-operatório imediato (LACOMBA *et al.*, 2009). O início dos sintomas ocorre uma a duas semanas após a cirurgia com resolução espontânea em dois a três meses (KOEHLER, 2009; LACOMBA *et al.*, 2009). No entanto esse aspecto também é objeto de controvérsias, pois alguns autores têm relatado aparecimento ou retorno

da SRA, meses ou até mesmo anos após a cirurgia (LEIDENIUS *et al.*, 2003; LACOMBA *et al.*, 2009).

Estudos encontraram uma média de idade menor para pacientes com SRA do que pacientes sem SRA (LACOMBA *et al.*, 2009; BERGMANN *et al.*, 2012). Este fato poderia estar relacionado ao IMC, já que pessoas com idade mais avançadas tendem a obter maior ganho de peso por diminuição natural do metabolismo (LACOMBA *et al.*, 2009).

A SRA é mais proeminente em pacientes magras, talvez devido à espessura do tecido celular subcutâneo, já que nas pacientes com tecido celular subcutâneo espesso a detecção da rede pode ser difícil, além de dificultar a aderência da pele aos tecidos subjacentes proporcionadas pelos cordões (KOEHLER, 2009).

Esta síndrome é caracterizada pela presença de uma rede axilar em sua maioria visível no exame físico pós-operatório (Figura 1.1), quando as pacientes tentam abduzir seus braços (KOEHLER, 2009; MARCUS; PAWADE; VELLA, 1990; MOSKOVITZ *et al.*, 2001); pela dor originada na axila (KOEHLER, 2009; MOSKOVITZ *et al.*, 2001) e/ou no olécrano (HELLMAN; HARRIS, 2002; TILLEY; MACLEAN; KWAN, 2009), irradiando para a porção inferior do braço ipsilateral, causando limitação à movimentação dos ombros e extensão do cotovelo (HELLMAN; HARRIS, 2002; TILLEY; MACLEAN; KWAN, 2009), levando alterações nos padrões de movimento (CHEVILLE; TCHOU, 2007).

Figura 1.1 - Síndrome da rede axilar



Os cordões costumam romper-se espontaneamente ou durante uma sessão de tratamento, quando o terapeuta lhes aplica tração manual. Estas estruturas não sangram após

serem rompidas (HELLMAN; HARRIS, 2002). Estes podem ser observados pela retração da pele ou algumas vezes dirigindo-se ao membro superior ipsilateral; uma protrusão ou retração da pele é vista perto dos vasos venosos dependendo da espessura da pele (CATANIA *et al.*, 1992).

Admite-se que essas faixas fibrosas possam ser vasos linfáticos esclerosados (HELLMAN; HARRIS, 2002; MARSCH *et al.*, 1986) tendo sido sugerido o termo “linfangiofibrose trombótica oclusiva” por Marsch *et al.* (1986). A SRA pode ser sugerida como uma variante da Síndrome de Mondor, ou seja, uma tromboflebite benigna das veias superficiais da mama (DIXON, 2012), já que os sintomas típicos desta síndrome são a presença de um ou mais cordões palpáveis e dolorosos no tecido subcutâneo (VITUG; NEWMAN, 2007). A incidência de câncer de mama em associação com a síndrome de Mondor é de 11,7% (CATANIA *et al.*, 1992).

A biópsia do cordão de pequeno número de pacientes indica linfáticos dilatados, trombose venosa e fibrose nos linfáticos (KOEHLER, 2009; MOSKOVITZ *et al.*, 2001; REEDIJK *et al.*, 2006; REZENDE; FRANCO; GURGEL, 2005). Assim, evidências patológicas e anatômicas contribuem para apoiar a origem angiolinfática da SRA. A observação de coágulo de fibrina em veias superficiais e em vasos linfáticos de redes axilares que foram submetidos a biópsias sugere que traumatismo linfovenoso, estase e hipercoagulabilidade estão implicados na gênese da síndrome. Assim, a remoção dos linfonodos axilares levaria a SRA por vários mecanismos (MOSKOVITZ *et al.*, 2001).

Os vasos linfáticos sofreriam uma injúria que obstruiria o fluxo de linfa (KOEHLER, 2009; MOSKOVITZ *et al.*, 2001), o que levaria à trombose, resultando em inflamação, fibrose e encurtamento dos tecidos. Adicionalmente, a injúria tecidual provocada no ato operatório liberaria o fator tecidual que poderia causar hipercoagulabilidade nos tecidos adjacentes (MOSKOVITZ *et al.*, 2001). Contudo, a despeito da trombose linfática parecer ser mais comum, a trombose venosa, principalmente a profunda (TVP) do membro superior é uma entidade incomum. As principais etiologias incluem trombose primária relacionada ao estresse ou esforço, trauma cirúrgico ou acidental, canalização venosa, tromboflebite química ou infecciosa, síndrome do desfiladeiro torácico, insuficiência cardíaca congestiva, uremia, vasculites, trombocitoses, policitemia (HUNG, 1989) e neoplasias malignas (HUNG, 1989; VITUG; NEWMAN, 2007).

Diante do exposto, a dissecação dos linfonodos axilares, dissecação do linfonodo sentinela, traumas, ou uma obstrução devida ao próprio câncer (KOEHLER, 2009; LEIDENIUS *et al.*, 2003; REEDIJK *et al.*, 2006), assim como o traumatismo linfovenoso que ocorre na retração do tecido e no posicionamento da paciente durante a dissecação dos linfonodos axilares (MOSKOVITZ *et al.*, 2001) podem estar implicados na gênese da SRA.

Dentre os fatores contribuintes para as doenças vasculares, ainda não parece ser conhecida a contribuição do fumo e doenças como diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica, na gênese da SRA, porém, é descrito na literatura que todas as três condições estão presentes na etiologia de complicações micro e macrovasculares (QUEIROZ *et al.*, 2011).

O hábito de fumar provoca danos vasculares bem estabelecidos já que o tabagismo acelera e agrava a aterosclerose e aumenta o risco de doenças arteriais coronárias. A nicotina estimula a liberação de catecolaminas, estimula as lesões no endotélio arterial e promove a aterogênese (YUGAR-TOLEDO; MORENO JÚNIOR, 2002).

Os tabagistas apresentam alteração tanto no balanço vascular biológico, propiciando a trombogênese por meio de efeitos nas plaquetas e fatores de coagulação, como no balanço do tônus vascular, favorecendo a vasoconstrição. O tabagismo também potencializa a trombose na disfunção endotelial por meio do aumento da concentração plasmática de fibrinogênio e de alterações na atividade plaquetária (YUGAR-TOLEDO; MORENO JÚNIOR, 2002). Nicotina e outros componentes dos cigarros têm efeitos colaterais bem conhecidos nos pequenos vasos da pele, resultando em aumento aproximado de quatro vezes no risco de infecção de pele após cirurgia mamária (VITUG; NEWMAN, 2007).

Já os pacientes diabéticos tipo 2 têm propensão quatro vezes maior de apresentar doença vascular periférica e doença vascular cerebral. Alguns fatores que, juntamente com diabetes mellitus, levam a complicações vasculares são principalmente hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, bem como disfunção endotelial, estado pró-trombótico e inflamação (QUEIROZ *et al.*, 2011).

Outro aspecto igualmente observado foi a associação da SRA e outras morbidades pós abordagem cirúrgica da axila. Em um estudo, mulheres com um aumento do volume do membro superior (> 200 ml) nos primeiros seis meses após o esvaziamento axilar tinham um risco de 1.54 maior de SRA em comparação com aquelas com volume normal (BERGMANN *et al.*, 2007). Outro estudo, que avaliou a efetividade da fisioterapia para prevenir a presença

de linfedema pós-esvaziamento axilar em cirurgias para tratamento do câncer de mama, encontrou entre 18 pacientes que desenvolveram linfedema secundário, 12 apresentando SRA na segunda e terceira semana após o procedimento cirúrgico (LACOMBA *et al.*, 2010), já outro estudo (MOSKOVITZ *et al.*, 2001) encontrou uma concomitância de 11%. Contrariamente, Bergmann *et al.* (2012) não encontraram associação entre a ocorrência de linfedema e SRA, porém tratando-se de sensação de edema (edema subjetivo) houve um aumento de quase duas vezes no risco de desenvolvimento de SRA.

A respeito da ocorrência de complicações de cicatrização pós-cirúrgicas, observou-se que a presença de hematomas esteve estatisticamente associada a SRA, dobrando seu risco. A injúria cirúrgica do nervo intercostobraquial (cl clinicamente traduzida pela presença de paresia), aumentou em três vezes o risco de desenvolvimento de SRA (BERGMANN *et al.*, 2012).

Apesar do exposto sobre os fatores etiológicos e associados, não foram identificadas sequelas a longo prazo nas pacientes com SRA (MOSKOVITZ *et al.*, 2001), sendo observado sua regressão espontânea 12 semanas após o início (REEDIJK *et al.*, 2006).

A origem exata, apresentação e evolução clínica, bem como o tratamento da SRA ainda carecem de melhor elucidação (FOURIE; ROBB, 2009; LEDUC *et al.*, 2009) e apesar do uso de antiinflamatórios não hormonais ou opióides para o manejo da dor (AYDOGAN *et al.*, 2009), há uma carência de guias formais nos quais possam ser baseadas as intervenções terapêuticas (FOURIE; ROBB, 2009).

3. REVISÃO DA LITERATURA:

Artigo publicado na Revista Brasileira de Mastologia

ARTIGO DE REVISÃO

Alterações vasculares resultantes da abordagem cirúrgica da axila: uma revisão da literatura

Vascular disorders after axillary surgery: a literature review

Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima¹, Hilton Justino da Silva², Caroline Wanderley Souto Ferreira³

Descritores

Transtornos hemostáticos
Lesões do sistema vascular
Axila
Complicações pós-operatórias
Excisão de linfonodo
Vasos linfáticos
Vasos sanguíneos
Dissecação
Trombose
Fibrose

Keywords

Hemostatic disorders
Vascular system injuries
Axilla
Postoperative complications
Lymph node excision
Lymphatic vessels
Blood vessels
Dissection
Thrombosis
Fibrosis

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública. No Brasil, como ainda predominam os diagnósticos nos estágios avançados, cirurgias extensas e disseções axilares ainda são muito utilizadas. Tais procedimentos podem levar a uma variedade de problemas clínicos, normalmente relacionados à etiologia vascular, que têm impacto funcional. **Objetivos:** Analisar as alterações linfovasculares sob os aspectos histopatológicos, anatômicos, linfocintilográficos e funcionais, decorrentes da abordagem cirúrgica da axila. **Métodos:** A revisão da literatura foi realizada a partir das bases de dados LILACS, PubMed e BIREME, via descritores DeCS/MeSH, tendo a busca sido feita entre os meses de setembro a outubro de 2011. **Resultados:** Os estudos que avaliaram os aspectos histopatológicos tiveram a trombose dos vasos linfáticos como o achado em comum. Naqueles que avaliaram os aspectos linfocintilográficos, ficou evidenciado a presença de um fluxo linfático retrógrado, além do surgimento, do ponto de vista anatômico demonstrado pela linfocintilografia, de vias linfáticas colaterais. Outro estudo, que avaliou os aspectos funcionais, observou que a captação do radiofármaco usado, na axila, foi mais lenta em pacientes com esvaziamento axilar nas situações de repouso e exercício. **Conclusões:** A maioria dos estudos atesta importantes alterações vasculares que se estabelecem após a cirurgia da axila, em todos os aspectos pesquisados. Tais alterações podem permanecer por anos, resultando em transtornos clínicos aparentes como déficit de força, linfedema, síndrome da rede axilar, dentre outros, cujas origens, no sistema vascular, ainda carecem de maior atenção.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is considered a public health problem. In Brazil, as still predominate in advanced diagnostics, extensive surgery and axillary dissections are still widely used. Such procedures may lead to a variety of clinical problems, normally related to the etiology vascular, with functional impact. **Objectives:** To analyze the linfovascular changes under histopathological, anatomical, functional and lymphoscintigraphic aspects, resulting from the surgical approach of the axilla. **Methods:** The literature review was performed from the databases LILACS, PubMed and BIREME, by DeCS/MeSH. The search was made between the months September-October 2011. **Results:** The studies that assessed the histopathological aspects had thrombosis of lymphatic vessels as found in common. In those studies that evaluated aspects lymphoscintigraphic, evidenced the presence of a retrograde lymphatic flow, besides the appearance of collateral lymphatic pathways shown by lymphoscintigraphy. Another study that evaluated the functional aspects, noted that the uptake of the radiopharmaceutical used, in the armpit, was slower in patients with axillary lymph node dissection in situations of rest and exercise. **Conclusions:** Most studies attest important vascular changes that take place after surgery of axilla in all aspects analyzed. Such changes may persist for years, resulting in clinical disorders such apparent strength deficit, lymphedema, axillary web syndrome, among others, which origins in the vascular system, still require further attention.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como parte da disciplina de revisão sistemática – Recife (PE), Brasil.

¹Médica; Aluna do Mestrado em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da UFPE – Recife (PE), Brasil.

²Professor Doutor do Mestrado em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da UFPE – Recife (PE), Brasil.

³Professora Doutora e Orientadora do Mestrado em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da UFPE – Recife (PE), Brasil.

Endereço para correspondência: Kassandra Pessoa – Avenida Fernando Simões Barbosa, 646, apto. 1902 – Boa Viagem – CEP: 51021-060 – Recife (PE), Brasil – E-mail: ka75@bol.com.br

Recebido em: 15/03/2012 Aceito em: 23/04/2012

Introdução

A dissecação dos linfonodos axilares (DLA) tem sido uma parte integral do tratamento cirúrgico para câncer de mama invasivo. O estadiamento axilar é considerado o mais importante fator prognóstico independente, após o status do tumor primário, para recorrência e sobrevida^{1,2}.

Aquelas pacientes que são submetidas à dissecação axilar dos níveis I, II e III são mais propensas a desenvolver morbidades pós-cirúrgicas, mesmo sem a adição do tratamento radioterápico pós-operatório; a aplicação da radioterapia aumenta as taxas de complicações e o grau de severidade das mesmas³.

O linfedema da extremidade superior é a complicação que gera mais preocupação após a DLA (linfedema secundário), porque podem ocorrer vários anos após a cirurgia e, quando ocorre, tende a ser refratário ao tratamento⁴. Outra complicação vascular é a trombose da veia axilar resultante de compressão ou tração durante a cirurgia⁴.

O linfedema secundário é causado pela inabilidade da rede de capilares linfáticos de drenar o fluido extracelular após a retirada dos linfonodos regionais⁵. Contudo, o dano cirúrgico e/ou radioterápico parece ser insuficiente para explicá-lo, pois apenas uma minoria de mulheres desenvolvem linfedema após esses tratamentos. Geralmente, há um período de latência de meses ou até mesmo anos antes do aparecimento dos sintomas, e o edema é, usualmente, localizado. Dessa forma, anormalidades no sistema venoso podem ser um fator de contribuição para o desenvolvimento do linfedema⁶.

Outra morbidade pós-cirúrgica é a síndrome da rede axilar que, segundo alguns estudos, seria resultante da trombose dos vasos linfáticos^{2,7,8} enquanto em outro⁴, seria resultante de alterações cicatriciais.

A maioria dos trabalhos que estudam as morbidades após a DLA o fazem sob o ponto de vista clínico; sabendo-se, contudo, que a maior parte dessas complicações é de etiologia vascular. Então, a presente revisão se propõe a descrever as alterações vasculares decorrentes da DLA, sob o ponto de vista histopatológico, anatômico, linfocintilográfico e funcional.

Métodos

Estratégia de pesquisa

A revisão da literatura foi realizada a partir das bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *US National Library of Medicine/National Institute of Health* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS-BIREME), via Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), tendo a busca sido feita entre os meses de setembro a outubro de 2011.

Foram utilizados os descritores: transtornos hemostáticos, lesões do sistema vascular, axila, complicações pós-operatórias, excisão de linfonodo, vasos linfáticos, vasos sanguíneos, dissecação, trombose e fibrose, para pesquisa no LILACS e via descritores DeCS/MeSH, e seus correspondentes em inglês, para pesquisa na PubMed. Não utilizamos termos livres nesta revisão.

Crítérios de seleção

Os critérios de inclusão dos estudos nesta revisão foram: os trabalhos deveriam abordar o tema da cirurgia axilar com avaliação dos linfonodos e suas complicações pós-operatórias; as complicações pós-operatórias deveriam ser vasculares com avaliação de suas alterações; essas alterações deveriam ser pesquisadas por técnicas que se referissem ao fenômeno vascular *per se*. Só foram incluídos, na presente revisão, trabalhos cujo idioma fosse o inglês, português e espanhol. Foram utilizados os limites: humanos, sexo feminino e adultos. Foram critérios de exclusão: artigos repetidos, artigos de revisão, estudos cujo objetivo fosse abordar prevenção e tratamento das complicações pós-cirurgia da axila, estudos sobre técnicas cirúrgicas, fatores de risco e prognóstico.

Análise dos dados

A seleção dos artigos encontrados, com a busca nas diferentes bases de dados, foi realizada em três etapas:

- Na primeira etapa, após o cruzamento dos descritores, foi realizada a leitura dos títulos dos estudos encontrados. Foram excluídos aqueles títulos que, claramente, não se enquadravam nos critérios supracitados. Foram selecionados para a etapa seguinte os que se enquadraram nos critérios anteriores e os casos nos quais houve dúvidas ou títulos pouco esclarecedores.
- Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos resumos dos estudos selecionados e, novamente, foram excluídos aqueles que não se adequavam aos critérios anteriormente expostos.
- Na terceira etapa, os textos dos artigos restantes foram lidos na íntegra para averiguar a possibilidade de inclusão nesta revisão.

Na base de dados PubMed, cruzando-se os descritores, foram encontrados 2.386 artigos, dos quais 2.172 foram excluídos pelo título; foram lidos os 214 resumos (títulos selecionados), dos quais foram excluídos 132, restando 82 resumos.

Na base de dados BIREME (via descritores DeCS/MeSH), foram encontrados 473 artigos, dos quais 378 foram excluídos pelo título, restando 95 artigos. Desses, após a leitura dos seus resumos, foram excluídos 61 artigos, restando 34 resumos.

Na base de dados LILACS após cruzamento dos descritores, obtivemos 21 artigos, dos quais 17 foram excluídos pelo título e quatro excluídos pela leitura dos resumos, não havendo artigos incluídos nesta revisão pertencentes a essa base de dados.

Os 116 resumos selecionados foram submetidos à nova avaliação, utilizando-se os critérios do idioma (só foram aceitos artigos cujos idiomas fossem português, inglês e espanhol), sendo excluídos 19 artigos; quanto ao critério de repetição, havia 61 artigos repetidos.

Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão, obtivemos 36 artigos cujos textos foram lidos na íntegra e, desses, selecionados nove artigos para participarem desta revisão (Figura 1).

Resultados

Na busca de dados na literatura, não foram encontrados estudos randomizados que abordassem o tema e, diante do exposto, não foram obtidos dados suficientes para a realização de uma metanálise, pois a heterogeneidade dos artigos não possibilitou o agrupamento através de análise estatística. Assim, os resultados deste estudo serão em forma de revisão narrativa, embora tenhamos usados critérios sistemáticos de busca dos artigos.

Para melhor apresentação dos resultados, optou-se por considerar as seguintes características dos artigos selecionados: Autor/ano, número de casos, objetivo do estudo, tipo do estudo, método de avaliação das alterações vasculares e alterações vasculares (Quadro 1).

A heterogeneidade dos artigos pôde ser percebida com relação aos períodos de publicação dos manuscritos, ressaltando-se que desde o primeiro artigo publicado⁸ até os mais recentes^{1,5,9}, houve poucas publicações sobre as alterações vasculares que ocorreram após a cirurgia da axila. Observa-se uma intensificação nas publicações a partir de 2005, porém ainda com pouca ênfase sobre o tema.

Observamos a escassez de trabalhos prospectivos: apenas quatro artigos tiveram esse desenho de estudo, o primeiro em 2000⁸ e os seguintes a partir de 2005^{1,6,10}. Todos eles utilizaram métodos de imagem para avaliação das alterações vasculares; três utilizaram a linfografia e outro realizou uma avaliação ultrassonográfica com uma sonda linear de 8 MHz. Dentre os achados desses estudos, os mais importantes foram: vasos linfáticos com maior comprimento e mais estreitos nos membros superiores ipsilaterais a cirurgia (MSIC) com linfedema, que os dos controles (sem linfedema), aumento do número de anéis linfáticos e do número de pontos de ramificações nesses anéis, nas pacientes com linfedema no MSIC¹⁰; menor pulsatilidade venosa nas pacientes com linfedema nos MSIC; estenose venosa com menor fluxo pulsátil foi demonstrada em 10 mulheres, duas sem linfedema⁶; 3 (n=30) pacientes tiveram disfunção linfática manifestada pelo fluxo dérmico retrógrado no MSIC; porém, quatro de seis pacientes com linfedema

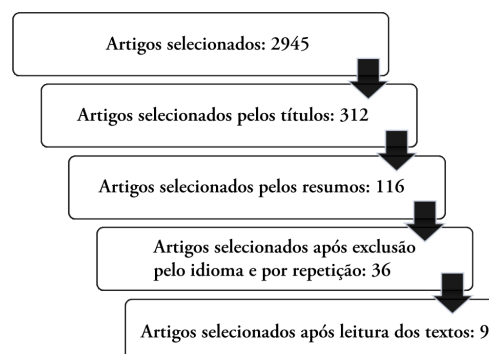


Figura 1. Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão segundo descritores e bases de dados

não mostraram nenhum fluxo dérmico retrógrado ou outra patologia na avaliação visual ou quantitativa¹.

O quarto estudo prospectivo avaliou as alterações vasculares nos MSIC em pacientes em repouso e pacientes submetidas à atividade física, observando-se que a captação do radiofármaco na axila (AX) foi mais lenta, tanto em pacientes com esvaziamento axilar e linfedema (BCRL), quanto naquelas com esvaziamento axilar, mas na ausência de linfedema (BC) nas situações de repouso e exercício⁹.

Nessa busca, obtivemos dois estudos retrospectivos, o primeiro⁷ avaliou as alterações vasculares, através dos resultados de biópsias realizadas em quatro pacientes (em um total de 44), de cordões fibrosos palpáveis que se originavam na axila, em pacientes que se submeteram ao tratamento cirúrgico para o câncer de mama. As biópsias revelaram dilatação dos vasos linfáticos, coágulo de fibrina e trombose venosa em vários estágios de recanalização.

No estudo de Szuba et al.¹¹, o método utilizado para avaliação das alterações vasculares foi a venografia com radiocontraste, em pacientes com linfedema do MSIC, associada à suspeita clínica de obstrução venosa; seus principais achados foram: circulação venosa colateral visivelmente distendida; atraso no esvaziamento das veias superficiais durante a elevação do membro superior; telangiectasias venosas; em sete pacientes com edema de membro superior, observou-se obstrução linfático-venosa.

Os três artigos finais tratam de relatos de casos cabendo a dois deles^{2,8} a avaliação histopatológica de lesões palpáveis, visíveis, presentes na região axilar e antebraço, cujos resultados foram: trombose dos vasos linfáticos, tecido nervoso com dilatação linfática perineural, tecido cicatricial com colágeno e poucos capilares⁸ e oclusão trombótica de um vaso linfático seguido por recanalização² (Quadro 2).

Quadro 1. Estudos selecionados que avaliaram as alterações vasculares após abordagem cirúrgica da axila

Estudo/ano	Número de casos	Objetivo do estudo	Tipo do estudo	Método de avaliação das alterações vasculares	Alterações vasculares
Marcus et al. ⁸ /1990	5	Relatar uma complicação da cirurgia axilar para tratamento do câncer de mama	Relato de casos	Biópsia de cordões tensores, que se originavam na axila, excisados e submetidos à avaliação histológica	Em dois casos, observaram-se vasos linfáticos trombosados; Em um dos casos, o tecido retirado correspondeu a um tronco nervoso, cujos linfáticos perineurais estavam dilatados; Não houve casos de linfangite ou invasão linfática tumoral; Um dos casos mostrou apenas tecido colágeno com uns poucos capilares.
Mellor et al. ¹⁰ /2000	35	Realizar uma avaliação quantitativa da densidade linfática inicial nos membros (controles e afetados) de mulheres com linfedema secundário nos membros superiores e avaliar se as mudanças se relacionariam ao tratamento para o câncer de mama ou ao próprio linfedema	Prospectivo	Microlinfografia de fluorescência associada à microscopia, magnificação no monitor e videoimpressão	LD; maior no grupo PMO (p=0,002); Comprimento dos vasos linfáticos foi significativamente maior no membro superior com linfedema comparado com o membro superior sem PMO (476±141%; p=0,007); A distância máxima de preenchimento dos vasos com o radiofármaco esteve aumentada no membro superior com PMO (p=0,02); Aproximadamente 28 vezes mais anéis linfáticos foram visualizados no membro superior com PMO, quando comparado com o membro superior contralateral; O número de anéis linfáticos esteve aumentado no membro com PMO (p=0,01); O número de pontos de ramificação por anel foi maior no membro superior com PMO (p=0,002); O perfil linfático inicial nos membros com PMO foi, em média, 22% mais estreito que nos membros superiores controles.
Moskovitz et al. ⁷ /2001	44	Caracterizar a síndrome da rede axilar consequente à abordagem cirúrgica da axila, previamente não descrita na literatura	Retrospectivo	Biópsias dos cordões fibrosos que caracterizam a síndrome da rede axilar (quatro pacientes), avaliação histopatológica coradas com hematoxilina-eosina	Dois casos mostraram dilatação dos vasos linfáticos; Um dos linfáticos mostrou coágulo de fibrina; Em três casos a patologia demonstrou trombose venosa em vários estágios de recanalização.
Szuba et al. ¹¹ /2002	35	Revisar a frequência de patologia venosa em pacientes com linfedema diagnosticado pós-linfadenectomia e analisar a eficácia da intervenção terapêutica nessa população	Retrospectivo	Venografia com radiocontraste em pacientes com linfedema e com suspeita clínica de obstrução venosa	Achados gerais (membros superior e inferior juntos): presença de circulação colateral venosa visivelmente distendida; Atraso no esvaziamento das veias superficiais durante a elevação do membro superior; Telangiectasias venosas; Sete pacientes com edema de membro superior: obstrução linfático-venosa (cinco com estase clinicamente importante e duas com oclusão venosa da veia subclávia); Comprimento da oclusão: de 2 a 10 cm.
Pain et al. ⁶ /2005	103	Investigar a contribuição das anormalidades venosas no linfedema pela avaliação prospectiva de mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama	Prospectivo	Sonda linear de 8-MHz em um Scanner 6000 Powervision ^o	Mulheres com linfedema tiveram significativamente menor média de VPI do que aquelas sem linfedema; Estenose venosa com menor fluxo pulsátil foi demonstrada em dez mulheres, duas das quais com volume do membro superior normal.

Quadro 1. Continuação

Estudo/ano	Número de casos	Objetivo do estudo	Tipo do estudo	Método de avaliação das alterações vasculares	Alterações vasculares
Reedijk et al. ³ /2006	01	Relatar um caso de síndrome da rede axilar no membro superior ipsilateral e discutir os achados patológicos relevantes associados a essa morbidade	Relato de caso	Biópsia dos nódulos associada à avaliação histopatológica	Oclusão trombótica de um vaso linfático seguido por recanalização.
Celebioglu et al. ³ /2007	60	Estudar a drenagem linfática medida pela linfocintigrafia nos membros superiores de pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela ou dissecação dos linfonodos axilares. Todas as pacientes foram submetidas à radioterapia	Prospectivo	Linfocintigrafia, dopplerfluximetria a laser	Três pacientes do grupo ALND tiveram disfunção linfática manifestada por fluxo dermal retrógrado no antebraço; Duas dessas três pacientes mostraram aumento no volume do membro superior afetado; Quatro de seis pacientes com linfedema não mostraram nenhum fluxo dérmico retrógrado ou outra patologia na avaliação visual ou quantitativa.
Lane et al. ³ /2007	30	Avaliar a função dos vasos linfáticos no repouso e exercício em BCRL, BC e Cont. no membro superior afetado e contralateral	Prospectivo, exploratório, comparação entre grupos	Linfocintigrafia	1) Aumento no CR nos três grupos durante o exercício comparado ao repouso no lado afetado (BCRL: p=0,002; BC: p=0,001; Cont: p=0,000); 2) Aumento significativo na AX no exercício comparado ao repouso no lado afetado apenas no Cont. (Cont: p=0,00); 3) Diminuição significativa da AX no repouso (p=0,019) e no exercício (p=0,001) no grupo BCRL comparado ao Cont. no lado afetado; FORE: aumento significante apenas no grupo BCRL (p=0,04); 5) BCRL e BC: diminuição significante na AX no lado afetado no repouso (p=0,014 e p=0,019, respectivamente) e no exercício (p=0,003 e p=0,000, respectivamente); 6) Apenas BCRL teve maior FORE no lado afetado no repouso (p=0,010) e exercício (p=0,006).
Suami et al. ³ /2007	01	Examinar as mudanças na estrutura linfática após a dissecação axilar no braço afetado e comparar com o oposto em cadáveres	Estudo de caso	Coloração específica para realçar os vasos linfáticos e venosos que depois foram radiografados	Presença de várias vias não usuais dos linfáticos do membro superior acometido foram identificadas; Interrupção dos vasos linfáticos acima do terço distal dos dedos do braço acometido por fibrose, estreitamento, e bloqueio dos canais; Interrupção da drenagem nos dedos medial e indicador; Poucos vasos achados no dorso da mão; Fluxo dérmico retrógrado; Reações inflamatórias ao redor dos vasos linfáticos no antebraço; Os linfonodos do braço acometido foram muito maiores que os do lado oposto (avaliação histológica não revelou metástases nos mesmos).

LD: densidade linfática radial; PMO: edema pós-mastectomia; VPI: índice de pulsatilidade venosa; ALND: linfonodos axilares dissecados; CR: índice de esvaziamento; BCRL: pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico para câncer de mama com linfedema no membro superior ipsilateral; BC: pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico para câncer de mama sem linfedema no membro superior ipsilateral; Cont: grupo controle; AX: captação do radiofármaco na axila 65 min após injeção; FORE: captação do radiofármaco no antebraço 65 min após injeção

Quadro 2. Alterações histopatológicas vasculares após a abordagem cirúrgica da axila

Estudos	Características avaliadas	Apresentação clínica	Trombose dos vasos linfáticos	Tecido cicatricial (colágeno)	Dilatação dos vasos linfáticos	Trombose venosa	Outros achados
Marcus et al. ⁸ /1990		Cordões fibrosos	Sim	Sim	Sim	Sem registro	Feixe nervoso
Moskovitz et al. ⁷ /2000		Cordões fibrosos	Sim	Sem registro	Sim	Sim	Coágulo de fibrina
Reedijk et al. ² /2006		Nódulos subcutâneos	Sim	Sim	Sem registro	Sem registro	Fibrose e infiltrado de células inflamatórias

O último estudo avaliou as alterações vasculares em um cadáver⁵ de uma paciente que havia tido câncer de mama 11 anos antes. O método usado para esse estudo reuniu o uso de coloração especial para vasos linfáticos e venosos com a radiografia dos mesmos depois de impregnados pela coloração usada. Seus principais achados incluíram a identificação de várias vias (colaterais) incomuns dos vasos linfáticos do MSIC; interrupção dos vasos linfáticos acima do terço distal dos dedos do braço acometido por fibrose, estreitamento e bloqueio de canais; interrupção da drenagem nos dedos medial e indicador; diminuição do número dos vasos no dorso da mão; fluxo dérmico retrógrado; reação inflamatória ao redor dos vasos linfáticos no antebraço e aumento no volume dos linfonodos do MSIC quando comparado com o controle.

Discussão

Acredita-se que a escassez de estudos, principalmente prospectivos, que avaliem as alterações vasculares resultantes da abordagem cirúrgica da axila se deva à própria dificuldade de avaliação. É difícil determinar o melhor método de avaliação (histopatológico/venografia/linfografia/linfocintigrafia/radiográfico/ultrassonográfico), o melhor momento para realizá-la (pré/pós-operatório e em que momento) e obter a cooperação dos sujeitos do estudo, dificuldades no retorno para as consultas, entre outras situações.

No Brasil, temos observado um grande interesse médico na compreensão do câncer de mama e as situações a ele relacionadas, tais como as morbidades pós-cirurgia para tratamento dessa doença. Contudo, nesta revisão, apesar de termos encontrado um enorme arsenal de artigos sobre os aspectos clínicos resultantes das alterações vasculares, seus aspectos anatomopatológico-funcionais permanecem ignorados.

Dessa forma, os artigos encontrados são bastante heterogêneos entre si, dificultando a realização de comparações devido aos diferentes protocolos, como mostra o Quadro 1. Porém, a despeito dessa heterogeneidade, observamos que todos, a exceção de um¹, mostraram a existência de alterações vasculares importantes após a abordagem cirúrgica da axila. Um deles⁵ descreveu alterações na circulação linfática em todo membro ipsilateral à

cirurgia, inclusive na mão e dedos, indicando que o dano vascular se estende muito além do sítio do trauma cirúrgico inicial.

Uma limitação desta revisão refere-se a correlação dos achados vasculares com a presença de linfedema, nos estudos de desenho prospectivo; dessa forma, tende-se a relegar a um segundo plano aquelas alterações que não cursam com manifestações clínicas. Porém, nas pacientes portadoras de linfedema, as alterações vasculares tenderam a ser mais evidentes, o que poderia contribuir para sua melhor visualização e interpretação.

Assim, um estudo⁹ concluiu que a função linfática era similar nos controles e nos membros superiores sem linfedema, enquanto que nas pacientes portadoras de linfedema a captação de radiofármaco na axila foi significativamente baixa. Em relação ao antebraço, o estudo mostrou uma maior captação do radiofármaco nas pacientes com linfedema, o que sugere fluxo dérmico retrógrado, que piora com o exercício. Foi observado¹⁰ que a distância de transporte aumentada ao longo da derme apoia a hipótese de que a rede de linfáticos dérmicos age como uma rota colateral de baixa resistência para o fluxo linfático (no mínimo localmente), já que os coletores linfáticos subdérmicos profundos (a via normal de drenagem) estão obstruídos ou deixam de bombear.

Outra observação do estudo de Lane et al.⁹ foi que pacientes que tiveram os mesmos números de linfonodos ressecados tiveram comportamentos diferentes em se tratando de captação do radiofármaco ao nível axilar; algumas pacientes sem linfedema tiveram comportamento similares aos controles (saudáveis), enquanto outras também sem linfedema tiveram alterações vasculares similares àquelas produzidas pelas pacientes com linfedema. Seria possível que as pacientes sem linfedema que tiveram comportamento similar aos controles tenham regeneração dos linfáticos por vias alternativas após a remoção dos linfonodos axilares, permitindo a linfa retornar ao sistema venoso⁹. Isso reforça a teoria que a etiologia do linfedema é multifatorial com várias lacunas a serem respondidas. Esse estudo especula que pacientes submetidas ao tratamento para câncer de mama, sem o desenvolvimento de linfedema e que se comportam similarmente àquelas que desenvolveram linfedema durante o exercício, possam um risco aumentado de desenvolvê-lo no futuro. Esse estudo também sugere que o membro superior contralateral não estaria livre de alterações

vasculares e que diferenças na função linfática podem existir. Dessa forma, deve ser considerado que mudanças sistêmicas na função linfática ocorreriam devido ao tratamento para o câncer de mama e que a função linfática do membro superior contralateral não estaria normal nessas pacientes.

Outro artigo¹⁰ demonstrou um aumento na rede linfática da pele dos membros superiores com linfedema e não nos membros sem linfedema. Percebeu-se uma rede de linfáticos com alta densidade, aumentando a probabilidade de linfangiogênese e/ou um aumento no recrutamento de vasos linfáticos previamente inativos. As mais altas densidades foram observadas nas pacientes com linfedemas recentes, o que sugere que a linfangiogênese, ou recrutamento de linfáticos inativos, deve ocorrer nos estágios iniciais do linfedema. A maior extensão da rede de capilares, como observada em alguns estudos^{6,10}, pode indicar uma resposta à obstrução da drenagem linfática. Supõe-se que as anormalidades dos linfáticos dérmicos se originem como consequência do edema por si só e não apenas como consequência do tratamento cirúrgico ou radioterápico do câncer de mama.

O artigo de Celebioglu et al.¹ enfatiza que a consequência clínica da redução da circulação linfática ainda não é clara; ressalta que linfedema não diagnosticado pode resultar em depósitos de lipídios e fibrose secundária. A análise quantitativa dos linfocintilogramas mostrou um fluxo dérmico retrógrado em três pacientes; um dos pacientes não tinha sinais clínicos de linfedema; por outro lado, esse estudo também mostrou que quatro, de um total de seis pacientes com linfedema, não mostraram qualquer fluxo dérmico retrógrado ou outra patologia na avaliação visual ou quantitativa. O autor optou por estudar o fluxo sanguíneo na pele pelo uso de dopplerfluximetria a laser e temperatura da pele. Esse estudo refere como limitação a ausência de uma linfocintilografia basal, antes da cirurgia, para avaliação das alterações linfáticas preexistentes sem manifestações clínicas. Não houve confirmação da hipótese que a linfocintilografia poderia revelar diferenças na circulação linfática que não estão clinicamente evidentes na forma de linfedema.

Uma limitação da linfografia é a necessidade do paciente permanecer imóvel por um longo período durante o exame de apenas um vaso. O contraste usado na linfografia pode levar a bloqueios e inflamação dos canais linfáticos e os sintomas podem piorar⁵. A linfocintilografia é mais usada que a linfangiografia. É útil para o diagnóstico quantitativo do linfedema por demonstrar o tempo de depuração das substâncias radioativas injetadas⁵. Contudo, não é adequada para o mapeamento preciso do trajeto de todo o vaso linfático⁵.

Coube a três artigos⁷⁻⁹ avaliar as alterações vasculares por meio da histopatologia (Quadro 2). O artigo de Moskovitz é o pioneiro no estudo da síndrome da rede axilar, uma entidade clínica caracterizada pela presença de cordões fibrosos originados na axila após a cirurgia para tratamento do câncer de

mama. Embora seja um estudo retrospectivo de 44 pacientes com características clínicas dessa patologia, apenas quatro casos foram submetidos à avaliação histopatológica, o que limita o valor do estudo. Porém, a escassez de dados sobre as características histopatológicas dessas alterações na literatura¹²⁻¹⁴ nos leva a valorizar os achados desse estudo⁷.

A principal hipótese que explicaria o surgimento desses cordões seria a interrupção do fluxo linfático na axila, ou seja, haveria uma etiologia linfovenosa no processo de formação dessas estruturas, o que está de acordo com os outros estudos^{2,8}.

Todas as avaliações patológicas dos artigos tiveram em comum a presença de linfáticos com trombos; em dois estudos, uma das lesões excisadas era um feixe nervoso circundado por linfáticos dilatados, alguns contendo material espesso^{7,8}.

Os aspectos anatômicos foram abordados por Suami et al.⁵ que estudaram as mudanças que ocorrem no sistema vascular após o esvaziamento dos linfonodos da axila no membro superior ipsilateral e no membro oposto (seu controle). Os autores fazem alusão ao fato que no membro superior contralateral não havia comunicação entre as circulações linfáticas superficial e profunda, exceto na região epitroclear; porém, no membro superior ipsilateral as alterações foram bastante significantes: obliteração dos vasos linfáticos superficiais, fluxo dérmico retrógrado e uma comunicação incomum entre os linfáticos superficiais e profundos especialmente no braço.

Conclusão

Nesta revisão, a maioria dos estudos atesta que a abordagem cirúrgica da axila produz importantes alterações vasculares que se estabelecem após a cirurgia e podem permanecer por anos, resultando em transtornos clinicamente aparentes como déficit de força, linfedema, síndrome da rede axilar, dentre outros.

Contudo, a despeito das manifestações clínicas serem largamente estudadas na literatura científica, as suas origens, no sistema vascular, ainda carecem de maior atenção.

Uma limitação deste estudo é a não inclusão de artigos que tratem das alterações vasculares após outros tipos de cirurgia da axila. Não obtivemos, após o cruzamento dos descritores, artigos que se adequassem ao tema proposto. Todos os trabalhos selecionados avaliaram as mudanças vasculares após o tratamento cirúrgico para o câncer de mama.

Sabe-se que a avaliação dos linfonodos axilares no estadiamento cirúrgico do câncer de mama contribui, de forma fundamental, para o planejamento do tratamento e prognóstico da doença. Porém as mudanças profundas, anatômicas e funcionais, adaptativas do sistema vascular, após o evento traumático (cirurgia), atestam a irreversibilidade das mesmas, cabendo a reflexão sobre a necessidade do desenvolvimento de técnicas de avaliação do comprometimento ganglionar pelo tumor, sem a necessidade de abordar cirurgicamente a axila.

Referências

1. Celebioglu F, Perbeck L, Frisell J, Gröndal 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.
2. Reedijk M, Boerner S, Ghazarian D, McCready D. A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery. *Breast.* 2006;15(3):411-3.
3. Seymour HL. Approaching the axilla in breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(3):261-4.
4. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. *Surg Clin North Am.* 2007;87(2):431-51.
5. Suami H, Pan W, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):982-91.
6. Pain SJ, Vowler S, Purushotham AD. Axillary vein anomalies contribute to development of lymphoedema after surgery for breast cancer. *Br J Surg.* 2005;92(3):311-5.
7. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg.* 2001;181(5):434-9.
8. Marcus RT, Pawade J, Vella EJ. Painful lymphatic occlusion following axillary lymph node surgery. *Br J Surg.* 1990;77(6):683.
9. Lane NK, Dolan LB, Worsley D, McKenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *J Appl Physiol.* 2007;103(3):917-25.
10. Mellor RH, Stanton AWB, Azarbod P, Sherman MD, Levick JR, Mortimer PS. Enhanced cutaneous lymphatic network in the forearms of women with postmastectomy oedema. *J Vasc Res.* 2000;37(6):501-12.
11. Szuba A, Razavi M, Rockson SG. Diagnosis and treatment of concomitant venous obstruction in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(8):799-803.
12. Tilley A, Thomas-Maclean R, Kwan W. Lymphatic cording or axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Cancer J Surg.* 2009;52(4):E105-6.
13. Fourie WJ, Robb KA. Physiotherapy management of axillary web syndrome following breast cancer treatment: discussing the use of soft tissue techniques. *Physiotherapy.* 2009;95(4):314-20.
14. Resende LF, Franco RL, Gurgel MSC. Axillary web syndrome: practical implications. *Breast J.* 2005;11(6):531.

4. MÉTODOS:

4.1 DESENHO DE ESTUDO

O estudo esteve composto por duas fases. A primeira fase foi um estudo transversal, observacional, analítico com comparação de grupos, relativo à recolha dos dados da síndrome da rede axilar, anamnese dos sintomas pós cirúrgicos e avaliação, através de exame físico direcionado no membro superior ipsilateral, das consequências da abordagem cirúrgica da axila, para atender ao objetivo deste estudo.

Na segunda fase, o estudo foi retrospectivo, descritivo e restringiu-se à recolha dos dados das características histopatológicas e terapêuticas do câncer de mama, para investigação de possível nexo causal entre a síndrome da rede axilar e as características tumorais ou da terapêutica instituída.

4.2 LOCAL

A coleta dos dados para este estudo foi realizada em duas etapas, ambas no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP). A primeira etapa foi conduzida no ambulatório do Departamento de Mastologia e a segunda etapa foi realizada no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME).

O Hospital de Câncer de Pernambuco está situado na Avenida Cruz de Cabugá 1597, Santo Amaro, Recife, Pernambuco e sua estrutura conta com 209 leitos destinados ao tratamento oncológico, divididos segundo especialidade médica, a saber: 54 leitos para clínica médica; 49 leitos para oncologia clínica; 89 leitos para cirurgia; seis leitos para Unidade de Tratamento Intensivo (UTI); seis leitos para recuperação pós-anestésica e cinco leitos para urgência. Oferece os serviços de quimioterapia, radioterapia (sendo o único hospital em Pernambuco a ofertar a braquiterapia em alta dose); patologia clínica e cirúrgica e laboratório de análises clínicas.

O Hospital atende aos pacientes de qualquer faixa etária, com câncer anal, oral, ósseo, colo-retal, esofágico, gástrico, hepático, laríngeo, dermatológico, mamário, pancreático, peniano, prostático, pulmonar, ovariano, testicular, hematológico e com tumor de Ewing.

A opção por realizar o estudo no Hospital de Câncer de Pernambuco deveu-se a sua característica de atender a um grande número de mulheres com câncer de mama, seu grande volume cirúrgico e a oferta de acompanhamento oncológico, quimioterápico e radioterápico,

possibilitando a inclusão de mulheres nas várias etapas do tratamento. Mensalmente, são realizados cerca de cinquenta procedimentos cirúrgicos para tratamento do câncer de mama.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo esteve constituída por pacientes atendidas no Departamento de Mastologia do Hospital de Câncer de Pernambuco, submetidas ao tratamento cirúrgico para o câncer de mama e atendidas no ambulatório de mastologia entre dezembro de 2011 e julho de 2012.

A amostragem foi de conveniência dado o tema da pesquisa estar restrito ao câncer de mama, portanto exigindo busca das pacientes em centro de referência para tratamento dessa enfermidade.

Para determinação do tamanho amostral, admitiu-se a incidência de síndrome de rede axilar igual a 28,1%, referida por Bergmann *et al.* (2012), por ser o único estudo brasileiro recente localizado com determinação desse parâmetro, e de 6%, referida por Moskovitz *et al.* (2001) por ser a menor incidência encontrada e a que foi primeiro relatada. Esse percentual foi aplicado na fórmula de Whitley e Ball (2002) abaixo, determinando-se o N para estudos com tamanho amostral igual. Esse resultado foi aplicado na fórmula seguinte para corrigir e adaptar a amostra para o presente estudo (grupos de tamanhos desiguais) para obtenção do Intervalo N da pesquisa. O valor de N calculado na primeira fórmula foi obtido pela utilização da constante determinada pelo nível de significância e pelo poder de prova admitido nesta pesquisa. O N então variou aproximadamente entre 94 pacientes (para nível de significância de 0,05 e poder de prova igual a 90%) e 162 pacientes (quando nível de significância igual a 0,01 e poder de prova igual a 95%). Foram coletados dados de 131 pacientes, o que correspondeu a um poder de prova igual a 99,3% (para o nível de significância de 0,05).

$$N = \frac{[p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)]}{(p_1 - p_2)^2} \times c_{p, \text{power}}$$

N= Número amostral para grupos de igual tamanho

p₁= Incidência 1 (0,281)

p₂= Incidência 2 (0,06)

$c_{p,power}$ = Constante definida pelo nível de significância e pelo poder de prova (Quadro abaixo)

Valores de $c_{p,power}$ mais utilizados:

Power (%)				
P	50	80	90	95
0,05	3,8	7,9	10,5	13
0,01	6,6	11,7	14,9	17,8

$$N' = \frac{N(1+k)^2}{4k}$$

N' = Amostra calculada para grupos com tamanhos desiguais

$$k = p_1/p_2$$

N = Amostra calculada para grupos com tamanhos iguais

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

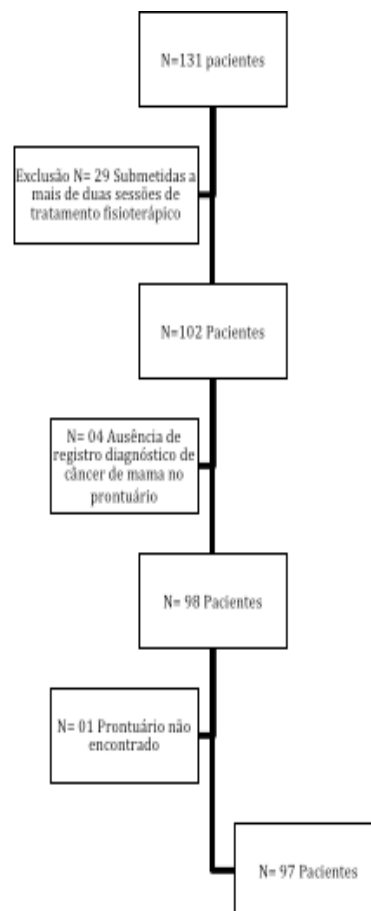
- Sexo feminino;
- Idade igual ou maior que 18 anos;
- Atendimento no ambulatório de Mastologia do Hospital de Câncer de Pernambuco no período de dezembro de 2011 a julho de 2012;
- Diagnóstico de câncer de mama unilateral.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Diagnóstico de câncer de mama unilateral recidivante;
- b) Ausência de registro de diagnóstico de câncer de mama no prontuário;
- c) Realização de mais de duas sessões de tratamento fisioterápico no membro superior ipsilateral após a cirurgia do câncer de mama.

Aplicados os critérios de exclusão, a amostra resultou igual a 97 pacientes, pois houve 34 mulheres que preencheram um ou mais itens dos mesmos (Figura 3.1):

Figura 3.1 – Esquema de constituição amostral (segundo STROBE)



4.5 VARIÁVEIS

4.5.1 Definição das variáveis independentes

- a) Idade: variável contínua, aferida em anos completos, a partir da data de nascimento da paciente, constante no prontuário;
- b) Estado civil: situação de um indivíduo em relação ao matrimônio ou ao estado conjugal; para esta pesquisa, foram discriminados quatro opções segundo o autorrelato das entrevistadas: solteira, casada, separada/divorciada, união estável;
- c) Profissões de alto risco: aquelas nas quais existe risco de dano à pele ou à musculatura. Como exemplo citam-se as profissões: agricultora, cozinheira e faxineira;
- d) Profissões de baixo risco: aquelas que envolvem atividades que não elevam os riscos de injúrias a pele e musculatura. Como exemplos citam-se: professora e secretária;
- e) Cor da pele autorreferida: autopercepção da cor da pele referida durante o questionário;
- f) Escolaridade: tempo de frequência ou permanência em uma instituição de ensino; para esta pesquisa utilizamos como categorias: 1) Illetramento; 2) Ensino fundamental incompleto; 3) Ensino fundamental completo; 4) Ensino médio incompleto; 5) Ensino médio completo; 6) Ensino superior incompleto; 7) Ensino superior Completo; 8) Pós-graduação.
- g) Tabagismo: ato de consumir cigarros ou outros produtos que contêm tabaco, cuja droga ou princípio ativo é a nicotina. Para esse estudo, considerou-se qualquer quantidade/dia de cigarros e o uso de cachimbos ou cigarros de palha, nos últimos 10 anos;
- h) Índice de Massa Corpórea (IMC): medida internacional determinada pela divisão do peso corpóreo do indivíduo, aferido ao décimo de quilograma, pelo quadrado de sua estatura, aferida ao décimo do metro. Para categorização, admitiu-se a classificação da Organização Mundial de Saúde, na qual IMC menor que 18,5 corresponde a peso abaixo do ideal, entre 18,6 e 24,9, a peso ideal, entre 25,0 e 29,9 a sobrepeso, entre 30,0 e 39,9 a obesidade e maior que 40,0 a obesidade mórbida;
- i) Autorreferência de diabetes mellitus: admitida como o relato feito pela entrevistada de ter diagnóstico de diabetes mellitus firmado por médico;

- j) Autorreferência de hipertensão arterial sistêmica: admitida como o relato feito pela entrevistada de ter hipertensão arterial sistêmica. Para essa pesquisa, admitimos serem hipertensas aquelas mulheres que relataram uso de medicação hipotensora segundo prescrição médica;
- k) Autorreferência de doenças osteomusculares: relato feito pela entrevistada de doenças osteomusculares tais como: artrite, artrose, osteoporose, dentre outras; para esta pesquisa admitimos como relato positivo ou negativo para presença ou ausência destes estados nosocomiais, respectivamente;
- l) Autorreferência de trauma físico no membro superior ipsilateral: relato feito pela entrevistada de danos físicos ocorridos nos membros superiores antes ou após a cirurgia para tratamento do câncer de mama; para esta pesquisa admitimos como relato positivo ou negativo para presença ou ausência deste evento, respectivamente;
- m) Autorreferência de atividade física: relato feito pela entrevistada de prática de atividade física com frequência igual ou acima de três vezes por semana;
- n) Estadiamento clínico: classificação do grau de disseminação tumoral, preconizado pelo sistema TNM (segundo consenso da UICC - União Internacional Contra o Câncer). No presente estudo procedemos a divisão: Estadio clínico inicial (até II) e avançado (do III em diante).
- o) Número de linfonodos ressecados: contagem dos linfonodos retirados da axila por ocasião do esvaziamento axilar e descrita no laudo histopatológico;
- p) Lateralidade mamária: Identificação da mama acometida pelo tumor - direita ou esquerda;
- q) Tempo do diagnóstico ao tratamento cirúrgico: intervalo de tempo entre o diagnóstico de câncer de mama e o seu tratamento cirúrgico; neste estudo dividimos o tempo em dois momentos: até 60 dias e após sessenta dias;
- r) Tempo da cirurgia à entrevista: intervalo de tempo entre o tratamento cirúrgico para o câncer de mama e a entrevista; neste estudo dividimos o tempo em dois momentos: até 60 dias e após sessenta dias;
- s) Tempo do primeiro tratamento à entrevista: intervalo de tempo entre o primeiro tratamento instituído para o câncer de mama (cirúrgico ou quimioterápico neoadjuvante, ou seja, realizada antes da cirurgia) e a entrevista; neste estudo dividimos o tempo em dois momentos: até 60 dias e após sessenta dias;

t) Tipos de cirurgia: obtidos a partir do registro em prontuário e categorizados segundo extensão da cirurgia na mama:

- 1) Mastectomia radical clássica ou a Halsted: cirurgia com retirada da mama, da musculatura peitoral (maior e menor) e do conteúdo axilar, em monobloco;
- 2) Mastectomia radical modificada: cirurgia com retirada da mama na qual há preservação do músculo grande peitoral e ressecção do músculo pequeno peitoral (*Pattey-Dyson*) ou se preservam os dois músculos (*Madden-Auchincloss*), associando, em ambos os casos, a linfadenectomia axilar em monobloco;
- 3) Mastectomia simples ou total: ressecção cirúrgica exclusiva da mama;
- 4) Setorectomia e quadrantectomia: ressecção cirúrgica de parte do tecido mamário. Nos casos em que houve retirada de um quadrante da mama, o tipo cirúrgico foi categorizado como quadrantectomia.

Todos os tipos de cirurgia foram adicionalmente classificados quanto emprego de biópsia de linfonodo sentinela e de esvaziamento linfonodal axilar.

u) Tratamentos adjuvantes: terapêuticas não cirúrgicas, empregadas após o ato operatório, categorizadas como:

- 1) Quimioterapia: também denominada tratamento sistêmico, a qual consiste na aplicação endovenosa de agentes antitumorais altamente reativos que visam destruir células tumorais em uma fase específica ou em qualquer fase do ciclo celular;
- 2) Radioterapia: emissão de raios X, gama, ou de partículas radioativas que colidem com átomos ou moléculas, resultando na produção de radicais livres que promovem danos celulares e alterações bioquímicas.

v) Morbidades pós-tratamento: Sinais ou sintomas resultantes de alterações tissulares que surgiram após o tratamento cirúrgico, associado ou não a tratamento adjuvante, e constituíram-se em:

1. Linfedema (sinal): acúmulo de líquido no espaço intersticial, resultante da sobrecarga funcional do sistema linfático em que o volume do líquido excedeu a capacidade de transporte. Para este estudo comparamos a perimetria do membro contralateral com a

perimetria do membro ipsilateral à cirurgia; usamos a diferença de 2 cm (centímetros) entre as perimetrias como sugestiva de linfedema.

2. Autorreferência de dor no membro superior ipsilateral à mama cometida (sintoma): sensação álgica referida pela entrevistada em algum momento após o ato operatório; poderá estar localizada na axila, braço, antebraço, punho e mão; categorizamos a dor em forte, moderada e leve segundo a escala visual analógica (EVA) aplicada às entrevistadas;
3. Autorreferência de dor na cicatriz cirúrgica (sintoma): sensação álgica referida pela entrevistada, localizada na região da cicatriz cirúrgica, seja ela cicatriz mamária (após quadrantectomia), plastrão mamário (após mastectomia) ou cicatriz localizada na axila (no caso de incisões cirúrgicas separadas – uma mamária e uma axilar); categorizamos a dor em forte, moderada e leve segundo a escala visual analógica (EVA) aplicada às entrevistadas;
4. Dor à palpação dos cordões (sinal): Dor referida pela entrevistada no momento da palpação dos cordões fibrosos identificados pelo examinador, no exame físico. Categorizamos a dor em forte, moderada e leve segundo a escala visual analógica (EVA) aplicada às entrevistadas;
5. Autorreferência de fraqueza na pega/aperto de mão (sintoma): relato de dificuldade de apreensão e de sustentação de objetos, com piora à medida que se utilizam objetos mais pesados; categorizamos esta variável em presença ou ausência de relato deste sintoma;
6. Autorreferência de paresia (sintoma): relato da perda de sensação tátil em uma região do membro superior ipsilateral à mama acometida, com surgimento após o evento cirúrgico; categorizada por presença ou ausência de Autorreferência deste sintoma;
7. Autorreferência de parestesia (sintoma): relato da sensação de “formigamento” no membro superior ipsilateral à mama acometida, com surgimento após o evento cirúrgico; categorizada por presença ou ausência de autorreferência deste sintoma;
8. Alteração da amplitude dos movimentos (ADM) ativos e passivos da articulação do ombro: Alteração dos alcances máximos dos movimentos ativos e passivos da articulação do ombro avaliada por goniometria, incluindo: flexão, extensão, abdução, adução, rotação externa e interna do ombro ipsilateral à mama acometida, comparado aos valores aferidos no ombro contralateral. Considerou-se amplitude de movimento

ativo o alcance máximo de movimento de uma articulação realizada por um indivíduo, sem qualquer auxílio, e amplitude de movimento passivo, o alcance máximo de movimento de uma articulação realizada pelo examinador, sem ajuda do indivíduo (MARQUES, 2003).

4.5.2 Definição da Variável Dependente:

Presença de cordões na axila (sinal) – Presença da SRA - : Identificação, pelo examinador, de estruturas fibrosas, similares a cordões, originadas na axila, podendo o seu término alcançar braço, antebraço e punho; esta variável foi categorizada por presença ou ausência dos cordões detectados ao exame físico.

4.6 MÉTODO DE COLETA

4.6.1 Descrição da Coleta

Após convite à participação na pesquisa e explicados os seus objetivos e foi entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) a cada participante (APÊNDICE A).

Seguiu-se a aplicação de um questionário para registro de informações de caráter socioeconômico, queixas relacionadas ao câncer de mama e seu tratamento, hábitos de vida e antecedentes pessoais e familiares.

Em sala destinada à coleta de dados da pesquisa, foram aferidos o peso e a estatura da paciente, bem como se procedeu ao exame físico dos membros superiores, seguindo-se as aferições de goniometria ativa e passiva e de perimetria nos dois membros superiores, cujos dados foram registrados no mesmo questionário.

A partir de consulta ao prontuário no SAME do Hospital de Câncer de Pernambuco, foram obtidos os dados histopatológicos e cirúrgicos.

Inicialmente, as pacientes foram numeradas conforme a ordem de inclusão no estudo. Foram feitas perguntas referentes à identificação, incluindo idade, endereço, grau de instrução, raça (segundo a percepção da paciente) e estado civil.

A seguir, foram inquiridas quanto à presença de sintomas existentes no momento da avaliação que tiveram início após a cirurgia. Dentre os sintomas, questionou-se: presença de dor e localização (axila, cicatriz mamária ou plastrão e/ou em membro superior ipsilateral); intensidade da dor (leve, moderada ou intensa, avaliada pela escala visual analógica - EVA) e início da dor em relação à cirurgia.

Questionou-se, também, a presença de: limitação à movimentação do membro superior ipsilateral à mama acometida e, em caso afirmativo, o início desse sintoma; percepção de cordões na região axilar, que pudessem exercer tração e dificultar a mobilização do membro superior ipsilateral; quando a resposta à pergunta anterior foi afirmativa, indagou-se sobre presença de dor à palpação dos cordões e sua intensidade (avaliada pela EVA), extensão (origem e término) e duração.

As pacientes foram também solicitadas a informar sobre a presença de paresias e parestesias e suas localizações, além da percepção de diminuição de força no membro superior ipsilateral à cirurgia e sua duração.

A etapa seguinte tratou-se dos antecedentes pessoais e familiares. Questionou-se a história pessoal de diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) – momento onde indagou-se sobre as medicações hipotensoras - tabagismo (buscando quantificar o número de cigarros fumados por dia) e câncer de mama anterior, presença de outros tipos de câncer, histórico de alergias e traumas físicos no membro superior ipsilateral à cirurgia.

Em relação ao tratamento instituído para o câncer de mama, indagou-se qual o tipo de cirurgia realizada (dado confirmado através do registro da descrição cirúrgica no prontuário), se houve ou não quimioterapia - e, quando realizada, se esta teria sido feita antes (neoadjuvante) ou após (adjuvante) à cirurgia - e se a paciente havia sido submetida à radioterapia.

Quanto aos antecedentes familiares, abordamos, brevemente, a história familiar de câncer de mama, grau de parentesco, além da presença de doenças osteomusculares.

O exame físico foi iniciado com o registro do peso e altura de cada paciente incluída, realização da goniometria ativa e passiva da articulação do ombro ipsilateral e contralateral e a perimetria do membro superior ipsilateral e contralateral. Foram avaliados, na goniometria da articulação do ombro, os seguintes parâmetros: flexão, extensão, abdução, adução, rotação interna e rotação externa. A perimetria foi realizada nos seguintes locais: prega palmar,

punho, antebraço a 7 cm e a 14 cm da prega do cotovelo, braço a 7 cm e a 14 cm da prega do cotovelo, e axila.

Para concluir o exame físico, pesquisou-se a presença de estruturas tensas, como cordões característicos da SRA, na região da axila, cicatriz mamária e membro superior ipsilateral à cirurgia, detalhando, na presença destes, limitação à movimentação do membro superior e presença de dor à palpação dos mesmos (Figuras 3.2 a 3.4).

Do registro no prontuário das pacientes foram obtidos os dados de: estadiamento clínico, equipe cirúrgica (nome do cirurgião principal), tipo de cirurgia, número de linfonodos ressecados e número de linfonodos comprometidos.

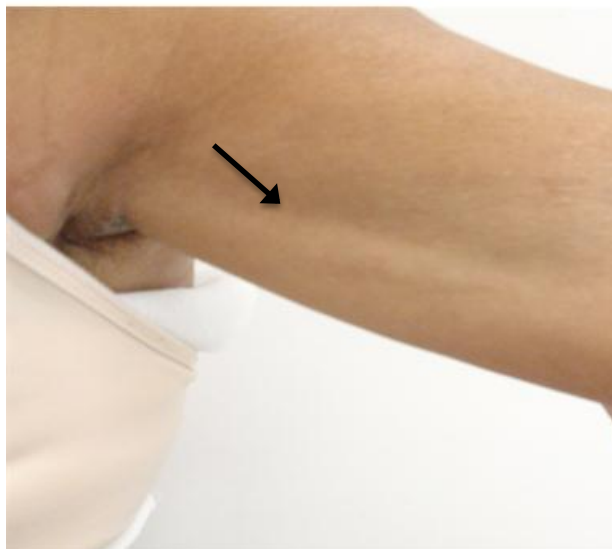
Figura 3.2 - Pesquisa dos cordões da síndrome da rede axilar



Figura 3.3 - M.F.L. Síndrome da rede axilar 2 meses após a cirurgia



Figura 3.4 - C.M.S. Síndrome da rede axilar 15 dias após a cirurgia



4.6.2 Descrição do método da goniometria

A goniometria consistiu na aferição do ângulo máximo da articulação do ombro ipsilateral e contralateral à mama acometida, expressa em graus. Foram aferidos os

movimentos ativos – quando a própria paciente executava-os – e os movimentos passivos – quando a examinadora auxiliava a realização dos mesmos.

Os ângulos foram aferidos segundo os movimentos pesquisados (MARQUES, 2003):

- Flexão do ombro variando de 0 – 180 graus – ângulo entre a posição de repouso do braço estendido, paralelo ao corpo, com a palma da mão voltada medialmente, e a posição máxima da rotação do braço para a frente, paralela ao plano sagital (Figura 3.5);

Figura 3.5 - Movimento de flexão do ombro



- Extensão do ombro, variando de 0 – 45 graus – ângulo entre a posição de repouso do braço estendido, paralelo ao corpo, com a palma da mão voltada medialmente, e a posição máxima de rotação do braço no plano sagital, para trás (Figura 3.6);

Figura 3.6 - Movimento de extensão do ombro



- Abdução do ombro, variando de 0 – 180 graus – ângulo entre a posição de repouso do braço estendido, paralelo ao corpo, com a palma da mão voltada medialmente, e a posição máxima da elevação do braço lateralmente em relação ao tronco. Neste movimento inclui-se o movimento da escápula a partir dos 90 graus (Figura 3.7);

Figura 3.7 - Movimento de abdução do ombro



- Adução do ombro, variando de 0 – 40 graus – ângulo entre a posição de repouso do braço estendido, a 90° do tronco, com a palma da mão voltada no sentido caudal, e a posição máxima de rotação do braço no plano horizontal, em direção à região contralateral (Figura 3.8);

Figura 3.8 - Movimento de adução do ombro



- Rotação interna do ombro, variando de 0 – 90 graus – com o indivíduo em posição ortostática foi aferido o ângulo entre a posição nula do ombro (ombro em abdução de 90°, cotovelo também fletido a 90° em relação ao braço e o antebraço paralelo ao plano horizontal, com a palma da mão voltada medialmente, paralela ao plano sagital) e a posição máxima do braço no plano sagital, caudal e posteriormente (Figura 3.9);
- Rotação externa do ombro, variando de 0 – 90 graus - com o indivíduo em posição ortostática, foi aferido o ângulo entre a posição nula do ombro (ombro em abdução de 90°, cotovelo também fletido a 90° em relação ao braço e o antebraço paralelo ao plano horizontal, com a palma da mão voltada medialmente, paralela ao plano sagital) e a posição máxima do braço no plano sagital, cranial e posteriormente (Figura 3.10).

Figura 3.9 - Movimento de rotação interna do ombro



Figura 3.10 - Movimento de rotação externa do ombro



Todas as pacientes foram avaliadas utilizando-se um mesmo goniômetro (CARCI®-360°). Considerou-se como restrição à movimentação uma redução de 10° ou mais em relação à amplitude esperada da articulação aferida (LEIDENIUS *et al.*, 2005; RÖNKA *et al.*, 2004).

4.6.3 Descrição do método da perimetria

A perimetria consistiu na aferição dos perímetros (FERNANDES FILHO, 2003) dos membros superiores ipsilateral e contralateral à cirurgia nas mulheres entrevistadas, nas seguintes localizações:

Prega palmar: Com a paciente sentada, os membros superiores dispostos sobre mesa localizada a sua frente, procedeu-se a solicitação a que deixasse sua mão em repouso, com a palma voltada para cima. A fita métrica envolveu a linha imaginária rente ao arco palmar.

Punho: Com a paciente sentada, os membros superiores dispostos sobre mesa localizada a sua frente, procedeu-se a aferição da medida da circunferência correspondente à prega limítrofe entre punho e mão.

Antebraço a 14 cm da prega do cotovelo: Com a paciente sentada, os membros superiores dispostos sobre mesa localizada a sua frente, utilizando-se a régua do goniômetro, foram medidos 14 cm da prega do cotovelo (marco 0 cm) em direção ao punho, sendo o local marcado com um pequeno ponto na pele com caneta esferográfica. A fita métrica que envolveu esta circunferência passou sobre a referida marcação.

Antebraço a 7 cm da prega do cotovelo: utilizando-se a régua do goniômetro, foram medidos 07 cm da prega do cotovelo (marco 0 cm) em direção ao punho, sendo o local marcado com um pequeno ponto na pele com caneta esferográfica. A fita métrica que envolveu a circunferência neste local passou sobre a referida marcação.

Braço a 7 cm da prega do cotovelo: utilizando-se a régua do goniômetro, foram medidos 07 cm da prega do cotovelo (marco 0 cm) em direção à axila, sendo o local marcado com um pequeno ponto na pele com caneta esferográfica. A fita métrica que envolveu a circunferência neste local passou sobre a referida marcação.

Braço a 14 cm da prega do cotovelo: utilizando-se a régua do goniômetro, foram medidos 14 cm da prega do cotovelo (marco 0 cm) em direção à axila, sendo o local marcado

com um pequeno ponto na pele com caneta esferográfica. A fita métrica que envolveu a circunferência neste local passou sobre a referida marcação.

Axila: A circunferência axilar foi medida tomando-se como referencia o próprio cavo axilar e a porção mais proeminente do processo espinhoso da escápula (início e fim da aferição).

Para esta pesquisa considerou-se a diferença de 2 ou mais centímetros - entre o membro afetado e o contralateral - clinicamente indicativa de linfedema.

Todas as pacientes foram colocadas em posição sentada com o membro que estava sendo aferido em repouso sobre uma superfície plana (mesa).

As medidas foram realizadas utilizando a mesma fita métrica, disposta, durante a aferição, diretamente sobre os pontos de marcação.

4.7 MÉTODO DE ANÁLISE

Os dados foram organizados em planilha empregando o programa *Excel*[®], para serem analisados com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]), na versão 20,0.

As variáveis em escalas nominal ou ordinal foram apresentadas sob forma de tabelas, contendo distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas, em escala intervalar, foram expressas como média e desvio padrão da média.

Para comparação entre as aferições goniométricas e perimétricas dos membros ipsilaterais à lesão mamária e as dos membros contralaterais, empregou-se o teste t de Student para diferenças de médias de dados pareados, com análise de variância Lévené, já que cada paciente foi seu controle. Utilizaram-se ainda os testes Qui quadrado e exato de Fisher para comparação de proporções. Adotou-se nível de significância de 0,05 em todos os testes inferenciais.

Procedeu-se também à análise multivariada de fatores de Spearman, para determinação dos fatores que exerciam maior influência na determinação da SRA. Com os valores das variáveis admitidas como fatores, foram construídas as matrizes de variância, normais e rotadas. Foram calculados: a) o coeficiente de Kayser-Meyer-Olkin, para comparação entre os coeficientes de variação de cada fator com a SRA e o coeficiente geral do conjunto de fatores para determinação da SRA; b) teste de esfericidade de Bartlett, para

verificação da significância de todas as correlações introduzidas na matriz de cálculo, c) análise da carga dos fatores (*communalities*), que é a proporção da variância com que uma variável contribui para a determinação da SRA.

Para os fatores com significância na análise multivariada, foi calculado o odds-ratio, seu intervalo de confiança a 95%, admitindo-se o nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese nula da associação entre as variáveis e a ocorrência de SRA.

A construção das tabelas obedeceu às normas de apresentação tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BRASIL, 1993).

4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital de Câncer de Pernambuco, sob registro CAAE 03260172447-11. Todas as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde foram obedecidas, incluindo os direitos das pacientes e os deveres da pesquisadora.

A adesão ao estudo foi voluntária. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e estavam cientes de que podiam se recusar a participar ou interromper sua participação em qualquer momento se assim o desejassem, sem que houvesse quaisquer formas de prejuízo para seu tratamento.

Nas situações nas quais houve detecção da SRA ou outra morbidade, consequente ao tratamento do câncer de mama ou não, procedeu-se o encaminhamento da examinada ao setor adequado com intuito de fornecer o respectivo tratamento.

As informações de caráter pessoal, como nome, endereço e telefone, foram e serão rigorosamente mantidas sob sigilo em quaisquer divulgações científicas dos resultados.

5. RESULTADOS

Título do artigo original - Frequência e fatores associados à síndrome da rede axilar em mulheres submetidas à cirurgia do câncer de mama

A ser enviado para o *BMC Cancer* – Fator de impacto = 3.01, em fase final de tradução

Frequência e fatores associados da síndrome da rede axilar em mulheres submetidas à cirurgia do câncer de mama: um estudo transversal e retrospectivo

Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima

Luana Aroucha Carmo

Adriana Carvalho Borinelli

Caroline Wanderley Souto Ferreira

Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Ciências da Saúde

Departamento de Patologia

Avenida Professor Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife-PE , Brasil,
CEP:50670-901

e-mail address: Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima: Ka75@bol.com.br

kassandrafukushima@gmail.com

Luana Aroucha Carmo: luana.aroucha@gmail.com

Adriana Carvalho Borinelli: adriana.borinelli@gmail.com

Caroline Wanderley Souto Ferreira: carorine.wanderley@hotmail.com

Corresponding author: Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima

Avenida Fernando Simões Barbosa, 646, Apartamento 1902, Boa Viagem, Recife-PE, Brasil,
CEP51021-070.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common malignancy among Brazilian women. Surgical treatment is an essential part of therapy, which still includes chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy. The increase in early cancer detection and the less aggressive treatment made possible longer survival for women with this neoplasia. Morbidities after treatment then aroused particular interest in the scientific community in order to minimize their effects and provide increased quality of life of these patients. The present study aimed investigating one of these morbidities: axillary web syndrome, which occurs after axillary surgical management.

Methods: From December, 2011 to September, 2012, obeying to the inclusion and exclusion criteria, 97 patients, surgically treated for breast cancer, were enrolled, interviewed, and submitted to specifically physical exam. The investigation of the axillary cords, characteristic of this syndrome, were performed in all patients.

Results: The axillary web syndrome was diagnosed in 28.86% of women. The risk of triggering the syndrome has been extended to younger age (21.7%), longer time between first treatment and data collection (29.3%), greater number of resected lymph nodes (149.7%) and surgical management medical teams (113.2%).

Conclusions: One concluded that axillary web syndrome was associated to younger age, greater time elapsed from surgery, surgical management of medical staff and number of resected lymph nodes.

Further studies are needed to review prior to surgery and post-operative follow along, to properly assess the effects of surgical armpit on the homeostatic balance, not only in the ipsilateral upper limb, but also assess their consequences, compensatory, throughout the body.

Keywords: Vascular system injuries, Axilla, Postoperative complications, Lymph node excision.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública mundial devido a sua crescente incidência e implicações socioeconômicas associadas.⁽¹⁾ É o câncer globalmente mais frequente entre mulheres.⁽²⁾ Em 2012, as estimativas de novos casos nos Estados Unidos igualaram-se a 29% do total de cânceres, acometendo 223.860 mulheres,⁽²⁾ 22.700 mulheres (25,6% do total de cânceres) diagnosticadas no Canadá,⁽³⁾ e 52.680 mulheres (27,9% do total de cânceres), acometidas no Brasil.⁽¹⁾ As taxas estimadas de incidência e de mortalidade nesses países foram 55,7:100.000 e 23,5:100.000, nos Estados Unidos da América,⁽²⁾ 96:100.000 e 19:100.000, no Canadá⁽³⁾, ambos para 2012. No Brasil, a taxa de incidência igualou-se a 52,5:100.000⁽¹⁾ para 2012, e a mortalidade a 11,3:100.000 no ano de 2009.⁽⁴⁾

Como consequência imediata do aumento do diagnóstico desta neoplasia, um grande arsenal terapêutico tem sido utilizado, no qual se incluem os tratamentos cirúrgicos, radioterápicos e clínicos [quimioterapias, terapias hormonais, dentre outros]⁽⁵⁾ sendo que a tais tratamentos segue-se uma variedade de problemas clínicos que podem ter impacto funcional.⁽⁶⁾

O trauma cirúrgico e/ou a radioterapia podem acarretar deficiências no membro superior ipsilateral, limitações funcionais e outras morbidades incluindo dor, rigidez, linfedema, seroma, Síndrome da Rede Axilar (SRA), diminuição da força e amplitude de movimento (ADM), diminuição da tolerância às atividades cotidianas,⁽⁷⁻⁸⁾ além de fraqueza do aperto/pega da mão, mudanças posturais e aumento na sensibilidade da parede torácica, cervical ou na região anatômica correspondente ao músculo trapézio superior.⁽⁶⁾

A morbidade denominada síndrome da rede axilar, apresenta-se como um fio tenso, esticado, por baixo da pele, algumas vezes chamado cordão⁽⁹⁾ ou cordão de linfedema.

Origina-se na axila e alcança a porção medial e superior do braço até a porção anterior do cotovelo.⁽¹⁰⁾

Admite-se que essas faixas fibrosas possam ser vasos linfáticos esclerosados,⁽⁶⁾ já que é uma condição que pode ocorrer após interrupção do fluxo linfático na axila, causada pela dissecação dos linfonodos axilares, pela dissecação do linfonodo sentinela [primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática de um tumor], por traumas, ou ainda pelo próprio câncer.^(9,11)

A biópsia do cordão de pequeno número de pacientes indicou vasos linfáticos dilatados, fibrose nos vasos linfáticos e trombose venosa,⁽⁹⁻¹⁰⁾ embora este último achado seja raro nas mulheres com câncer de mama.⁽¹²⁻¹³⁾ A observação de coágulos de fibrina em veias superficiais e em vasos linfáticos axilares, submetidos à biópsias, sugere que o traumatismo linfovenoso, a estase e a hipercoagulabilidade estão implicados na gênese da síndrome. Assim, evidências patológicas e anatômicas ajudam a apoiar a hipótese de origem angiolinfática da SRA.⁽¹⁰⁾

Pouco se sabe sobre os fatores que poderiam predispor à síndrome; a injúria dos linfonodos axilares parece, segundo o exposto anteriormente, ocupar lugar central na sua gênese, observação corroborada por estudo brasileiro que encontrou associação entre a presença da SRA com maior número de linfonodos ressecados e comprometidos.⁽¹⁴⁾ Outro aspecto a ser observado é a idade do diagnóstico e tratamento do câncer de mama; pesquisas mostraram que, em mulheres jovens, a intensidade dos sintomas no pós-operatório imediato tendem a ser exacerbadas.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Além disso, o tempo decorrido após o evento cirúrgico parece influenciar a detecção da SRA, já que a mesma pode ocorrer não apenas no período do pós-operatório imediato.⁽¹⁷⁾

A exata origem, apresentação clínica, evolução e tratamento da síndrome da rede axilar ainda são indefinidos⁽¹⁸⁾ e, dessa forma, existe carência de guias formais nos quais possam estar baseadas intervenções terapêuticas⁽¹⁹⁾.

A presente pesquisa tem como objetivo determinar a frequência e os fatores associados à síndrome da rede axilar em mulheres submetidas a tratamento cirúrgico de câncer de mama com abordagem da axila, no Hospital de Câncer de Pernambuco.

MÉTODOS

O estudo foi conduzido no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) nos departamento de Mastologia e no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME). A adesão ao estudo foi voluntária e todas as pacientes que desejaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa deste hospital sob registro CAAE 03260172447-11 em 09/08/2011.

A primeira fase do estudo foi transversal, observacional, analítica com comparação de grupos, relativa à detecção da síndrome da rede axilar para atender ao objetivo deste estudo. A isto seguiu-se um estudo retrospectivo, descritivo e restringiu-se à recolha dos dados das características histopatológicas e terapêuticas do câncer de mama que estavam registrados no prontuário médico, para investigação de possível nexo causal entre a síndrome da rede axilar e as características tumorais ou a terapêutica instituída.

A população foi constituída por pacientes do sexo feminino, maiores que 18 anos, atendidas no Departamento de Mastologia do Hospital de Câncer de Pernambuco entre dezembro de 2011 e julho de 2012 e que tinham sido submetidas ao tratamento cirúrgico para o câncer de mama com abordagem cirúrgica da axila.

Para determinação do tamanho amostral, admitiu-se a incidência de síndrome de rede axilar igual a 28,1%, referida por Bergmann *et al.* (2012)⁽¹⁴⁾, por ser o único estudo brasileiro recente localizado com determinação desse parâmetro, e de 6%, referida por Moskovitz *et al.* (2001)⁽¹⁰⁾ por ser a menor incidência encontrada e a que foi primeiro relatada. Esse percentual foi aplicado na fórmula de Whitley e Ball (2002)⁽²⁰⁾ de onde obteve-se o N amostral variando aproximadamente entre 94 pacientes (para nível de significância de 0,05 e poder de prova igual a 90%) e 162 pacientes (quando nível de significância igual a 0,01 e poder de prova igual a 95%). Foram coletados dados de 131 pacientes, o que correspondeu a um poder de prova igual a 99,3% (para o nível de significância de 0,05).

As variáveis independentes pesquisadas foram as seguintes: idade, índice de massa corpórea (IMC), estadiamento clínico, número de linfonodos ressecados, número de linfonodos comprometidos, lateralidade mamária, intervalo de tempo do diagnóstico ao tratamento cirúrgico, intervalo de tempo entre a cirurgia e a entrevista, intervalo de tempo entre o primeiro tratamento e a entrevista, tipos de cirurgia (mastectomia radical modificada, mastectomia simples, setorectomia, quadrantectomia associadas ou não à cirurgia axilar – dissecação convencional ou pesquisa do linfonodo sentinela), quimioterapia e radioterapia.

A variável dependente foi a síndrome da rede axilar, caracterizada como presença de cordões originados na axila de mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama. Neste estudo considerou-se apenas a presença dos cordões independente da presença de dor a sua palpação ou limitação à movimentação do membro superior ipsilateral.

As pacientes incluídas foram submetidas à aplicação de questionário para registro de sintomas relacionado ao câncer de mama e seu tratamento.

Foram aferidos peso e estatura de cada paciente. A pesquisa de estruturas similares a cordões que se originariam na axila e que apareceriam com o movimento de abdução, rotação

externa e extensão da articulação do ombro, para o diagnóstico da SRA, foi realizada em todas as mulheres incluídas.

A partir de consulta ao prontuário no arquivo do Hospital de Câncer de Pernambuco, foram obtidos os dados histopatológicos do câncer de mama e informações sobre a terapêutica instituída.

Os dados foram organizados em planilha empregando o programa *Excell®*, para serem analisados com o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS®)*, na versão 20,0. As variáveis em escalas nominal ou ordinal foram apresentadas sob forma de tabelas, contendo distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão da média.

Na comparação entre os grupos, empregou-se o teste t de Student para diferença de médias. Utilizaram-se ainda os testes Qui quadrado e exato de Fisher para comparação de proporções. Adotou-se nível de significância de 0,05 em todos os testes inferenciais.

Procedeu-se também à análise multivariada de fatores de Spearman, para determinação dos fatores que exerciam maior influência na determinação da SRA. Com os valores das variáveis admitidas como fatores, foram construídas as matrizes de variância, normais e rotadas. Foram calculados: a) o coeficiente de Kayser-Meyer-Olkin, para comparação entre os coeficientes de variação de cada fator com a SRA e o coeficiente geral do conjunto de fatores para determinação da SRA; b) teste de esfericidade de Bartlett, para verificação da significância de todas as correlações introduzidas na matriz de cálculo, c) análise da carga dos fatores (*communalities*).

Para os fatores com significância na análise multivariada, foi calculado o odds-ratio, seu intervalo de confiança a 95%, admitindo-se o nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese nula da associação entre as variáveis e a ocorrência de SRA.

A construção das tabelas obedeceu às normas de apresentação tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁽²¹⁾.

RESULTADOS

A SRA acometeu 28 [28,86%] mulheres. Quando classificadas segundo a idade constatou-se que, nas pacientes com SRA tiveram média de idade igual a $50,54 \pm 2,10$ anos [IC95% 46,23 – 54,84 anos]. Para o grupo sem SRA [69; 71,14%], o valor que se igualou a $57,58 \pm 1,72$ anos [IC95% 54,16 – 61,00 anos], e essa diferença foi significativa [Tabela 1].

Em relação ao tipo de cirurgia a que haviam sido submetidas, houve 69 [71,13%] casos de mastectomia radical modificada, em percentuais semelhantes de mulheres com SRA [71,43%] e sem SRA [71,01%] [Tabela 2].

Identificou-se maior frequência de SRA na terapêutica em que o esvaziamento axilar foi realizado [25; 89,28%], bem como nos casos em que a terapia não cirúrgica ainda não havia sido iniciada. Tais diferenças, no entanto, não alcançaram significância [Tabela 2].

Dentre as 97 mulheres, a média do número de linfonodos ressecados igualou-se a 12 ± 1 , independente da presença de SRA, variando de um a 24 linfonodos, com mediana igual a 11 linfonodos. Ao considerar o grupo com SRA, constatou-se média de linfonodos ressecados igual a 12 ± 1 , dos quais em média 2 ± 1 estavam comprometidos, ao passo que, no grupo de mulheres sem SRA, a média de linfonodos ressecados igualou-se a 12 ± 2 , dos quais 4 ± 2 estavam comprometidos. Essas diferenças não alcançaram significância estatística [Gráfico 1].

Na Tabela 3, observam-se as distribuições dos tempos que intermediaram o diagnóstico, o tratamento cirúrgico e não cirúrgico, em relação ao ingresso da paciente na pesquisa. Embora todas as médias de tempo investigado tenham sido maiores para o grupo de mulheres sem SRA, em nenhum parâmetro houve diferença significativa. O intervalo de tempo

transcorrido entre os parâmetros avaliados mais frequentemente atingiu no máximo 60 dias, independente da presença de SRA, não havendo diferença significativa entre os grupos.

Quanto ao índice de massa corpórea [IMC], constatou-se que a obesidade foi mais frequente dentre as pacientes sem SRA, mas a diferença não foi significativa [$p=0,156$]. A média do IMC igualou-se a $28,15\pm0,98$ para pacientes sem SRA e $27,29\pm1,05$ para aquelas com SRA e essa diferença também não foi significativa [Gráfico 2].

Aventando a hipótese de que as variáveis acima mencionadas poderiam contribuir para o aparecimento da SRA, procedeu-se à análise multivariada. Constatou-se correlação fraca entre as variáveis idade, IMC, intervalo de tempo entre o tratamento e a coleta de dados, equipe cirúrgica, número de linfonodos ressecados e tipo de cirurgia e a presença de SRA, uma vez que o coeficiente de Kaiser-Meyer-Olkin igualou-se a 0,489, associado a valor de p menor que 0,001, no teste de esfericidade de Bartlett. Da análise das *communalities* e a partir das matrizes de variância normais e rotadas, identificou-se que o risco de desencadeamento da síndrome esteve aumentado para idade mais jovem (21,7%), maior intervalo de tempo entre o primeiro tratamento instituído e a coleta de dados (29,3%), maior número de linfonodos ressecados (149,7%) e manejo cirúrgico segundo equipes (113,2%) [Tabela 4].

DISCUSSÃO

A frequência da síndrome da rede axilar foi 28,86%. Tal percentual está de acordo com outras descrições, na literatura, nas quais varia entre 6% e 48,3%, devido à imprecisão na informação do critério de definição da síndrome e às diferenças na metodologia^(10,14,17,22-23).

Em relação ao critério de diagnóstico da síndrome, as pesquisas admitem palpação ou visualização dos cordões, bem como associação com presença de dor à palpação ou redução da amplitude de movimento do membro ipsilateral à mama acometida, mas esses critérios

usualmente não são descritos com detalhes, impossibilitando comparação mais acurada das frequências^(10,14,17,22-23).

A diferença de tipo de estudo pode ter contribuído para a variabilidade do percentual de ocorrência da SRA. Pesquisa exclusivamente retrospectiva identificou frequência menor da síndrome⁽¹⁰⁾, ao passo que estudos prospectivos, com início no período pré-operatório e seguimento por tempo variável entre 45 dias e dois anos, referiram frequências maiores^(14,17,22-23).

A frequência de SRA nas pacientes da presente pesquisa deve ser analisada com cautela visto que a maioria delas não havia iniciado quimioterapia ou radioterapia à época da coleta de dados e, adicionalmente, para aquelas que as fizeram, o tempo de instituição era ainda curto. Daí decorre que não se pôde excluir a possibilidade de desenvolvimento da SRA posteriormente^(17,23), embora relatos da literatura concordem que os cordões habitualmente têm seu aparecimento nos primeiros três meses após a cirurgia^(9,17). Dessa feita, foi relevante identificar nesta pesquisa o aparecimento precoce da SRA, mais frequente até os primeiros sessenta dias, como descrito por vários estudos⁽¹⁷⁻²³⁾.

Não se observou relação entre a presença da SRA e a lateralidade da mama acometida pelo câncer de mama, tal como relataram Bergmann *et al.*⁽¹⁴⁾. Adicionalmente, em se tratando do estadiamento clínico, não houve associação entre os estadios avançados e a presença da SRA, o mesmo ocorrendo em alguns estudos recentes^(14,22). A aparente contradição desse achado poderia derivar da transversalidade do presente estudo ter atuado como possível fator de subestimação na detecção da SRA, posto que a instalação da SRA poderia ocorrer em outro momento ao longo do tratamento ou mesmo após este.

Apesar de o estadio inicial ter predominado, houve maior número de pacientes submetidas a mastectomia radical modificada, refletindo a opção cirúrgica das equipes do

serviço hospitalar onde a pesquisa foi realizada. Essa hipótese pareceu ter sido corroborada ao identificar que mulheres sem a síndrome também compartilharam a predominância deste tratamento.

É relevante ressaltar que a equipe cirúrgica comportou-se como fator de aumento do risco de desencadeamento de SRA, na análise multivariada. Outro aspecto a ser observado foi a preferência por mastectomia radical modificada, houve também maior tendência ao esvaziamento axilar, mesmo considerando o predomínio do estadiamento clínico inicial. Essa associação tem sido relatada em outros estudos brasileiros^(14,22), diferindo de pesquisas estrangeiras, nas quais predominaram cirurgias conservadoras para estádios iniciais⁽¹⁷⁻²³⁾.

A média de linfonodos axilares ressecados desta pesquisa esteve concorde com os achados de Bergmann *et al.*⁽¹⁴⁾, que referiram predomínio de 15 ou mais linfonodos ressecados. Cumpre ressaltar que o número de linfonodos ressecados comportou-se como fator contribuinte para o aumento do risco de desenvolver SRA, quando foi realizada análise multivariada neste estudo, portanto concorde com outras pesquisas^(14,22).

Ainda em relação aos linfonodos axilares, os resultados da presente pesquisa concordaram com Bergmann *et al.*⁽²²⁾ ao apontarem maior número de linfonodos comprometidos (metastáticos) em pacientes sem SRA, quando comparadas àquelas com SRA. A importância do número de linfonodos positivos ao exame histopatológico reside no aumento de 13% a 62% no risco de desenvolver SRA^(14,17,22-23). No entanto, na presente pesquisa, esse achado não se confirmou, estando concorde com o estudo de Bergmann *et al.*⁽²²⁾.

Uma observação interessante relevante é que um terço das pacientes submetidas à pesquisa para linfonodo sentinela, sem esvaziamento axilar, desenvolveu SRA. Isto nos leva a refletir que mesmo pequenas intervenções na axila poderiam causar injúrias importantes e

cl clinicamente aparentes, o que está de acordo com a revisão publicada por Fukushima, Silva e Ferreira⁽²⁴⁾.

O presente estudo não detectou relação entre o IMC e SRA, contrariamente à pesquisa de Bergmann *et al.*⁽¹⁴⁾ na qual mulheres obesas apresentaram redução de 15% no risco para SRA (embora sem significância estatística). Esse autor publicou, em 2007, pesquisa que mostrou maior frequência de mulheres com SRA em pacientes magras⁽²²⁾. A composição amostral da presente pesquisa, com maior número de mulheres acima do IMC 25, pode ter favorecido maior frequência da SRA em mulheres com sobrepeso ou obesas.

A principal limitação desta pesquisa foi a transversalidade, ou seja, o não acompanhamento das pacientes ao longo do tempo e, assim, conclusões de causalidade de fatores predisponentes à síndrome da rede axilar não puderam ser extraídas. Também, sua etapa retrospectiva se constitui, por si só, em limitação, já que obter informações redigidas por terceiros e por autorrelato de sintomas vivenciados no passado pelas próprias pacientes pode levar a vieses de interpretação e de memória.

A presente pesquisa não avaliou as pacientes no período anterior à cirurgia, tal como em alguns estudos^(22,25-27), o que, por sua vez, não confirmou a provável etiologia pós cirúrgica da SRA.

CONCLUSÕES

A síndrome da rede axilar foi diagnosticada em 28,86% das mulheres. O risco de desencadeamento da síndrome esteve aumentado para idade mais jovem (21,7%), maior tempo entre o primeiro tratamento instituído e a coleta dos dados (29,3%), maior número de linfonodos ressecados (149,7%) e manejo cirúrgico segundo equipes médicas (113,2%).

São necessários mais estudos com avaliação prévia à cirurgia e acompanhamento pós-operatório longo, para detectar seus fatores predisponentes e caracterizar adequadamente a SRA. Além disso, maior importância deve ser dada aos efeitos da abordagem cirúrgica da axila sobre o equilíbrio homeostático, não apenas no membro superior ipsilateral, mas também em todo o organismo, a fim de que intervenções preventivas e terapêuticas possam ser otimizadas.

LISTA DE ABREVIATURAS

HCP - Hospital de Câncer de Pernambuco

IMC - Índice de Massa Corpórea

SAME – Serviço de Arquivo Médico e Estatística

SRA - Síndrome da Rede Axilar

CONFLITO DE INTERESSES

There aren't financial or non-financial competing interests.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

KFPF: Conception, design, acquisition of data, analysis and interpretation of data;

LAC: Acquisition of data;

ACB: Acquisition of data;

CWSF: Reviewer the manuscript critically for important intellectual content.

INFORMAÇÃO SOBRE OS AUTORES

KFPF: médica, mastologista, aluna do Mestrado em Patologia do Centro de Ciências da Saúde na Universidade Federal de Pernambuco;

LAC: estudante de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco;

ACB: estudante de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco;

CWSF: Professora e fisioterapeuta do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, doutora, orientadora do Mestrado em Patologia do Centro de Ciências da Saúde na Universidade Federal de Pernambuco.

AGRADECIMENTOS

We thank to Laís Guimarães Vieira for her essencial contribution in analysis and interpretation of data processing.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Instituto Nacional do Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância: **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil** 2011.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: **Cancer statistics 2012 American Cancer Society.** *CA Cancer J Clin* 2012, **62**:10-29.
3. Canadian Cancer Society's Steering Committee On Cancer Statistics 2012: **Canadian cancer statistics 2012.** *Canadian Cancer Society*, 2012.

4. Freitas-Júnior R, Gonzaga CMR, Freitas NMA, Matins E, Dardes RCM: **Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009.** *Clinics* 2012. *Volume 67*, **7**:731-737.

5. Ewertz M, Jensen AB: **Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation.** *Acta Oncol* 2011. *Volume: 50*, **2**:187-193.

6. Hellman S, Harris J R: **História Natural Do Câncer De Mama.** In: *Doenças da Mama* 2nd edition. São Paulo: Medsi, 2002: 489-508.

7. Isaksson G, Feuk B: **Morbidity from axillary treatment in breast cancer: a follow-up study in a district hospital.** *Acta Oncol. Volume 39.* 2000, **3**:335-336.

8. Springer BA, Levy E, Garvey C, Pfalzer LA, Stout NL, Gerber LH, Soballe PW, Danoff J: **Pré-operative assessment enables early diagnosis and recovery of shoulder function in patients with breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat. Volume 120.* 2010, **1**: 135-147.

9. Koehler L A: **Axillary Web Syndrome.** In: *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Patients and Practitioners.* 2nd edition. New York, NY; 2009:70-72.

10. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE: **Axillary web syndrome after axillary dissection.** *Am J Surg. Volume 181.* 2001:434-439.

11. Biazús JV: **Mama e Técnica do Linfonodo-Sentinela.** In *Rotinas em Cirurgia Conservadora da Mama*. Edited by Artes Médicas Sul. 2000:117-120.

12. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, Wallaert JB, Corriere MA, Rzucidio EM, Walsh DB, Stone DH: **Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations.** *J Vasc Surg. Volume 4.* 2012, **55**:1035-1040.

13. Lovely JK, Nehring RN, Boughey JC, Degnim AC, Donthi R, Harmsen WS, Jakub JW: **Balancing Venous thromboembolism and hematoma after breast surgery.** *Annals of Surgical Oncology. Volume 19.* 2012:3230-3235.

14. Bergmann A, Mendes VV, Dias RA, Silva BAS, Ferreira MGCL, Fabro EAN: **Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery.** *Breast Cancer Res Treat. Volume 131.* 2012, **3**: 987-992.

15. Steegers MA, Wolters B, Evers AW, Strobbe L, Wilder-Smith OH: **Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery:** *J Pain. Volume 9.* 2008, **9**:813-822.

16. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E: **Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer.** *Ann Oncol* 1995, **6**:453-459.

17. Lacomba MT, Mayoral Del Moral O, Coperias Zazo JL, Yuste Sánchez MJ, Ferrandez J C, Zapico GA: **Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study.** *Breast Cancer Res Treat. Volume. 117.* 2009, **3**:625-30.

18. Leduc O, Sichere M, Moreau A, Rigolet J, Darc S, Wilputte F, Strapart J, Parijs T, Clément A, Snoeck T, Pastouret F, Leduc A: **Axillary web syndrome: nature and localization.** *Lymphology. Volume 42.* 2009, **4**:176-81.

19. Fourie WJ, Robb KA: **Physiotherapy Management of Axillary Web Syndrome Following Breast Cancer Treatment: Discussing the Use of Soft Tissue Techniques.** *Physiotherapy. Volume 95.* 2009, **4**:314-20.

20. Whitley E, Ball J: **Statistics review 4: sample size calculations.** *Crit Care (Bethesda).* *Volume 6.* 2002:335-341.

21. Brasil. IBGE. Centro de Documentação e Disseminação de Informações. **Normas de apresentação tabular.** *IBGE.* 3rd edition. Rio de Janeiro-RJ, 1993:62.

22. Bergmann A, Mattos IE, Pedrosa E, Nogueira EA, Koifman RJ: **Axillary web syndrome after lymph node dissection: results of 1004 breast cancer patients.** *Lymphology* 2007, **40 (suppl)**: 198-203.

23. Leidenius M, Leppänen E, Krogerus L, Von Smitten K: **Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer.** *Am J Surg. Volume 185.* 2003:127-130.

24. Fukushima KFP, Silva HJ, Ferreira CWS: **Alterações vasculares resultantes da abordagem cirúrgica da axila: Uma revisão da literatura.** *Rev Bras de Mastologia. Volume 21.* 2011, 2:91-98.
25. Gärtner R, Jensen M B, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H: **Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery.** *JAMA. Volume 302.* 2009:1985-92.
26. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP: **Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis.** *Cancer. Volume 92.* 2001, 6:1368-77.
27. Sagen A, Karesen R, Sandvik L, Risberg MA: **Changes in arm morbidities and health-related quality of life after breast cancer surgery – a five-year follow-up study.** *Acta Oncol. Volume 48.* 2009:1111-11

TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de média, erro-padrão da média, intervalo de confiança de idade, segundo grupos – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Idade	SRA (cordões)		Total
	presente (n=28)	ausente (n=69)	
Média ± erro-padrão da média*	50,54±2,10	57,58±1,72	55,55±1,40
IC95%	46,23 - 54,84	54,16 - 61,00	52,78 - 58,32
Mediana	51,00	57,00	53,00
Mínimo	29	29	29
Máximo	67	92	92

Nota: *- Teste t de Student para diferença de médias; p<0,001

Tabela 2 – Distribuição das informações relacionadas ao tumor e ao tratamento do câncer de mama das 97 mulheres segundo presença e ausência de SRA (cordões) – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Variáveis relacionadas ao tumor e ao tratamento	SRA (cordões)				Total (n=97)		Valor de p
	presente (n=28)		ausente (n=69)				
	n	%	n	%	n	%	
Lateralidade mamária							0,701 [†]
Direita	13	46,43	35	50,72	48	49,49	
Esquerda	15	53,57	34	49,28	49	50,51	
Estadiamento clínico do câncer de mama por ocasião do diagnóstico							0,910 [†]
Inicial	19	67,86	46	66,67	65	67,01	
Avançado	9	32,14	23	33,33	32	32,99	
Tipo de cirurgia [‡]							0,856 [†]
Mastectomia radical modificada	20	71,43	49	71,01	69	71,13	
Quadrantectomia com esvaziamento axilar	5	17,86	9	13,04	14	14,43	
Mastectomia com pesquisa de LFNS	3	10,71	6	8,70	9	9,28	
Quadrantectomia com pesquisa de LFNS	-	-	5	7,25	5	5,16	
Terapia não cirúrgica [¶]							0,791 [†]
Não iniciada	15	53,57	39	56,52	54	55,67	
Quimioterapia em neoadjuvância	8	28,57	13	18,84	21	21,65	
Quimioterapia em adjuvância	5	17,86	17	24,64	22	22,68	
Radioterapia em adjuvância	3	11,1	9	13,0	12	12,5	

Legenda: * Para as variantes foram consideradas, exclusivamente, a pesquisa de linfonodo sentinela e o esvaziamento axilar
Valor de p calculado por: * teste exato de Fisher; [†] - teste do Qui Quadrado

[‡] - Teste de Qui Quadrado comparando mastectomia modificada a quadrantectomia com esvaziamento axilar

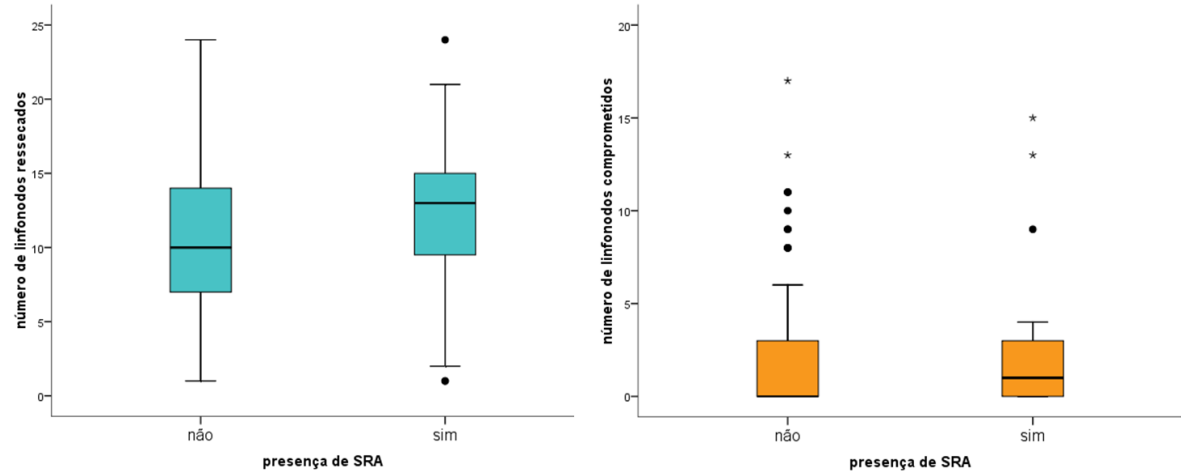
[¶] - Percentuais calculados com base no total de pacientes de cada grupo, porque a mesma paciente pode ter sido submetida à mais de um tratamento

Tabela 3 – Distribuição da média e da frequência dos intervalos de tempo decorridos entre os procedimentos a que foram submetidas as 97 mulheres segundo presença e ausência de SRA (cordões) – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Distribuição temporal intermediando procedimentos	SRA (cordões)				Valor de p
	presente (n=28)		ausente (n=69)		
	Média ±epm	IC95%	Média ±epm	IC95%	
Do diagnóstico ao tratamento cirúrgico (dias)	75,6±14,4	45,91-105,2	95,0±23,7	47,6-142,5	
Até 60 dias n (%)	19 (67,8)		42 (60,9)		0,603
Mais de 60 dias n (%)	9 (32,2)		27 (39,1)		0,342
Da cirurgia à entrevista (dias)	263,0±151,8	0,0-574,5	362,8±124,8	113,8-611,8	
Até 60 dias n (%)	24 (85,7)		54 (78,3)		0,649
Mais de 60 dias n (%)	4 (14,3)		15 (21,7)		0,296
Do primeiro tratamento à entrevista (dias)	329,8±158,5	4,0-655,7	406,3±123,6	159,6-652,9	
Até 60 dias n (%)	17 (60,7)		42 (60,9)		0,731
Mais de 60 dias n (%)	11 (39,3)		27 (39,1)		0,582

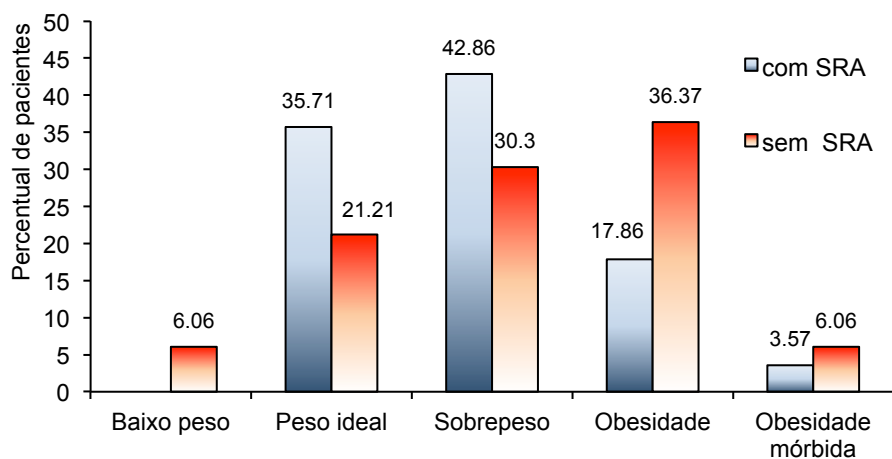
Legenda: epm – erro-padrão da média Valor de p calculado pelo teste t de Student para diferença de médias

Gráfico 1- Box-plots do número de linfonodos ressecados e comprometidos, segundo presença de SRA - Hospital de Câncer de Pernambuco - dezembro 2011-julho 2012



Nota: Teste t de Student $p=0,779$

Gráfico 2 – Distribuição da classificação pelo IMC segundo diagnóstico de SRA – Hospital de câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012



Nota: Valor de p calculado pelo teste F de Snedecor; $p=0,605$; *Duas (2,061%) pacientes não tiveram o peso corporal aferido

Tabela 4 – Resultado da análise de fatores na determinação da SRA (cordões)

Variáveis	Carga do fator	Odds-ratio	IC95%	Valor de p
Idade em anos (mais jovem)	0,596	1,217	1,085-1739	0,017
Tempo entre primeiro tratamento e coleta de dados (maior tempo)	0,704	1,293	1,011-1,836	0,046
Equipe cirúrgica (menos conservadora)	0,870	2,132	1,870-5,225	0,007
Número de linfonodos ressecados (maior número)	0,802	2,497	1,013-6,155	0,044

6. RESULTADOS

Título do artigo original - Síndrome da Rede Axilar e suas Associações com Linfedema e Déficit de Amplitude de Movimento em Mulheres Submetidas à Cirurgia do Câncer de Mama: um Estudo Transversal

A ser enviado para *Cancer* – Fator de impacto = 4,771 em fase final de tradução

COVER LETTER

O presente estudo foi realizado após aprovação do comitê de ética em pesquisa no Hospital de câncer de Pernambuco. Todas as pacientes aptas a ingressarem na pesquisa concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O manuscrito foi lido e aprovado por todos os autores.

Este manuscrito não foi submetido a nenhum outro periódico.

**Síndrome da Rede Axilar e suas Associações com Linfedema e
Déficit de Amplitude de Movimento em Mulheres Submetidas à
Cirurgia do Câncer de Mama: um Estudo Transversal
-Morbidades Consequentes à abordagem Cirúrgica da Axila-**

Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima: Médica pós graduada nas áreas de ginecologia, obstetrícia, com especialidade em mastologia, aluna do Mestrado em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE;

Adriana Carvalho Borinelli: Estudante de fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE;

Luana Aroucha Carmo: Estudante de fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE;

Caroline Wanderley Souto Ferreira: Fisioterapeuta, Professora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Doutora, Orientadora do Mestrado em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

Corresponding author:

Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima

Mailing Address: Avenida Fernando Simões Barbosa, 646, Apartamento 1902, Boa Viagem, Recife- Pernambuco, Brasil. CEP: 51021060

e-mail: kassandrafukushima@gmail.com / ka75@bol.com.br

Telephone: 55 81 30348205 / 55 81 81653119

Total number:

- 1) Text pages: 28
- 2) Tables: 6
- 3) Figures: 2

Esta pesquisa não foi financiada por nenhuma instituição. Os próprios autores arcaram com todas as eventuais despesas.

Esta pesquisa não obteve financiamento para divulgações.

PRECIS FOR USE IN THE TABLE OF CONTENTS:

A SRA, o linfedema e o déficit de amplitude de movimentos parecem estar interligados e ocorreram precocemente no período pós operatório;

A instituição de uma abordagem terapêutica que contemplasse as três entidades como um todo talvez proporcionasse ganhos resposta ao tratamento e consequentemente na qualidade de vida.

ABSTRACT

Background: O câncer de mama é a neoplasia mais freqüente na mulher brasileira. Morbidades pós tratamento tem sido objeto de intensas pesquisas com o intuito de minimizar seus efeitos e proporcionar melhorias à qualidade de vida das pacientes. O presente estudo objetivou determinar a frequência da síndrome da rede axilar (SRA) e sua associação com o linfedema e o déficit na amplitude de movimento da articulação do ombro, que ocorrem após abordagem cirúrgica da axila. **Methods:** Entre dezembro de 2011 a setembro de 2012, 97 mulheres tratadas cirurgicamente para câncer de mama foram incluídas, entrevistadas e submetidas a exame físico direcionado no Hospital de Câncer de Pernambuco, Brasil. A procura dos cordões axilares, característicos da SRA, goniometria da articulação do ombro e perimetria dos membros superiores ipsilateral e contralateral a mama afetada, foram realizadas em todas as pacientes. Para comparação entre os valores goniométricos e perimétricos, usou-se o teste t de Student e análise de variância Lévené. Procedeu-se ao teste qui quadrado e exato de Fisher para comparação de proporções. Adotou-se o nível de significância de 0.05 para todos os testes inferenciais. **Results:** SRA foi diagnosticada em 28 (28,86%) mulheres. Houve redução significativa na maioria das movimentações pesquisadas no membro ipsilateral comparado com o seu contralateral. Tal achado pareceu depender da lateralidade da mama, mas independe da presença da SRA. Identificou-se que 53,57% (15 pacientes) com SRA apresentavam linfedema em no mínimo um local. **Conclusions:** As três entidades clínicas parecem estar interligadas e ocorrem precocemente no período pós operatório; é, portanto, necessária uma nova abordagem terapêutica, visando a abordagem das três entidades como um todo.

Keywords: Postoperative complications, Goniometry, Axilla, Lymph node excision, Lymphedema, Goniometry

INTRODUCTION

O câncer de mama é o câncer globalmente mais frequente entre mulheres. As taxas estimadas de incidência, para 2012, nos Estados Unidos da América foram 55,7:100.000¹, 96:100.000 no Canadá² e 52,5:100.000 no Brasil³.

O tratamento cirúrgico e/ou a radioterapia podem acarretar limitações funcionais e outras morbidades incluindo dor, rigidez, linfedema, seroma, SRA, diminuição da força e amplitude de movimento (ADM), diminuição da tolerância às atividades cotidianas⁴⁻⁵, além de mudanças posturais e aumento na sensibilidade da parede torácica, cervical ou na região anatômica correspondente ao músculo trapézio superior⁶.

Uma das principais causas de dor pós-operatória, que ocorre após a dissecação axilar, é a SRA. Apresenta-se como um fio tenso, esticado, por baixo da pele, algumas vezes chamado cordão⁷ ou cordão de linfedema⁸ podendo se localizar na porção medial e superior do braço e porção anterior do cotovelo.

Admite-se que essas faixas fibrosas possam ser vasos linfáticos esclerosados⁶, já que é uma condição que pode ocorrer após interrupção do fluxo linfático na axila. Pode ser causada pela dissecação dos linfonodos axilares, pela dissecação do linfonodo sentinela (LFNS), por traumas, ou ainda pelo próprio câncer^{7,9}.

A exata origem, apresentação clínica, evolução, relações com outras morbidades e tratamento da síndrome da rede axilar ainda são indefinidos¹⁰ e, dessa forma, existe carência de guias formais nos quais possam estar baseadas intervenções terapêuticas¹¹.

Diante do exposto, optou-se por estudar a SRA e sua associação com o linfedema e o déficit de amplitude de movimento no membro ipsilateral à mama acometida, por serem as três entidades mórbidas, resultantes da abordagem cirúrgica da axila.

METHODS

O desenho do estudo é transversal com comparação de grupos, relativo à pesquisa dos cordões característicos da síndrome da rede axilar no membro superior ipsilateral e avaliação goniométrica e perimétrica dos membros superiores ipsilateral e contra-lateral à cirurgia em todas as mulheres incluídas na pesquisa.

A presente pesquisa foi realizada no Departamento de Mastologia do Hospital de Câncer de Pernambuco entre dezembro de 2011 e julho de 2012. Os critérios de inclusão foram: sexo feminino; idade igual ou maior que 18 anos; atendimento no ambulatório de Mastologia do Hospital de Câncer de Pernambuco no período de dezembro de 2011 a julho de 2012 e diagnóstico de câncer de mama unilateral.

Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de câncer de mama unilateral recidivante; ausência de registro de diagnóstico de câncer de mama no prontuário; realização de mais de duas sessões de tratamento fisioterápico no membro superior ipsilateral após a cirurgia do câncer de mama e trauma físico ou doenças que impedissem à movimentação adequada do membro superior ipsilateral.

VARIÁVEIS:

As variáveis preditoras da pesquisa foram as seguintes:

- Idade: variável contínua, aferida em anos completos, a partir da data de nascimento da paciente, constante no prontuário;
- Estado Civil: situação de um indivíduo em relação ao matrimônio ou ao estado conjugal; para esta pesquisa, foram discriminados quatro opções segundo o autorrelato das entrevistadas: solteira, casada, separada/divorciada, união estável;
- Escolaridade: tempo de frequência ou permanência em uma instituição de ensino; para esta pesquisa utilizamos como categorias: 1) Illetramento; 2) Ensino fundamental incompleto; 3) Ensino fundamental completo; 4) Ensino médio incompleto; 5) Ensino médio completo; 6) Ensino superior incompleto; 7) Ensino superior Completo; 8) Pós-graduação;
- Tabagismo: ato de consumir cigarros ou outros produtos que contêm tabaco, cuja droga ou princípio ativo é a nicotina. Para esse estudo, considerou-se qualquer quantidade/dia de cigarros e o uso de cachimbos ou cigarros de palha, nos últimos 10 anos;
- Autorreferência de atividade física: relato feito pela entrevistada de prática de atividade física com frequência igual ou acima de três vezes por semana;
- Profissões de alto risco: aquelas nas quais existe risco de dano à pele ou à musculatura. Como exemplo citam-se as profissões: agricultora, cozinheira e faxineira;
- Profissões de baixo risco: aquelas que envolvem atividades que não elevam os riscos de injúrias a pele e musculatura. Como exemplos citam-se: professora e secretária;
- Autorreferência de Hipertensão Arterial Sistêmica: admitida como o relato feito pela entrevistada de ter hipertensão arterial sistêmica. Para essa pesquisa, admitimos serem hipertensas aquelas mulheres que relataram uso de medicação hipotensora segundo prescrição médica;

- Autorreferência de *Diabetes Mellitus*: admitida como o relato feito pela entrevistada de ter diagnóstico de diabetes mellitus firmado por médico;
- Autorreferência de doenças osteomusculares: relato feito pela entrevistada de doenças osteomusculares tais como: artrite, artrose, osteoporose, dentre outras; para esta pesquisa admitimos como relato positivo ou negativo para presença ou ausência destes estados nosocomiais, respectivamente;
- Autorreferência de trauma físico no membro superior ipsilateral a cirurgia: relato feito pela entrevistada de danos físicos ocorridos nos membros superiores antes ou após a cirurgia para tratamento do câncer de mama; para esta pesquisa admitimos como relato positivo ou negativo para presença ou ausência deste evento, respectivamente;
- Estadiamento clínico: classificação do grau de disseminação tumoral, preconizado pelo sistema TNM (segundo consenso da UICC - União Internacional Contra o Câncer). No presente estudo procedemos a divisão: Estadio clínico inicial (até II) e avançado (do III em diante).
- Linfedema: acúmulo de líquido no espaço intersticial, resultante da sobrecarga funcional do sistema linfático em que o volume do líquido excedeu a capacidade de transporte. Para este estudo comparamos a perimetria do membro contralateral com a perimetria do membro ipsilateral à cirurgia; usamos a diferença de 2 cm (centímetros) entre as perimetrias como sugestiva de linfedema.
- Goniometria: Todas as pacientes ao serem avaliadas encontravam-se em posição ortostática para execução livre dos movimentos. Utilizou-se o mesmo goniômetro (CARCI®-360°), tendo sido aferidos apenas os ângulos máximos referentes a articulação do ombro contra-lateral e ipsilateral. Os movimentos pesquisados foram: flexão, extensão, adução, abdução, rotação externa e rotação interna. Goniometria: - ativa:

quando a própria paciente executava os movimentos; - passiva: quando a examinadora auxiliava a realização dos movimentos.¹²

- Perimetria: consistiu na aferição dos perímetros dos membros superiores ipsilateral e contralateral à cirurgia nas mulheres entrevistadas, nas seguintes localizações: prega palmar, punho, antebraço a 14 cm da prega do cotovelo, antebraço a 7 cm da prega do cotovelo, braço a 7 cm da prega do cotovelo, braço a 14 cm da prega do cotovelo e axila.¹³ Todas as mulheres avaliadas estavam em posição sentada, com os membros superiores dispostos, em repouso, em cima de uma superfície lisa, com as palmas das mãos voltadas para cima. Utilizou-se, para aferição, fita métrica maleável.
- Alteração na amplitude do movimento da articulação do ombro: Considerou-se como restrição à movimentação uma redução de 10° ou mais no membro ipsilateral à cirurgia em relação à amplitude do seu membro contralateral.¹⁴⁻¹⁵
- Lateralidade mamária: Identificação da mama acometida pelo tumor - direita ou esquerda.

A variável de desfecho foi a SRA: Com a examinada sentada, procedeu-se à abdução, flexão e rotação externa da articulação do ombro do membro superior ipsilateral à cirurgia, com intuito de evidenciar estruturas similares à cordões originados na axila e que se limitavam a ela ou pudessem alcançar diferentes localizações no referido membro.

BIAS

As mulheres incluídas no estudo poderiam ter realizado apenas até duas consultas fisioterápicas. O objetivo do uso desse critério foi evitar que a fisioterapia pudesse, de alguma forma, alterar o desenvolvimento da SRA, linfedema e déficit de amplitude dos movimentos. Procuramos, assim, minimizar os efeitos da fisioterapia. Por outro lado, não poderíamos

estabelecer como critério a ausência de tratamento fisioterápico como um todo, pois correríamos o risco de restringir muito o número de pacientes, já que o local do estudo adota rotineiramente o tratamento fisioterápico imediato, após a cirurgia.

TAMANHO DO ESTUDO

Para determinação do tamanho amostral, admitiu-se a incidência de síndrome de rede axilar igual a 28,1%, referida por Bergmann *et al.*¹⁶, por ser o único estudo brasileiro recente localizado com determinação desse parâmetro, e de 6%, referida por Moskovitz *et al.*⁸ por ser a menor incidência encontrada e a que foi primeiro relatada. Esse percentual foi aplicado na fórmula de Whitley e Ball.¹⁷ O N então variou aproximadamente entre 94 pacientes (para nível de significância de 0,05 e poder de prova igual a 90%) e 162 pacientes (quando nível de significância igual a 0,01 e poder de prova igual a 95%). Foram coletados dados de 131 pacientes, o que correspondeu a um poder de prova igual a 99,3% (para o nível de significância de 0,05). Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, a amostra resultou igual a 97 pacientes.

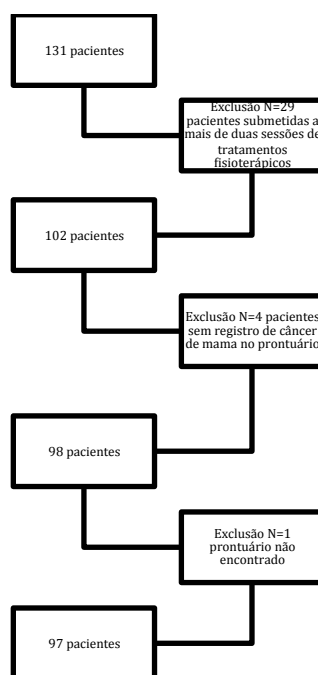
Os dados foram organizados em planilha empregando o programa *Excel*[®], para serem analisados com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]), na versão 20,0. As variáveis em escalas nominal ou ordinal foram apresentadas sob forma de tabelas, contendo distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas, em escala intervalar, foram expressas como média e desvio padrão da média.

Para comparação entre as aferições goniométricas e perimétricas dos membros ipsilaterais à lesão mamária e as dos membros contralaterais, empregou-se o teste t de Student para diferenças de médias de dados pareados, com análise de variância Lévené, já que cada paciente foi seu controle. Utilizaram-se ainda os testes Qui quadrado e exato de Fisher para comparação de proporções. Adotou-se nível de significância de 0,05 em todos os testes

inferenciais. A construção das tabelas obedeceu às normas de apresentação tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.¹⁸

RESULTADOS

Fluxograma mostrando número amostral final após aplicados os critérios de inclusão e exclusão.



A frequência da SRA foi 28,86% (28 mulheres). As 97 pacientes pesquisadas apresentaram média de idade igual a $55,55 \pm 1,40$ anos (IC95% 52,78 – 58,32 anos), com variação entre 29 anos e 92 anos.

Quanto às características demográficas, as 97 pacientes mais frequentemente se declararam solteiras (40,20%), de cor morena ou parda (55,67%) e iletradas (57,73%). Ao comparar mulheres do grupo com SRA às aquelas sem SRA, observou-se nas mulheres com SRA maior frequência de casadas ou em união estável, e com nível médio ou superior completo, entretanto essas diferenças não alcançaram significância estatística (Tabela 1).

Questionadas sobre sua condição de saúde, incluindo fatores relacionados ao câncer de mama, as pacientes mais frequentemente autorreferiram presença de hipertensão arterial sistêmica (51,55%), ausência de diagnóstico de diabetes mellitus (85,57%), ausência de tabagismo nos últimos 10 anos (80,41%), ausência de doenças osteomusculares (65,98%) e ausência de trauma físico, anterior à cirurgia, no membro superior ipsilateral à mama acometida por câncer (80,41%) (Tabela 2).

A maioria das mulheres exercia atividades com alto risco de lesão muscular ou em pele (68,04%), mesmo quando subdividimos os grupos em mulheres com SRA (67,86% exerciam profissão de alto risco) e sem SRA (69,56% exerciam profissão de alto risco), tal característica se manteve. Observou-se, também, que a maior parte das entrevistadas não realizava ou praticava atividade física com frequência semanal de até três vezes (81,44%). Da análise inferencial dessas variáveis segundo presença ou ausência de SRA, não se observou diferença significativa (Tabela 2).

Em se tratando da lateralidade mamária e do estadió clínico do tumor, observou-se maior frequência de SRA nos casos em que o tumor acometia a mama esquerda (15; 53,57%) e nos tumores em estágio inicial (19; 67,86%). No entanto essas diferenças não foram significantes (Tabela 3). A dominância manual de 70 mulheres estava registrada no prontuário, dentre as quais 60 (85,71%) eram destros.

Na Tabela 4, estão apresentados os resultados da goniometria do membro superior direito em relação ao membro esquerdo, segundo lateralidade da mama acometida e diagnóstico de SRA. Houve redução de flexão, extensão, abdução, adução, rotação interna e rotação externa de ombro, nas movimentações ativas e passivas do membro ipsilateral à mama acometida em relação ao membro contralateral, com significância na maioria das movimentações, dependente da lateralidade da mama acometida, mas independente da presença da SRA.

Da comparação entre a perimetria dos membros superiores, relacionada à lateralidade da mama operada e a presença de SRA, apresentada na Tabela 6, observou-se aumento do diâmetro de todas as aferições do membro superior direito em relação ao esquerdo, nos casos em que a mama acometida era a direita, exceção feita à perimetria do antebraço a 14 cm da prega do cotovelo, nas pacientes com SRA. No entanto a significância esteve restrita à perimetria do punho das pacientes com SRA.

A partir dos dados da perimetria, identificou-se que 35 (50,72%) pacientes sem SRA apresentavam linfedema em no mínimo um local, percentual menor que os 53,57% (15 pacientes), constatados no grupo com SRA. O linfedema foi mais frequente na axila e no braço, a 14 cm da prega do cotovelo, cranialmente, nas pacientes com SRA, ainda que não se tenha evidenciado significância da diferença em relação ao membro esquerdo. No entanto verificou-se presença de linfedema no antebraço a 14 cm da prega do cotovelo exclusivamente nas mulheres sem SRA e essa diferença alcançou significância estatística (Tabela 7).

DISCUSSÃO

A frequência da síndrome da rede axilar foi 28,86%. Tal percentual está de acordo com outras descrições, na literatura, nas quais varia entre 6% e 48,3%, devido à imprecisão na informação do critério de definição da síndrome e às diferenças na metodologia.^{8,16,19-21}

Com exceção do predomínio de estado civil casada ou em união estável dentre as mulheres com SRA, suas demais características sócio-demográficas refletiram as da amostra estudada, bem como da clientela do serviço em que a pesquisa foi desenvolvida, especialmente no referente ao iletramento e à cor morena/parda autorreferida.

A predominância de mulheres que declararam ter DM e HAS, independente da presença da síndrome, impediu estabelecer associação entre o provável fator de dano vascular que esses estados mórbidos produziram e a presença da SRA. Essa constatação vai de encontro aos vários estudos que apoiam a origem angiolinfática da síndrome^{7-8,22-23} sugerindo que a gênese da SRA pode não estar relacionada aos fatores externos pesquisados - à exceção do dano cirúrgico - e reforça a necessidade de melhor compreensão da fisiologia da síndrome.

Não se observou relação entre a presença da SRA e a lateralidade da mama acometida pelo câncer de mama, tal como relataram Bergmann *et al.*¹⁶ Adicionalmente, em se tratando do estadiamento clínico, não houve associação entre os estádios avançados e a presença da SRA, o mesmo ocorrendo em alguns estudos recentes.^{16,19} A aparente contradição desses achados poderia derivar da transversalidade do presente estudo ter atuado como possível fator de subestimação na detecção da SRA. A ausência de seguimento clínico das pacientes pode ter se constituído em perda de oportunidade de firmar tal diagnóstico, posto que a instalação da SRA poderia ocorrer em outro momento ao longo do tratamento ou mesmo após este.

A goniometria, método eleito para avaliar amplitude máxima de movimento neste estudo, é de uso corriqueiro e utilizado em muitas pesquisas.^{11,20-21} As reduções significativas da amplitude da maior parte dos movimentos pesquisados, assim como aconteceu com as queixas relatadas, pareceram se associar ao estado de convalescência pós-operatória, já que tais alterações estiveram presentes independente da presença da SRA.

Ao considerar a lateralidade da mama em relação à amplitude dos movimentos ativos e passivos de flexão, abdução e rotação externa, a constatação de maior redução da amplitude do movimento quando a mama esquerda foi acometida, comparada ao acometimento da mama direita, pareceu se dever à maior frequência de pacientes destros. Os músculos relacionados à dominância manual são mais desenvolvidos, porque estão sujeitos a maior frequência de utilização em atividades diárias que exigem força promovendo adaptações

morfofisiológicas como hipertrofia muscular e maior recrutamento de unidades motoras, portanto a coincidência com a lateralidade da mama acometida pode levar a menor déficit de movimentação da articulação do ombro.²⁴

Para determinação de linfedema secundário, optou-se pela aferição da circunferência dos membros superiores em vários pontos com fita métrica, dado ser esse método utilizado em vários estudos.²⁵⁻²⁷

Quando a mama esquerda foi acometida, observou-se discreto aumento em todas as aferições do membro superior esquerdo nas pacientes com SRA, em comparação às pacientes sem SRA, porém sem significância estatística. Todavia chamou atenção o desenvolvimento precoce de tais alterações. O acompanhamento destas pacientes em intervalo de tempo maior seria necessário para inferir se as alterações adaptativas do sistema linfovascular seriam suficientes para balancear e reduzir esse volume ou se o mesmo se traduziria na presença do linfedema clinicamente aparente.

Em relação à concomitância entre linfedema secundário e presença da Síndrome da Rede Axilar, obteve-se distribuição de frequência semelhante à descrita na literatura, porém diferindo na topografia do membro ipsilateral à cirurgia.²⁷ As diferenças foram atribuídas ao tempo decorrido entre as aferições e a cirurgia, já que Lacomba et al.²⁷ avaliaram as pacientes antes da cirurgia e após 12 meses do tratamento, encontrando linfedema distal mais frequente, enquanto que na presente pesquisa houve uma única avaliação, mais frequente após 60 dias do tratamento cirúrgico, e essa alteração predominou na topografia proximal.

Em associação, ressalta-se que a perimetria é sujeita a variações devido a diferenças na massa muscular, como resultado da dominância manual e de modificações dos fluidos em pontos proximais ou distais do local de aferição, devido à posição do braço e/ou por compressões externas.^{24,29-30}

A principal limitação desta pesquisa foi a transversalidade e, assim, conclusões de causalidade de fatores associados à síndrome da rede axilar não puderam ser extraídas.

A presente pesquisa não avaliou as pacientes no período anterior à cirurgia, tal como em alguns estudos^{20,29,31-32} o que pode ter prejudicado a detecção de déficit de amplitude do movimento e de presença de diferença da circunferência dos membros superiores anteriores à abordagem cirúrgica.

Tentou-se minimizar esse inconveniente, comparando o membro superior ipsilateral à cirurgia com seu contralateral. Os membros contralaterais não parecem apresentar alterações aparentes secundária à injúria linfática na axila, do ponto de vista clínico, o que valida a conduta metodológica adotada,^{15,20,31} porém, tal como demonstrado na revisão de Fukushima *et al.*³³, os membros superiores contralaterais podem também sofrerem alterações hemodinâmicas adaptativas após o evento traumático (dissecção axilar).

Diante do exposto, observa-se que ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas, principalmente, no que se refere às repercussões hemodinâmicas que a cirurgia axilar acarreta. O início precoce das alterações da perimetria e da SRA atestam a necessidade de instituição de tratamento adequado no pós operatório imediato.

A melhor intervenção terapêutica, por conseguinte, seria aquela que contemplasse essas morbidades como um todo. Embora hajam estudos que avaliem tratamentos para o linfedema, não existem, até o momento, pesquisas que padronizem a terapêutica da SRA e menos ainda, que enfoquem o emprego de estratégias de tratamento globais, isto é, visando prevenir e tratar as três entidades nosocomiais aqui arroladas como uma só síndrome, consequente ao dano linfovascular na axila.

FUNDING SOURCES

No specific funding was disclosed.

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURE

The authors made no disclosure.

REFERÊNCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. 2012 American Cancer Society. *CA: Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
2. Canadian Cancer Society's Steering Committee On Cancer Statistics 2012. Canadian cancer statistics 2012. *Canadian Cancer Society.* 2012;71-74.
3. BRASIL. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. *Instituto Nacional do Câncer Jose Alencar Gomes da Silva.* Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2011:118.
4. Isaksson G, Feuk B. Morbidity from axillary treatment in breast cancer: a follow-up study in a district hospital. *Acta Oncol. Volume 39.* 2000;3:335-336.
5. Springer BA, Levy E, Garvey C, et al; Pré-operative assessment enables early diagnosis and recovery of shoulder function in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat. Volume 120.* 2010;1: 135-147.
6. Hellman S, Harris J R. História Natural Do Câncer De Mama. In: *Doenças da Mama.* 2nd edition. São Paulo: Medsi, 2002: 489-508.

7. Koehler L A. Axillary Web Syndrome. In: *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Patients and Practitioners*. 2nd edition. New York, NY; 2009:70-72.
8. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, et al; Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg. Volume 181*. 2001:434-439.
9. Biazús JV. Mama e Técnica do Linfonodo-Sentinela. In *Rotinas em Cirurgia Conservadora da Mama*. Edited by Artes Médicas Sul. 2000:117-120.
10. Leduc O, Sichere M, Moreau A, et al; Axillary web syndrome: nature and localization. *Lymphology. Volume 42*. 2009;4:176-81.
11. Fourie WJ, Robb KA. Physiotherapy Management of Axillary Web Syndrome Following Breast Cancer Treatment: Discussing the Use of Soft Tissue Techniques. *Physiotherapy. Volume 95*. 2009;4:314-320.
12. Marques AP. Manual de goniometria. 2nd edition. São Paulo: Manole, 2003:81.
13. Fernandes Filho J. A prática da avaliação física. 2nd edition. Rio de Janeiro: Shape, 2003.
14. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, et al; The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol*. 2005;92:23-31.
15. Rönkä RH, Pamilo MS, von Smitten KA, et al; Breast lymphedema after breast conserving treatment. *Acta Oncol*. 2004;6:551-557.

16. Bergmann A, Mendes VV, Dias RA, et al; Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat. Volume 131*. 2012;3:987-992.
17. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care (Bethesda). Volume 6*. 2002:335-341.
18. Brasil. IBGE. Centro de Documentação e Disseminação de Informações. Normas de apresentação tabular. *IBGE*. 3rd edition. Rio de Janeiro-RJ.1993:62.
19. Bergmann A, Mattos IE, Pedrosa E, et al; Axillary web syndrome after lymph node dissection: results of 1004 breast cancer patients. *Lymphology*. 2007;40 (suppl): 198-203.
20. Leidenius M, Leppänen E, Krogerus L, et al; Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg. Volume 185*. 2003:127-130.
21. Lacomba MT, del Moral OM, Zazo JLC, et al; Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat. Volume 117*. 2009;3:625-630.
22. Reedijk M, Boerner S, Ghazarian D, et al; A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery. *Breast*. 2006:411-413.
23. Rezende LF, Franco RL, Gurgel MSC. Axillary web syndrome: practical implications. *Breast J*. 2005;6:531.

24. Novaes RD, Miranda AS, Silva JO, et al; Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2009;3:217-222.
25. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG et al; Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer*. 2001;7:1783-1787.
26. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al; Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol*. 2007;24:3657-3663.
27. Lacomba MT, Sanches MJY, Goñi AZ, et al; Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded: clinical trial. *BMJ*. 2010. Jan 12;340:b5396.
28. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol. Volume 52*. 2008:799-806.
29. Petrek JA, Senie RT, Peters M, et al; Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001;6:1368-1377.
30. Rönkä RH, von Smitten K, Tasmuth T, et al; One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast*. 2005;1:28-36.
31. Gärtner R, Jensen M B, Nielsen J, et al; Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA. Volume 302*. 2009:1985-92.

32. Sagen Å, Kåresen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol.* 2009;48:1102-1110.
33. Fukushima KFP, Silva HJ, Ferreira CWS. Alterações vasculares resultantes da abordagem cirúrgica da axila: Uma revisão da literatura. *Rev Bras de Mastologia.* 2011. *Volume 21*;2:91-98.

TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de variáveis demográficas de 97 pacientes submetidas a cirurgia para tratamento de câncer de mama – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Variáveis demográficas	SRA (cordões)				Total (n=97)	
	presente (n=28)		ausente (n=69)			
	n	%	n	%	n	%
Estado civil						
Solteira*	10	35,71	29	42,03	39	40,20
Casada ou união estável	12	42,86	17	24,64	29	29,90
Viúva	4	14,29	19	27,53	23	23,71
Divorciada	2	7,14	4	5,80	6	6,19
Cor da pele autorreferida						
Morena ou parda [†]	18	64,29	36	52,17	54	55,67
Branca	5	17,86	23	33,33	28	28,87
Negra	3	10,71	10	14,50	13	13,40
Amarela	2	7,14	-	-	2	2,06
Escolaridade						
Illetramento [‡]	13	46,43	43	62,32	56	57,73
Fundamental completo	4	14,29	10	14,50	14	14,43
Médio completo	9	32,14	15	21,74	24	24,74
Superior completo	2	7,14	1	1,44	3	3,10

Legenda: * p=0,565; [†] - p=0,276; [‡] - p=0,151 – valores calculados pelo teste do Qui Quadrado, admitindo a categoria assinalada por referência

Tabela 2 – Distribuição dos antecedentes pessoais, referidos por 97 mulheres submetidas a cirurgia para tratamento de câncer de mama – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Antecedentes Pessoais	SRA (cordões)				Total		Valor de p
	Presente (n=28)		Ausente (n=69)		n	%	
	n	%	n	%			
Diabetes mellitus							0,377*
Não	25	89,28	58	84,05	83	85,57	
Sim	3	10,72	11	4,91	14	14,43	
Hipertensão sistêmica							0,488*
Não	13	46,43	34	49,28	47	48,45	
Sim	15	53,57	35	50,72	50	51,55	
Uso de cigarros, cachimbo ou cigarro de palha							0,392†
Não	21	75,00	57	82,61	78	80,41	
Sim	7	25,00	12	17,39	19	19,59	
até 10 cigarros por dia	7	100,00	8	66,67			
mais de 10 cigarros por dia	-	-	4	33,33			
Doenças osteomusculares							0,169*
Não	21	75,00	43	62,32	64	65,98	
Sim	7	25,00	26	37,68	33	34,02	
Trauma físico no membro superior ipsilateral							0,129*
Não	20	71,43	58	84,06	78	80,41	
Sim	8	28,57	11	15,94	19	19,59	
Ocupação segundo risco de lesão muscular ou em pele							0,525†
Alto risco	19	67,86	48	69,56	67	69,07	
Baixo risco	9	32,14	21	30,44	30	30,93	
Atividade física*							0,581*
até 3 vezes na semana	21	75,00	58	84,06	79	81,44	
mais de 3 vezes na semana	7	25,00	11	15,94	18	18,56	

Nota: * valor de p calculado pelo teste exato de Fisher; † - valor de p calculado pelo teste do Qui Quadrado

Tabela 3 – Distribuição das informações relacionadas ao tumor e ao tratamento do câncer de mama das 97 mulheres – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Variáveis relacionadas ao tumor	SRA (cordões)				Total (n=97)		Valor de p
	presente (n=28)		ausente (n=69)				
	n	%	n	%	n	%	
Lateralidade mamária							0,701 [†]
Direita	13	46,43	35	50,72	48	49,49	
Esquerda	15	53,57	34	49,28	49	50,51	
Estadiamento clínico do câncer de mama por ocasião do diagnóstico							0,910 [†]
Inicial	19	67,86	46	66,67	65	67,01	
Avançado	9	32,14	23	33,33	32	32,99	

Legenda: Para as variantes foram consideradas, exclusivamente, a pesquisa de linfonodo sentinela e o esvaziamento axilar
 Valor de p calculado por: [†] - teste do Qui Quadrado

Tabela 4 – Comparações das aferições goniométricas em graus dos membros ipsilateral e contralateral segundo lateralidade da mama acometida e presença de SRA (cordões) nas 97 mulheres– Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Goniometria (graus)	Mama direita			Mama esquerda		
	Membro direito	Membro esquerdo	Valor de p	Membro direito	Membro esquerdo	Valor de p
goniometria ativa da flexão do ombro com SRA	112,85±6,98	162,38±4,80	<0,001	162,20±4,23	102,40±9,35	<0,001
sem SRA	126,20±4,91	157,14±3,48	<0,001	157,48±3,44	105,21±5,76	<0,001
goniometria ativa da extensão do ombro com SRA	46,08±5,07	50,92±3,17	0,109	58,80±3,21	48,80±5,09	0,058
sem SRA	45,11±1,96	51,11±12,14	0,004	52,15±2,05	45,42±2,14	0,002
goniometria ativa da abdução do ombro com SRA	103,84±7,09	152,92±7,94	<0,001	153,47±5,51	94,00±7,89	<0,001
sem SRA	122,57±5,57	156,23±3,79	<0,001	154,88±4,02	99,45±5,98	<0,001
goniometria ativa da adução do ombro com SRA	27,46±3,70	36,85±2,42	0,014	37,07±2,32	27,33±3,54	0,014
sem SRA	25,34±1,94	34,37±1,74	<0,001	33,39±1,82	26,42±2,69	0,017
goniometria ativa da rotação interna do ombro com SRA	49,84±7,76	69,92±5,66	0,011	64,67±5,32	60,53±4,81	0,268
sem SRA	57,17±3,66	64,20±3,59	0,008	60,13±3,61	57,47±4,57	0,548
goniometria ativa da rotação externa do ombro com SRA	85,38±2,54	92,38±2,19	0,007	91,20±2,52	77,87±6,29	0,048
sem SRA	83,31±2,58	88,20±2,34	0,090	87,91±2,88	78,94±3,76	0,026
goniometria passiva da flexão do ombro com SRA	121,31±7,94	166,77±6,07	<0,001	156,80±10,72	108,40±8,58	0,001
sem SRA	133,69±4,84	165,29±2,46	<0,001	164,85±3,23	117,15±5,69	<0,001
goniometria passiva da extensão do ombro com SRA	46,31±4,40	54,23±3,06	0,022	62,13±3,32	54,40±4,24	0,066
sem SRA	49,29±2,18	55,20±2,33	0,001	57,88±3,86	50,10±2,46	0,050
goniometria passiva da abdução do ombro com SRA	109,23±8,19	157,92±7,84	<0,001	158,53±11,44	98,07±7,74	0,004
sem SRA	126,97±5,81	161,86±20,24	<0,001	154,94±5,93	105,06±5,96	<0,001
goniometria passiva da adução do ombro com SRA	28,62±3,29	36,00±2,08	0,025	39,60±1,91	28,53±3,19	0,002
sem SRA	29,74±2,00	35,69±1,89	0,001	33,94±1,47	26,54±2,53	0,008
goniometria passiva da rotação interna do ombro com SRA	58,38±6,40	74,46±5,56	0,011	71,60±4,51	65,87±5,34	0,359
sem SRA	61,09±3,53	67,60±3,11	0,084	66,30±3,62	61,97±4,32	0,307
goniometria passiva da rotação externa do ombro com SRA	86,46±2,22	93,08±2,89	0,024	97,29±3,13	84,71±4,17	0,027
sem SRA	88,23±2,49	93,23±1,59	0,059	93,45±2,22	79,49±4,60	0,003

Nota: Valor de p calculado pelo teste t de Student para diferença de médias

Tabela 5 – Comparações das aferições perimétricas dos membros ipsilateral e contralateral segundo lateralidade da mama acometida e presença de SRA nas 97 mulheres – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011- julho 2012

Aferições de perimetria (centímetros)	Mama direita			Mama esquerda		
	Membro direito	Membro esquerdo	Valor de p	Membro direito	Membro esquerdo	Valor de p
perimetria da prega palmar						
com SRA	18,71±0,27	18,45±0,17	0,176	18,94±0,32	18,64±0,29	0,300
sem SRA	18,90±0,20	18,63±0,21	<u>0,071</u>	18,24±0,34	18,24±0,40	0,984
perimetria do punho						
com SRA	15,58±0,22	15,35±0,22	0,021	16,05±0,31	16,06±0,32	0,958
sem SRA	15,68±0,21	15,61±0,17	0,589	15,50±0,38	15,40±0,38	0,248
perimetria do antebraço a 7 cm da prega do cotovelo						
com SRA	23,51±0,54	23,32±0,50	0,338	24,19±0,82	23,97±0,86	0,453
sem SRA	23,25±0,55	22,89±0,56	<u>0,069</u>	23,51±0,44	23,24±0,44	0,100
perimetria do antebraço a 14 cm da prega do cotovelo						
com SRA	18,11±0,38	18,19±0,39	0,658	19,74±0,78	19,67±0,75	0,799
sem SRA	18,57±0,64	18,32±0,63	0,146	19,40±0,44	19,16±0,45	0,230
perimetria do braço a 7 cm da prega do cotovelo						
com SRA	26,81±0,62	26,40±0,67	0,143	27,28±1,27	27,89±1,29	0,131
sem SRA	27,95±0,70	27,28±0,68	<u>0,069</u>	27,36±0,58	27,68±0,60	0,137
perimetria do braço a 14 cm da prega do cotovelo						
com SRA	30,58±1,53	30,38±1,45	0,549	30,02±1,78	30,48±1,82	0,386
sem SRA	30,68±0,82	30,35±0,82	0,109	30,05±0,73	30,33±0,73	0,199
perimetria da axila						
com SRA	41,75±1,40	41,21±1,49	0,464	40,83±1,50	40,84±1,82	1,000
sem SRA	41,62±0,88	41,02±0,70	0,217	42,04±0,95	42,71±1,04	0,148

Nota: Valor de p calculado pelo teste t de Student para diferença de médias

Tabela 6 – Associação entre topografia do linfedema em membro superior e diagnóstico de SRA (cordões) nas 97 mulheres – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Topografia do linfedema	SRA (cordões)				Valor de p
	Presentes		Ausentes		
	n	%	n	%	
Prega palmar					0,319
Não	25	92,6	66	97,0	
Sim	2	7,4	2	3,0	
Punho					0,716
Não	27	100,0	67	98,5	
Sim	-	-	1	1,5	
Antebraço a 7 cm da prega do cotovelo					0,592
Não	25	92,6	62	91,1	
Sim	2	7,4	6	8,9	
Antebraço a 14 cm da prega do cotovelo					<u>0,042</u>
Não	27	100,0	59	86,8	
Sim	-	-	9	13,2	
Braço a 7 cm da prega cotovelo					0,173
Não	25	92,6	56	82,4	
Sim	2	7,4	12	17,6	
Braço a 14 cm da prega do cotovelo					0,429
Não	22	81,5	58	85,2	
Sim	5	18,5	10	14,8	
Axila					<u>0,083</u>
Não	13	48,1	45	66,2	
Sim	14	51,9	23	33,8	

Nota: Houve perda amostral de uma paciente com SRA. Valor de p calculado pelo teste Qui quadrado.

7. RESULTADOS

Título do artigo original - Caracterização da Síndrome da Rede Axilar: Um Estudo Transversal

A ser enviado para *International Journal of Cancer* – Fator de impacto = 5,444 em fase final de tradução

CARACTERIZAÇÃO DA SÍNDROME DA REDE AXILAR: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima: Médica mastologista, Professora do departamento materno-infantil da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE; aluna do mestrado em Patologia do Centro de Ciências da Saúde-UFPE, Brasil

Luana Aroucha Carmo: Aluna do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Brasil

Adriana Carvalho Borinelli: Aluna do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Brasil

Caroline Wanderley Souto Ferreira: Professora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Doutora, Orientadora do mestrado em Patologia do Centro de Ciências da Saúde-UFPE, Brasil

Corresponding author: Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima

Address: Avenida Fernando Simões Barbosa, 646, Apt. 1902,
boa viagem Recife, Pernambuco-Brasil. CEP 51021060

Tel.: 55-81-81653119

e-mail: kassandrafukushima@gmail.com
ka75@bol.com.br

Key words: Lesões do sistema vascular, Axila, Complicações pós-operatórias,
Excisão de linfonodo, Vasos linfáticos, Dissecção

Abbreviations: AWS: Axillary Web Syndrome, EVA: escala visual analógica; ADM:
amplitude de movimento

Article category: Cancer Therapy

ABSTRACT

O aumento da detecção precoce do câncer de mama e os avanços na sua terapêutica tornaram possível maior sobrevida às mulheres com essa neoplasia. As morbidades pós-tratamento têm, então, despertado especial interesse na comunidade científica. O presente estudo objetivou investigar uma dessas morbidades, a síndrome da rede axilar (SRA), cuja ocorrência se dá após a injúria dos vasos linfáticos da axila, determinando a frequência dos componentes da síndrome. Entre dezembro de 2011 e julho de 2012, obedecidos os critérios de inclusão e exclusão, 97 pacientes, tratadas cirurgicamente de câncer de mama, foram arroladas, entrevistadas e submetidas a exame físico direcionado no Hospital de Câncer de Pernambuco, Brasil. A pesquisa dos cordões na axila, característicos dessa síndrome e a goniometria da articulação do ombro dos membros superiores ipsilateral e contralateral à mama acometida foram realizadas em todas as pacientes. As variáveis em escala nominal ou ordinal foram apresentadas sob a forma de tabelas, contendo distribuição das frequências absolutas e relativas. As variáveis em escala intervalar foram expressas como média e desvio padrão da média. Para comparação entre as aferições goniométricas e perimétricas empregou-se o teste t de Student, com análise de variância de Lévené. Utilizaram-se ainda os testes Qui quadrado e exato de Fisher para comparação de proporções. Adotou-se o nível de significância de 0,05 em todos os testes inferenciais. A presença de cordões característicos foi diagnosticada em 28,86% das mulheres; de 16 mulheres que perceberam cordões na axila, 13 (70,37%) apresentaram dor a palpação dos cordões e 96,43%, redução da amplitude de movimento significativa na abdução passiva. Conclui-se que a SRA pode apresentar-se apenas como cordões fibrosos, não necessariamente dolorosos, mas que relacionam-se a importante restrição à movimentação da articulação do ombro ipsilateral. Sugere-se, portanto, uma graduação das manifestações clínicas da síndrome.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer globalmente mais frequente entre mulheres. Em 2012, as estimativas de novos casos nos Estados Unidos igualaram-se a 29% do total de cânceres, acometendo 223.860 mulheres¹, 22.700 mulheres (25,6% do total de cânceres) diagnosticadas no Canadá², e 52.680 mulheres (27,9% do total de cânceres), acometidas no Brasil³

Após a realização do tratamento para o câncer de mama incluindo as modalidades cirúrgica, quimioterápica e radioterápica podem ocorrer mudanças/deficiências biomecânicas no membro superior ipsilateral.⁴⁻⁶

As morbidades clínicas mais comuns incluem edema de parede do tórax e membro superior ipsilateral, deficiências na amplitude do movimento (ADM) da articulação do ombro, fibrose da pele, fraqueza na resistência do aperto/pega da mão ou da resistência da cintura escapular, rigidez do ombro, mudanças posturais, sensibilidade na parede torácica, cervical ou na região anatômica do músculo trapézio superior, dor no braço e dormência ao longo da face anterior do braço,⁷⁻⁸ ocorrendo mais frequentemente em mulheres abaixo dos 65 anos.⁹⁻¹⁰ A incidência de relato destes sintomas por mulheres submetidas à dissecação axilar é de 76,6%,¹⁰ sendo a paresia a queixa mais frequente.¹¹

Uma das principais causas de dor pós-operatória e que provavelmente se relaciona ao tratamento cirúrgico do câncer de mama com abordagem da axila é a síndrome da rede axilar que se caracteriza pelo desenvolvimento de estruturas tipo cordão na porção medial e superior do braço e sobre a porção anterior do cotovelo, achado este condição fundamental para o diagnóstico da síndrome⁸, podendo se estender proximal, ao longo da parede torácica lateral⁸.

A incidência da síndrome da rede axilar, também denominada cordão¹² ou cordão de linfedema,⁸ ainda não é bem definida,¹² variando entre 6% e 48,3%¹³⁻¹⁷ segundo os poucos relatos da literatura, dada sua vaga definição.¹⁸

Esta síndrome é caracterizada pela presença de uma rede axilar em sua maioria visível no exame físico pós-operatório, quando as pacientes tentam abduzir seus braços,^{12,17,19} pela dor originada na axila^{12,17} e/ou no olécrano^{8,18} irradiando para a porção inferior do braço ipsilateral, causando limitação à movimentação dos ombros e extensão do cotovelo^{8,18}, levando alterações nos padrões de movimento.²⁰

Admite-se que essas faixas fibrosas possam ser vasos linfáticos esclerosados^{8,21} tendo sido sugerido o termo “linfangiofibrose trombótica oclusiva” por Marsch *et al*²¹. A SRA pode ser sugerida como uma variante da Síndrome de Mondor, ou seja, uma tromboflebite benigna das veias superficiais da mama,²² já que os sintomas típicos desta síndrome são a presença de um ou mais cordões palpáveis e dolorosos no tecido subcutâneo.²³ A incidência de câncer de mama em associação com a síndrome de Mondor é de 11,7%.²⁴

A apresentação clínica da SRA ainda carecem de padronização²⁵⁻²⁶ o que leva a dificuldades diagnósticas e carência de guias formais nos quais possam ser baseadas as intervenções terapêuticas.²⁵

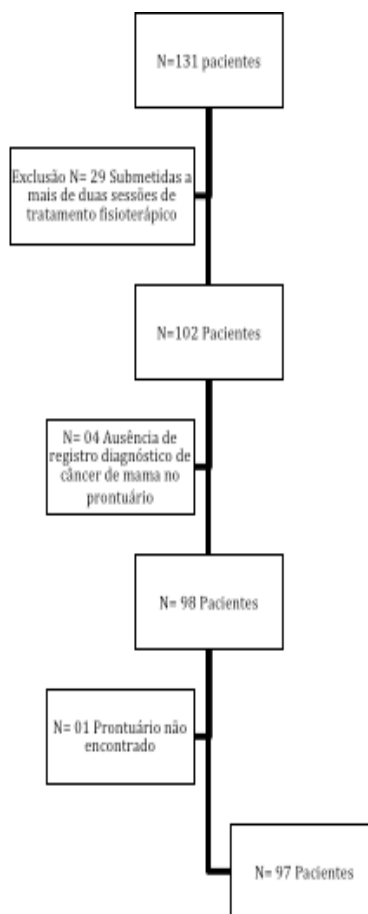
MATERIAIS E MÉTODOS

A coleta de dados foi realizada no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) por ser local de grande demanda cirúrgica oncológica. A população do estudo esteve constituída por pacientes atendidas no ambulatório do Departamento de Mastologia deste hospital entre dezembro de 2011 e julho de 2012. O desenho do estudo foi transversal, observacional, analítico com comparação de grupos, relativo à anamnese dos sintomas referidos no membro superior ipsilateral após o evento cirúrgico e recolha dos dados da síndrome da rede axilar para atender ao objetivo deste estudo.

Para determinação do tamanho amostral (N), admitiu-se a incidência de síndrome de rede axilar igual a 28,1%, referida por Bergmann *et al.*¹⁴, por ser o único estudo brasileiro recente localizado com determinação desse parâmetro, e de 6%, referida por Moskovitz *et al.*¹⁷ por ser a menor incidência encontrada e a que foi primeiro relatada. Esse percentual foi aplicado na fórmula de Whitley e Ball²⁷. O N então variou aproximadamente entre 94 pacientes (para nível de significância de 0,05 e poder de prova igual a 90%) e 162 pacientes (quando nível de significância igual a 0,01 e poder de prova igual a 95%). Foram coletados dados de 131 pacientes, o que correspondeu a um poder de prova igual a 99,3% (para o nível de significância de 0,05).

Os critérios de inclusão foram: sexo feminino, idade igual ou maior que 18 anos, atendimento no ambulatório de Mastologia do Hospital de Câncer de Pernambuco no período de dezembro de 2011 a julho de 2012, diagnóstico de câncer de mama unilateral. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de câncer de mama unilateral recidivante; ausência de registro de diagnóstico de câncer de mama no prontuário; realização de mais de duas sessões de tratamento fisioterápico no membro superior ipsilateral após a cirurgia do câncer de mama. Aplicados os critérios de exclusão, a amostra resultou igual a 97 pacientes.

Fluxograma de constituição amostral (modelo STROBE):



As variáveis preditoras foram: idade, lateralidade mamária; autorreferência de dor no membro superior ipsilateral à mama cometida (sintoma); autorreferência de dor na cicatriz cirúrgica (sintoma); dor à palpação dos cordões (sinal) - As queixas de dor foram classificados em leve, moderada ou intensa, avaliada pela escala visual analógica – EVA- autorreferência de fraqueza na pega/aperto de mão (sintoma); autorreferência de paresia (sintoma); autorreferência de parestesia (sintoma); alteração da amplitude dos movimentos (ADM) ativos e passivos da articulação do ombro feita pela goniometria que consistiu na aferição do ângulo máximo da articulação do ombro ipsilateral e contralateral à mama acometida, expressa em graus. Foram aferidos os movimentos ativos – quando a própria paciente executava-os – e os movimentos passivos – quando a examinadora auxiliava a

realização dos mesmos. Os movimentos avaliados foram flexão, extensão, abdução, adução, rotação externa e interna da articulação do ombro ipsilateral e contralateral.

Para esta pesquisa, considerou-se amplitude de movimento alterada redução de 10^0 ou mais na goniometria do membro ipsilateral à cirurgia, comparado ao membro contralateral. A variável de desfecho foi a presença de cordões na axila (sinal) – Presença da SRA. Todas as pacientes foram avaliadas utilizando-se um mesmo goniômetro (CARCI[®]-360°).

Após convite à participação na pesquisa foi entregue a cada paciente incluída o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Seguiu-se a aplicação de um questionário para registro de queixas relacionadas ao tratamento do câncer de mama. Procedeu-se às aferições de goniometria ativa e passiva nos dois membros superiores e pesquisa dos cordões axilares no membro superior ipsilateral à cirurgia, cujos dados foram registrados no mesmo questionário.

Os dados foram organizados em planilha empregando o programa *Excel*[®], para serem analisados com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]), na versão 20,0.

As variáveis em escalas nominal ou ordinal foram apresentadas sob forma de tabelas, contendo distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas, em escala intervalar, foram expressas como média e desvio padrão da média.

Para comparação entre as aferições goniométricas dos membros ipsilaterais à lesão mamária e as dos membros contralaterais, empregou-se o teste t de Student para diferenças de médias de dados pareados, com análise de variância Lévené, já que cada paciente foi seu controle. Utilizaram-se ainda os testes Qui quadrado e exato de Fisher para comparação de proporções. Adotou-se nível de significância de 0,05 em todos os testes inferenciais.

A construção das tabelas obedeceu às normas de apresentação tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.²⁸

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital de Câncer de Pernambuco, sob registro CAAE 03260172447-11. Todas as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde foram obedecidas, incluindo os direitos das pacientes e os deveres da pesquisadora.

RESULTADOS

Os cordões característicos da SRA foram identificados em 28 pacientes (28,86%). Na Tabela 1, estão apresentadas as associações entre sintomas relacionados à cirurgia para tratamento do câncer de mama e o diagnóstico de SRA. Constatou-se que dor na cicatriz cirúrgica, dor no membro superior ipsilateral à cirurgia, bem como relato de percepção de cordões mantiveram associação significativa com a presença de SRA. Houve predomínio de relato da percepção de paresia em membro superior ipsilateral à cirurgia e limitação de movimentação do ombro, independente da presença de SRA. A dor a palpação dos cordões esteve presente em 70,37% das mulheres que referiram percepção dos cordões.

Para detalhar a ocorrência dos sintomas relacionados à cirurgia de câncer de mama, foram determinadas as médias e os erros-padrão da média da idade das pacientes, segundo ocorrência de SRA, o que permitiu constatar associação significativa entre todas as queixas investigadas e a presença de SRA, exceção feita ao relato de percepção de cordões dolorosos. Observa-se também média de idade mais jovem em quase todas as queixas pesquisadas nas mulheres com SRA (Tabela 2).

Quanto aos cordões característicos da SRA, houve predomínio de dor à palpação no exame físico, de intensidade entre leve e moderada, conforme se observa no Gráfico 1.

Na Tabela 3, está apresentada a distribuição de frequência da redução de movimentação ativa e passiva de ombro em pacientes com síndrome da rede axilar, segundo

presença de dor à palpação dos cordões. Pode-se constatar predomínio de redução de movimentação não relacionada à presença de dor à palpação, para todas as movimentações ativas e passivas, exceção feita à rotação ativa externa do ombro.

Na Tabela 4, observa-se que a maioria das mulheres, independente da presença ou ausência de SRA, apresentou redução de movimentação ativa e passiva de ombro, sem diferença entre os grupos. Os comprometimentos mais frequentes ocorreram na flexão ativa e passiva, abdução ativa e passiva, bem como na rotação passiva interna do ombro. Observe-se que a única redução de movimentação com diferença significativa entre os grupos foi a abdução passiva do ombro, mais frequente dentre mulheres com SRA (96,46%).

DISCUSSÃO

Em relação ao critério de diagnóstico da síndrome, as pesquisas admitem palpação ou visualização dos cordões, bem como associação com presença de dor à palpação ou redução da amplitude de movimento do membro ipsilateral à mama acometida, mas esses critérios usualmente não são descritos com detalhes, impossibilitando comparação mais acurada das frequências.¹³⁻¹⁷

É fato interessante que as queixas de dor na região axilar não tiveram predominância restrita a pacientes com SRA; foram comuns nelas, mas também o foram nas pacientes sem SRA, podendo tais queixas estarem mais relacionadas ao estado pós-operatório de *per si* do que à presença da síndrome. A grande variação do relato de dor das mulheres incluídas neste estudo pode se dever a diferentes conceitos de dor, ou seja, interpretações individuais distintas, e diferentes tipos de tratamento cirúrgico e adjuvante empregados.⁹

A proximidade entre a coleta de dados e o tratamento cirúrgico também pareceu explicar que a maior frequência de relato de limitação da movimentação do ombro, parestia no

membro superior ipsilateral e percepção de cordões dolorosos, apesar de frequentes nas mulheres com diagnóstico da síndrome, também foram comuns naquelas sem a síndrome. Esta observação não foi referida na literatura consultada, fato relevante dada a escassez de estudos abordando o tema SRA.

A ausência de associação entre esses sintomas e SRA pode ter derivado da opção pela coleta de dados próxima ao tratamento cirúrgico, ou seja, da inclusão de mulheres que não haviam tido mais de duas consultas fisioterápicas. Considerando que o serviço local do estudo adota por rotina a instituição imediata do tratamento fisioterápico, buscou-se minimizar a influência que a fisioterapia poderia ter sobre a evolução das morbidades no pós-operatório, comportando-se como fator de confundimento. Essa estratégia, porém, pode ser a explicação para a maior associação dos sintomas com o período de recuperação pós-operatória. Talvez, um acompanhamento por tempo maior dessas pacientes pudesse elucidar tais associações.

Quanto ao exame físico, a relação entre presença de cordões característicos da SRA e dor à sua palpação foi condizente com o proposto por vários autores¹⁵⁻¹⁷ já que este sintoma faz parte da tríade atribuída à síndrome da rede axilar: presença de cordões que se originam na axila, dor à palpação dos mesmos e déficit na amplitude dos movimentos da articulação do ombro. Porém ressalta-se que a dor não esteve presente em todos os casos, fato que nos leva a refletir sobre a existência de SRA incompleta.

A diferença significativa de idade entre o grupo de mulheres com SRA e sem SRA quanto a queixas de dor na axila, limitação da movimentação do ombro, parestesia, paresia e diminuição da força no membro superior ipsilateral corroborou achados de vários estudos de maior prevalência de queixas e morbidades pós-cirúrgicas diagnosticadas na população mais jovem.^{15,29-30} Em se tratando das queixas, tal fato poderia ser explicado, em parte, pela observação de que sintomas como depressão, ansiedade, hostilidade e raiva são mais comuns

na população mais jovem e como tal, exacerbariam o impacto que o tratamento cirúrgico e seu pós-operatório teriam em sua vida diária.³¹

A associação entre dor à palpação dos cordões e redução da amplitude dos movimentos foi frequente e esteve de acordo com os relatos da literatura.¹⁵⁻¹⁷ Tal associação pode ter diversas explicações possíveis, dentre as quais estão a própria injúria muscular, o receio da movimentação pós-cirurgia, a fisiologia do processo cicatricial constituído por impedimento mecânico de movimentação e a própria presença de cordões da SRA. A comprovação dessas hipóteses deve merecer outros estudos em coorte com seguimento prolongado.

A principal limitação desta pesquisa foi a transversalidade, ou seja, o não acompanhamento das pacientes ao longo do tempo e, assim, conclusões de causalidade de fatores associados à síndrome da rede axilar não puderam ser extraídas. Também, sua etapa retrospectiva se constitui, por si só, em limitação, já que obter informações redigidas por terceiros e por autorrelato de sintomas vivenciados no passado pelas próprias pacientes pode levar a vieses de interpretação e de memória.

A presente pesquisa não avaliou as pacientes no período anterior à cirurgia, tal como em alguns estudos^{9,32-34} o que pode ter prejudicado a detecção de déficit de amplitude do movimento e de presença de diferença da circunferência dos membros superiores anteriores à abordagem cirúrgica.

Tentou-se minimizar esse inconveniente, comparando o membro superior ipsilateral à cirurgia com seu contralateral. Os membros contralaterais não parecem apresentar alterações aparentes, do ponto de vista clínico, o que valida a conduta metodológica adotada,^{9,32,35} porém, tal como demonstrado na revisão de Fukushima *et al.*,³⁶ os membros superiores

contralaterais podem também sofrerem alterações hemodinâmicas adaptativas após o evento traumático (dissecção axilar).

Diante do exposto, conclui-se que a SRA pode apresentar-se apenas como cordões fibrosos, não necessariamente dolorosos, mas que relacionam-se a importante restrição à movimentação da articulação do ombro ipsilateral. Sugere-se, portanto, uma graduação das manifestações clínicas da síndrome.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Dr^a Lais Guimarães Vieira pela contribuição na análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. 2012 American Cancer Society. *CA: Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
2. Canadian Cancer Society's Steering Committee On Cancer Statistics 2012. Canadian cancer statistics 2012. *Canadian Cancer Society.* 2012;71-74.
3. BRASIL. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. *Instituto Nacional do Câncer Jose Alencar Gomes da Silva.* Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2011:118.
4. Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 2000;3:337-47.

5. Springer BA, Levy E, Garvey C, et al; Pré-operative assessment enables early diagnosis and recovery of shoulder function in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat. Volume 120*. 2010;1: 135-147.

6. Tasmuth T, Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:2024-2031.

7. Ferreira BPS, Pimentel MD, Santos LC *et al*. Morbidade entre a pós-biópsia de linfonodo sentinela e a dissecação axilar no câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras* São Paulo 2008;6: 517-21.

8. Hellman S, Harris J R. História Natural Do Câncer De Mama. In: *Doenças da Mama*. 2nd edition. São Paulo: Medsi, 2002: 489-508

9. Gärtner R, Jensen M B, Nielsen J, et al; Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA. Volume 302*. 2009:1985-92.

10. Yap KP, McCready DR, Narod S, et al. Factors influencing arm and axillary symptoms after treatment for node negative breast carcinoma. *Cancer* 2003;96:1369-1375.

11. Hack TF, Cohen L, Katz J, et al. Physical And Psychological Morbidity After Axillary Lymph Node Dissection For Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1999;1:143-149.

12. Koehler L A. Axillary Web Syndrome. In: *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Patients and Practitioners* 2. ed. New York, NY: Thieme Medical Scientific Publishers, 2009;70-72.

13. Bergmann A, Mattos IE, Pedrosa E, et al; Axillary web syndrome after lymph node dissection: results of 1004 breast cancer patients. *Lymphology*. 2007;40 (suppl): 198-203.

14. Bergmann A, Mendes VV, Dias RA, et al; Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat. Volume 131*. 2012;3:987-992.

15. Lacomba MT, del Moral OM, Zazo JLC, et al; Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat. Volume 117*. 2009;3:625-630.

16. Leidenius M, Leppänen E, Krogerus L, et al; Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg. Volume 185*. 2003:127-130.

17. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, et al;. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg. Volume 181*. 2001:434-439.

18. Tilley A, Maclean RT, Kwan W. Lymphatic cording or axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Can J Surg* 2009;4:E105- E106.

19. Marcus RT, Pawade J, Vella J. Painful lymphatic occlusion following axillary lymph node surgery. *Br J Surg* 1990;77:683.

20. Cheville AL, Tchou J. Barriers to rehabilitation following surgery for primary breast cancer. *J Surg Oncol* 2007;5:409-418.

21. Marsch WCh, Haas N, Stüttgen G. Mondor's phlebitis'- A lymphovascular process. *Dermatologica* 1986;3:133-138.

22. DIXON, J.M. Erythematous Disorders of the Breast. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/erythematous-disorders-of-the-breast?source=search_result&search=Mondor+breast+disease&selectedTitle=1%7E150> Acesso em 22/08/2012.

23. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. *Surg Clin North Am* 2007;87:431-51.

24. Catania S, Zurrida S, Veronesi P, et al. Mondor's disease and breast cancer. *Cancer* 1992;69: 2267-7220.

25. Fourie WJ, Robb KA. Physiotherapy Management of Axillary Web Syndrome Following Breast Cancer Treatment: Discussing the Use of Soft Tissue Techniques. *Physiotherapy. Volume 95*. 2009;4:314-320.

26. Leduc O, Sichere M, Moreau A, et al; Axillary web syndrome: nature and localization. *Lymphology. Volume 42*. 2009;4:176-81.

27. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care (Bethesda)*. *Volume 6*. 2002:335-341.

28. Brasil. IBGE. Centro de Documentação e Disseminação de Informações. Normas de apresentação tabular. *IBGE*. 3rd edition. Rio de Janeiro-RJ.1993:62.

29. Steegers MA, Wolters B, Evers AW, et al. Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. *J Pain*. 2008;9:813-822.
30. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, et al. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6:453-59.
31. Vinokur AD, Threatt BA, Vinokur-Kaplan D, et al. The process of recovery from breast cancer for younger and old patients. Changes during the first year. *Cancer* 1990;65:1242-54.
32. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, et al; The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol*. 2005;92:23-31.
33. Petrek JA, Senie RT, Peters M, et al; Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001;6:1368-1377.
34. Sagen Å, Kåresen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol*. 2009;48:1102-110.
35. Rönkä RH, Pamilo MS, von Smitten KA, et al; Breast lymphedema after breast conserving treatment. *Acta Oncol*. 2004;6:551-57.

36. Fukushima KFP, Silva HJ, Ferreira CWS. Alterações vasculares resultantes da abordagem cirúrgica da axila: Uma revisão da literatura. *Rev Bras de Mastologia*. 2011. *Volume 21*;2:91-98

TABELAS

Tabela 1 – Associação entre sintomas relacionados à cirurgia e diagnóstico de SRA nas 97 mulheres – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Relato de sintomas pós cirúrgicos	SRA (cordões)				Valor de p
	presente (n=28)		ausente (n=69)		
	n	%	n	%	
Dor na cicatriz cirúrgica					0,003
Não	12	42,86	52	75,36	
Sim	16	57,14	17	24,64	
Dor na axila					0,302
Não	16	57,14	45	65,22	
Sim	12	42,86	24	34,78	
Dor no membro superior ipsilateral					0,049
Não	17	60,71	55	79,71	
Sim	11	39,29	14	20,29	
Limitação da movimentação do ombro					0,119
Não	6	21,43	25	36,23	
Sim	22	78,57	44	63,77	
Parestesia referida no membro superior ipsilateral					0,371
Não	17	60,71	46	66,67	
Sim	11	39,29	23	33,33	
Paresia no membro superior ipsilateral					0,445
Não	9	32,14	25	36,23	
Sim	19	67,86	44	63,77	
Diminuição da força no membro superior ipsilateral*					0,348
Não	15	55,56	33	48,53	
Sim	12	44,44	35	51,47	
Percepção de cordões					0,004
Não	12	42,86	51	73,91	
Sim	16	57,13	18	26,09	
Dor à palpação dos cordões [†]					0,417
Não	3	18,75	5	27,78	
Sim	13	81,25	13	72,23	
Leve	5	38,46	8	61,54	
Moderada	5	38,46	3	23,08	
intensa	3	23,08	2	15,38	

Nota: * 95 pacientes relataram diminuição da força no membro superior ipsilateral [†] - percentual calculado sobre o número de pacientes que referiram a percepção de cordões [‡]. Valor de p calculado pelos testes de Qui quadrado ou exato de Fisher, conforme adequação de frequência

Tabela 2– Médias e erros-padrão da média de idade das 97 pacientes segundo sintomas relacionados à cirurgia e diagnóstico de SRA – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Relato de sintomas relacionados à cirurgia	Idade da paciente segundo SRA (cordões)				Valor de p
	presente (n=28)		ausente (n=69)		
	média	epm	média	epm	
Dor na cicatriz cirúrgica	54,4	2,7	53,3	3,8	0,021
Não	45,4	2,8	59,0	1,9	
Dor na axila	50,2	3,2	56,4	3,0	0,021
Não	50,8	2,9	58,2	2,1	
Dor no membro superior ipsilateral	53,6	3,1	52,2	3,0	0,021
Não	48,6	2,8	59,0	2,0	
Limitação da movimentação do ombro	52,0	2,4	53,7	2,0	0,021
Não	45,0	3,4	64,4	2,7	
Parestesia referida no membro superior ipsilateral	52,7	2,6	54,5	3,1	0,021
Não	49,1	3,0	59,1	2,0	
Paresia referida no membro superior ipsilateral	51,6	2,2	56,1	2,0	0,021
Não	48,3	4,8	60,2	3,1	
Diminuição da força no membro superior ipsilateral*	49,8	3,8	54,4	2,5	0,017
Não	50,6	2,5	61,2	2,3	
Percepção de cordões dolorosos	53,0	2,9	56,8	4,2	0,377
Não	38,7	4,3	47,6	4,5	

Legenda: epm – erro-padrão da média Valor de p calculado pelo teste t de Student para diferença de médias

Gráfico 1 – Distribuição da presença e intensidade de dor à palpação dos cordões característicos da SRA em 16 mulheres que referiram percepção dos cordões – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

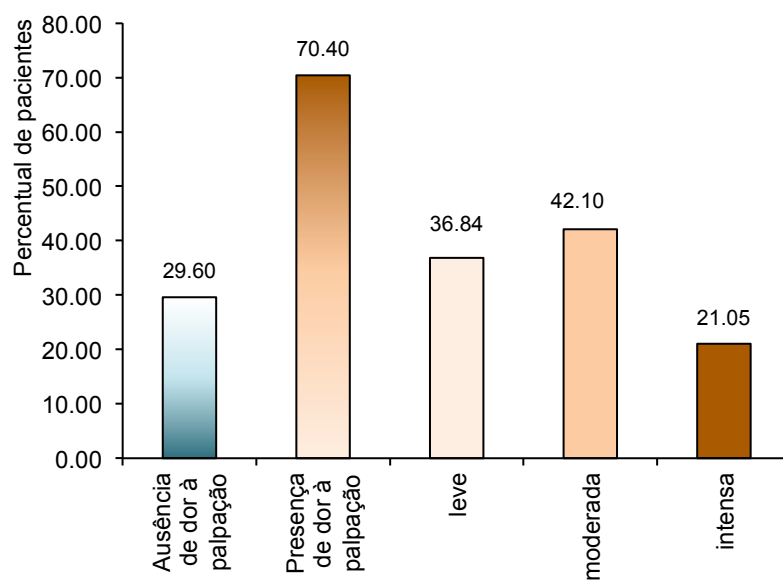


Tabela 3 - Distribuição da frequência de redução de movimentação ativa e passiva de ombro segundo 27 pacientes que referiram dor à palpação dos cordões característicos da SRA (cordões) – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Reduções de movimentação avaliadas por goniometria	Dor à palpação dos cordões				Valor de P
	presente (n=19*)		ausente (n=8)		
	n	%	n	%	
redução da flexão ativa do ombro	18	94,74	7	87,50	0,513
ausente	1	5,26	1	12,50	
redução da extensão ativa do ombro	12	63,16	5	62,5	0,651
ausente	7	36,84	3	37,5	
redução da abdução ativa do ombro	19	100,00	7	87,50	0,296
ausente	-	-	1	12,5	
redução da adução ativa do ombro	12	63,16	5	62,5	0,651
ausente	7	36,84	3	37,5	
redução da rotação ativa interna do ombro	14	73,68	3	37,5	0,091
ausente	5	26,32	5	62,5	
redução da rotação ativa externa do ombro	9	47,37	4	50,00	0,615
ausente	10	52,63	4	50,00	
redução da flexão passiva do ombro	18	94,74	7	87,50	0,513
ausente	1	5,26	1	12,5	
redução da passiva da extensão do ombro	11	57,90	4	50,00	0,516
ausente	8	42,10	4	50,00	
redução da abdução passiva do ombro	19	100,00	7	87,50	0,296
ausente	-	-	1	12,50	
redução da adução passiva do ombro	10	52,64	4	50,00	0,615
ausente	9	47,36	4	50,00	
redução da rotação passiva interna do ombro	15	78,94	5	62,50	0,332
ausente	4	21,01	3	37,50	
redução da rotação passiva externa do ombro	11	57,90	2	25,00	0,127
ausente	8	42,10	6	75,00	

Nota: Valores de p calculados pelo teste Qui quadrado ou exato de Fisher, conforme distribuição de frequência * Houve perda de dados sobre dor em uma paciente com SRA

Tabela 4 – Distribuição da frequência de redução de movimentação ativa e passiva de ombro após cirurgia para câncer de mama segundo grupos de SRA (cordões) – Hospital de Câncer de Pernambuco – dezembro 2011-julho 2012

Reduções de movimentação avaliadas por goniometria	SRA				Valor de P
	presente (n=28)		ausente (n=69)		
	n	%	n	%	
redução da flexão ativa do ombro	26	92,86	60	86,96	0,329
ausente	2	7,14	9	13,04	
redução da extensão ativa do ombro	18	64,28	36	52,17	0,195
ausente	10	35,72	33	47,83	
redução da abdução ativa do ombro	27	96,42	58	84,06	0,084
ausente	1	3,58	11	15,94	
redução da adução ativa do ombro	17	60,71	36	52,17	0,295
ausente	11	39,29	33	47,83	
redução rotação ativa interna do ombro	18	64,29	47	68,12	0,446
ausente	10	35,71	22	31,88	
redução rotação da ativa externa do ombro	14	50,00	34	49,28	0,563
ausente	14	50,00	35	50,72	
redução flexão da passiva do ombro	26	92,86	55	79,71	0,096
ausente	2	7,14	14	20,29	
redução da passiva da extensão do ombro	16	57,14	32	46,38	0,231
ausente	12	42,86	37	53,62	
redução da abdução passiva do ombro	27	96,43	55	79,71	0,032
ausente	1	3,57	14	20,29	
redução da adução passiva do ombro	14	50,00	30	43,48	0,359
ausente	14	50,00	39	56,52	
redução da rotação passiva interna do ombro	20	71,43	46	66,66	0,420
ausente	8	28,57	23	33,33	
redução da rotação passiva externa do ombro	13	46,43	28	40,58	0,380
ausente	15	53,57	41	59,42	

Nota: Valores de p calculados pelo teste Qui quadrado ou exato de Fisher, conforme distribuição de frequência

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome da rede axilar foi diagnosticada em 28,86% das mulheres. O risco de desencadeamento da síndrome esteve aumentado para idade mais jovem (21,7%), maior tempo entre o primeiro tratamento instituído e a coleta dos dados (29,3%), maior número de linfonodos ressecados (149,7%) e manejo cirúrgico segundo equipes médicas (113,2%). Concluiu-se que a síndrome da rede axilar se associou a idade mais jovem, maior tempo decorrido da cirurgia, manejo cirúrgico da equipe e número de linfonodos ressecados.

Já que a síndrome da rede axilar e o linfedema parecem possuir a mesma origem, não seria de se admirar se ambos fizessem parte de uma mesma enfermidade, complexa, que teria como fator desencadeante a injúria dos linfonodos axilares. As duas entidades podem, por sua vez, causar dificuldades na amplitude de movimentos das articulações do membro superior ipsilateral e, assim, agravar a estase, com consequente agravamento do linfedema e da SRA. Não se sabe porém qual das três ocorre primeiro ou se constituem em evento simultâneo.

Comprovada a hipótese de serem todas essas morbidades consequentes ao dano inicial ao sistema linfático axilar, há que se considerar uma mudança no paradigma de instituir terapêutica a tais transtornos separadamente, o que permitira sua abordagem como uma só entidade manifestada por diferentes sintomas e sinais clínicos.; Tais manifestações poderiam, inclusive, receber a denominação de “síndrome pós-cirurgia axilar”, ou outra alcunha que traduzisse nominalmente a esse conjunto de manifestações. Essa nova abordagem seria de fundamental importância, por exemplo, para a instituição de tratamento que contemplasse todos os componentes causais da síndrome, evitando que a terapêutica para um sintoma ou sinal venha a se tornar fator desencadeante de outro.

São necessários mais estudos com avaliação prévia à cirurgia e acompanhamento pós-operatório longo, para avaliar e caracterizar adequadamente a SRA. Além disso, maior importância deve ser dada aos efeitos da abordagem cirúrgica da axila sobre o equilíbrio homeostático, não apenas no membro superior ipsilateral, mas também em todo o organismo, a fim de que intervenções preventivas e terapêuticas possam ser otimizadas.

REFERÊNCIAS

ABDI, S.; SHEON, R.P. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of complex regional pain syndrome in adults. < <http://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-complex-regional-pain-syndrome-in-adults?source=search_result&search=reflex+sympathetic+dystrophy&selectedTitle=1%7E53> > Acesso em 22/08/12.

ALTHUIS, M. D. *et al.* Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 34, p. 405-412, Apr. 2005.

AYDOGAN, F. *et al.* C. Axillary web syndrome after sentinel node biopsy. **Breast Care (basel)**, Switzerland, v. 3, n. 4, p. 277-278, 2008. Published online, Aug. 2009.

BAREKATI, Z. *et al.* Methylation signature of lymph node metastases in breast cancer patients. **Cancer**, London, v. 12, n. 244, p. 1-8, Jun. 2012.

BEN-DAVID, B., STAHL, C. Prognosis of intraoperative brachial plexus injury. A review of 22 cases. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 79, n. 4, p. 440-5, Oct. 1997.

BENTZEN, S. M.; DISCHE, S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. **Acta Oncologica**, London, v. 39, n. 3, p. 337-347, 2000.

BERGMANN, A. *et al.* Axillary web syndrome after lymph node dissection: results of 1004 breast cancer patients. **Lymphology**, Stuttgart, v. 40, suppl, p. 198-203, 2007.

BERGMANN, A. *et al.* Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. **Breast Cancer Research and Treatment**, Netherlands, v. 131, n. 3, p. 987-992, Feb. 2012.

BLAZÚS, J.V. Mama e Técnica do Linfonodo-Sentinela In.: BLAZÚS, J. V. **Rotinas em Cirurgia Conservadora da Mama**, Ed. Artes Médicas Sul, p.117-120, 2000.

BLICHERT-TOFT, M. Axillary surgery in breast cancer management. Background, incidence and extent of surgery and accurate axillary staging, surgical procedures. **Acta Oncologica**, London, v. 39, n. 3, p. 269-275, 2000.

BRASIL. IBGE. Centro de Documentação e Disseminação de Informações. **Normas de apresentação tabular**. 3 ed. Rio de Janeiro: IBGE, 1993.

BRASIL a. Instituto Nacional do Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012**: incidência de câncer no Brasil. 2011. 118 p.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. **Ministério da Saúde**. Jovem/mulher e tabaco. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=jovem&link=namira.htm>. Acesso em 20/01/13.

BROOKS, P.; MALIC, C.; AUSTEN, O. Intercostobraquial nerve injury from axillary dissection resulting in necrotizing fasciitis after a burn injury. **The Breast Journal**, Malden, v. 14, n. 2, 385-387, Jul./Aug. 2008.

CANADIAN CANCER SOCIETY'S STEERING COMMITTEE ON CANCER STATISTICS 2012. Canadian cancer statistics 2012. **Canadian Cancer Society**, 2012.

CATANIA, S. *et al.* Mondor's disease and breast cancer. **Cancer**, New York, v. 69, n. 9, p. 2267-7220, May. 1992.

CELEBIOGLU, F. *et al.* 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**, Stockholm, v. 48, n. 5, p. 488-95, Jun. 2007.

CHEN, Y., BROCK, G., DONGFENG, W. Estimating key parameters in periodic breast cancer screening – Application to the Canadian national breast screening study data. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 34, n. 4, p. 429-433, Aug. 2010.

CHEVILLE, A.L.; TCHOU, J. Barriers to rehabilitation following surgery for primary breast cancer. **Journal of Surgery Oncology**, New York, v. 95, n. 5, p. 409-418, Apr. 2007.

DABAKUYO, T. S. *et al.* A multicenter cohort study to compare quality of life in breast cancer patients according to sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 20, n. 8, p. 1352-1361, Jan. 2009.

DALBERG, K. *et al.* A randomised study of axillary drained and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer. **The Journal of Cancer Surgery**, London, v. 30, n. 6, p. 602-609, Aug. 2004.

DARBY, S. C. *et al.* Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, Tarrytown, v. 76, n. 3, p. 656-665, Mar. 2010.

DE MARTINO, R.R. *et al.* Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. **Journal of Vascular Surgery**, St. Louis, v. 55, n. 4, p. 1035-1040, Apr. 2012.

DIXON, J.M. Erythematous Disorders of the Breast. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/erythematous-disorders-of-the-breast?source=search_result&search=Mondor+breast+disease&selectedTitle=1%7E150> Acesso em 22/08/2012.

ERICKSON, V. S. *et al.* Arm edema in breast cancer patients. **Journal of National Cancer Institute**, Oxford, v. 93, n. 2, p. 96-111, 2001.

EWERTZ, M.; JENSEN, A. B. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. **Acta Oncologica**, London, v. 50, n. 2, p. 187-193, Feb. 2011.

FERNANDES FILHO, J. **A prática da avaliação física**, 2ª ed. Rio de Janeiro: Shape, 2003.

FERREIRA, B. P. S. *et al.* Morbidade entre a pós-biópsia de linfonodo sentinela e a dissecação axilar no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 54, n. 6, p. 517-521, 2008.

FOURIE, W. J.; ROBB, K. A. Physiotherapy management of axillary web syndrome following breast cancer treatment: discussing the use of soft tissue techniques. **Physiotherapy**, London, v. 95, n. 4, p. 314-20, Dec. 2009.

FREITAS-JÚNIOR, R. *et al.* Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. **Clinics**, São Paulo, v. 67, n. 7, p. 731-737, Jul. 2012.

GÄRTNER, R. *et al.* Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. **The Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 302, n. 18, p. 1985-92, Nov. 2009.

GERBER, L. H. *et al.* Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. **Support Care Cancer**, published online, Berlin, v.19, n. 10, p. 1581-1591, Oct. 2010.

GLOBOCAN. Cancer Fact Sheet. **Breast cancer incidence and mortality worldwide in 2008**. 2008. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>>. Acesso em: 29/04/2012.

HACK, T. F. *et al.* Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 17, n. 1, p. 143-149, Jan. 1999.

HELLMAN, S.; HARRIS, J. R. História natural do câncer de mama. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; OSBORNE, C. K. **Doenças da mama**. 2. ed. São Paulo: Medsi, p. 489. 2002.

HERD-SMITH, A. *et al.* Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 92, n. 7, p. 1783-1787, Oct. 2001.

HERSKIND, C. *et al.* Fibroblast differentiation in subcutaneous fibrosis after postmastectomy radiotherapy. **Acta Oncologica**, London, v.39, n.3, p. 383-388, 2000.

HILLER, D.; CHU, Q.D. CXCR4 and axillary lymph nodes: Review of a potential biomarker for breast cancer metastasis. **International Journal of Breast Cancer**, Cairo, article ID 420981, 2011.

HOPWOOD, P. *et al.* START Trial Management Grp [Group Author]. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. **The Lancet Oncology**, London, v. 11, n. 3, p. 231-240, Mar. 2010.

HUNG, S. S. J. Deep vein thrombosis of the arm associated with malignancy. **Cancer**, New York, v. 64, p. 531-535, 1989.

INSTITUTO DE RADIOTERAPIA SÃO FRANCISCO. História da Radioterapia <http://www.radioterapiamg.med.br/historia_rxt.html> Acesso em 22/08/12.

IOVINO, F. *et al.* Preventing seroma formation after axillary dissection for breast cancer: a randomized clinical trial. **The American Journal of Surgery**, New York, v. 203, pg. 708-714, Jun. 2012.

ISAKSSON, G.; FEUK, B. Morbidity from axillary treatment in breast cancer: a follow-up study in a District Hospital. **Acta Oncologica**, v. 39, n. 3, p 335-336, 2000.

IVENS, D. *et al.* Assessment of morbidity from complete axillary dissection. **British Journal of Cancer**, v. 66, n. 1, p. 136-138, 1992.

JEMAL, A. *et al.* Global cancer statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, n. 2, p. 134, 2011.

JOHANSSON, K.; OHLSSON, K. Factors associated with the development of arm lymphoedema following breast cancer treatment: match pair case-control study. **Lymphology**, v. 35, p. 50-71, 2002.

JOHANSSON, S. *et al.* Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. A long-term follow-up. **Acta Oncologica**, v. 39, n. 3, p. 373-382, 2000.

JUNG, B. *et al.* Neuropathic pain after breast cancer surgery: proposed classification and research update. **Pain**, v. 104, p. 1-13, 2003.

KARAKOUSIS, C.P. Surgical procedures and lymphedema of the upper and lower extremity. **Journal of Surgical Oncology**, v.93, p. 87-91, 2006.

KOEHLER, L. A. Axillary Web Syndrome. In: ZUTHER, J. E. Lymphedema management: the comprehensive guide for patients and practitioners. 2. ed. New York, NY: **Thieme Medical Scientific Publishers**, 2009. p. 70-72.

KOOTSTRA, J. J. *et al.* Longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy. Sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 9, p. 2384-2394, 2010.

KUROI, K. *et al.* Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 4, p. 197-206, 2006.

KWAAN, J.H., RAPPAPORT, I. Postoperative brachial plexus palsy. A study on the mechanism. **Archives of Surgery**, v. 101, n. 5, p. 612-5, 1970

LACOMBA, M. T. *et al.* Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 117, n. 3, p. 625-30, 2009.

LACOMBA, M. T. *et al.* Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded: clinical trial. **British Medical Journal**, v. 340, p. b5396, 12, 2010.

LANE, K. N. *et al.* Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. **Journal of Applied Physiology**, v. 103, p. 917-925, 2007.

LEDUC, O. *et al.* Axillary web syndrome: nature and localization. **Lymphology**, v. 42, n. 4, p. 176-81, 2009.

LEE, J. J.; SWAIN, S. M. Peripheral neuropathy Induced by micro-tubule-stabilizing agents. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, p. 1633-42, 2006.

LEE, T. S. *et al.* Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 110, p. 19-37, 2008.

LEIDENIUS, M. *et al.* Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. **The American Journal of Surgery**, v. 185, p. 127-130, 2003.

LEIDENIUS, M. *et al.* The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. **Journal of Surgical Oncology**, 92:23-31, 2005.

LERNEVALL, A. Imaging of axillary lymph nodes. **Acta Oncologica**, v. 39, n. 3, p. 277-281, 2000.

LEVITT, S.H. Approaching the axilla in breast cancer. **Acta Oncologica**, (39), n.3: 261-264, 2000.

LOVELY, J. K. *et al.* Balancing Venous thromboembolism and hematoma after breast surgery. **Annals of Surgical Oncology**, v. 19, p. 3230-3235, 2012.

MANOURAS, A. *et al.* Modified Radical Mastectomy with axillary dissection using the electrothermal bipolar vessel sealing system. **Archives of surgery**, v. 143, 2008.

MARCUS, R. T.; PAWADE, J.; VELLA, J. Painful lymphatic occlusion following axillary lymph node surgery. **The British Journal of Surgery**, n. 77, p. 683, 1990.

MARQUES, A. P. **Manual de goniometria**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2003. 81p.

MARSCH, W.Ch; HAAS, N; STÜTTGEN, G. Mondor's phlebitis'- A lymphovascular process. **Dermatologica**, Switzerland, v. 172, n. 3, p. 133-138, 1986.

MELLOR, R. H. *et al.* Enhanced cutaneous lymphatic network in the forearms of women with postmastectomy edema. **Journal of Vascular Research**, v. 37, p. 501-512, 2000.

MITTENDORF, E. A. Lymphatic interrupted: Do we really understand the risks and consequences? **Annals of Surgical Oncology**, (16):1768-1770, 2009.

MORTIMER, P. S. The pathophysiology of lymphoedema. **Cancer**, v. 83, 12 Suppl American, p. 2798-2802, 1998.

MOSKOVITZ, A. H. *et al.* Axillary web syndrome after axillary dissection. **American Journal of Surgery**, v. 181, p. 434-439, 2001.

MOTA, D. D. C. F.; PIMENTA, C. A. M. Fadiga em pacientes com câncer avançado: conceito, avaliação e intervenção. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 577-583, 2002.

OKTEM, O.; OKTAY, K. Fertility preservation for breast cancer patients. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 27, p. 486-92, 2009.

OVERGAARD, J. Management of the axilla in breast cancer. Implication for diagnosis, prognosis, treatment, and morbidity. **Acta Oncologica**, (3):259-260, 2000.

PETREK, J. A., HEELAN, M.C. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. **CANCER Supplement**, v. 83, n. 12, 1998.

PETREK, J. A. *et al.* Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. **Cancer**, v. 92, n. 6, p. 1368-77, 2001.

POLYAK, K., Breast cancer: origins and evolution. **The Journal of Clinical Investigation**, 117 (11), 2007.

PURUSHOTHAM, A. D. *et al.* Lymph node status and breast cancer-related lymphedema. **Annals of Surgery**, v.246, n.1, 2007.

QUEIROZ, P. C. *et al.* Prevalência das complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes *mellitus* e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Clínica Medica**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 254-8, 2011.

RAYSON, D. *et al.* Anthracycline-trastuzumab regimens for HER 2/ neu overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. **Annals of Oncology**, v. 19, p. 1530-1539, 2008.

REEDIJK, M. *et al.* A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery. **The Breast**, v. 15, p. 411-413, 2006.

REILAND-SMITH, J. Diagnosis and surgical treatment of breast cancer. **South Dakota Medicine**, special issue, p. 31-37, 2010.

REZENDE, L. F.; FRANCO R. L.; GURGEL, M. S. C. Axillary web syndrome: practical implications. **The Breast Journal**, v. 11, n. 6, p. 531, 2005.

RIETMAN, J. S. *et al.* Short-term morbidity of the upper limb after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast carcinoma. **Cancer**, v. 98, n. 4, p. 690-698, 2003.

ROCKSON, S. G. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, p. 799-806, 2008.

RODRIGUES, M. A. M.; CAMARGO, J. L. V. Carcinogênese. In: MONTENEGRO, M. F. *et al.* **Patologia processos gerais**. 5. ed. Cap 15. São Paulo: Ed. Atheneu, 2010. p. 255.

RÖNKA, R. H. *et al.* One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. **The Breast**, v.14, pg. 28-36, 2005.

RÖNKA, R. H. *et al.* Breast lymphedema after breast conserving treatment. **Acta Oncologica**, v. 43, n. 6, p. 551-557, 2004.

SAGEN, Å.; KÅRESEN, R.; RISBERG, M.A. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. **Acta Oncologica**, n. 48, p. 1102-1110, 2009.

SAGEN, Å. *et al.* Changes in arm morbidities and health-related quality of life after breast cancer surgery – a five-year follow-up study. **Acta Oncologica**, v. 48, pg. 1111-1118, 2009.

SCHOVER, L. R. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, p. 753-758, 2008.

SENOFSKY, G. M. *et al.* Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. **Archives of Surgery**, v. 126, p. 1336-1342, 1991.

SHIH, Y. C. T. *et al.* Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer: a 2-year follow-up study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 12, p. 2001-2014, 2009.

SIEGEL, R., NAISHADHAM, D., JEMAL, A. Cancer statistics. 2012 American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 62:10-29, 2012.

SILBERMAN, A. W. *et al.* Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique. Implications for patients with breast cancer. **Annals of Surgery**, v. 240, n. 1, p. 1-6, 2004.

SOERJOMATARAM, I. *et al.* An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 107, n. 3, p. 309-330, Feb, 2008.

SPRINGER, B. A. *et al.* Pré-operative assessment enables early diagnosis and recovery of shoulder function in patients with breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 120, n. 1, p. 135-147, 2010.

STEEGERS, M. A. *et al.* Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 9, p. 813-822, 2008.

TASMUTH, T. *et al.* Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. **Annals of Oncology**, n. 6, p. 453-459, 1995.

TASMUTH, T.; SMITTEN, K.; KALSO, E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. **The British Journal of Cancer**, v. 74, p. 2024-2031, 1996.

TENGRUP, I. *et al.* Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. **Acta Oncologica**, v. 39, n. 3, p. 393-397, 2000.

TILLEY, A.; MACLEAN, R. T.; KWAN, W. Lymphatic cording or axillary web syndrome after breast cancer surgery. **Canadian Journal of Surgery**, v. 52, n. 4, p. E105- E106, Aug, 2009.

VERVOOT, M. M. *et al.* Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality. **British Journal Cancer**, v. 19, n. 2, p. 242-247, Jul, 2004.

VITUG, A. F.; NEWMAN, L. A. Complications in breast surgery. **The Surgical Clinics of North America**, v. 87, p. 431-51, 2007.

WALLACE, M. S. *et al.* Pain after breast surgery: a survey of 282 women. **Pain**, v. 66, p. 195-205, 1996.

WHITLEY, E.; BALL, J. Statistics review 4: sample size calculations. **Critical Care**, Bethesda, v. 6 p. 335-341, may. 2002.

WILLIS, L. *et al.* Breast cancer Dormancy can be maintained by small numbers of micrometastases. **Cancer Research**, 70: 4310-4317, 2010.

YAP, K. P. *et al.* Factors influencing arm and axillary symptoms after treatment for node negative breast carcinoma. **Cancer**, v. 96, p. 1369-1375, Mar 15, 2003.

YUGAR-TOLEDO, J. C.; MORENO JÚNIOR, H. Implicações do tabagismo ativo e do tabagismo passivo como mecanismo de estabilização da placa aterosclerótica. **Revista da Sociedade de Cardiologia**, São Paulo, v. 12, n. 4, p. 595-605, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME DA REDE AXILAR EM MULHERES SUBMETIDAS À CIRURGIA DO CÂNCER DE MAMA

Mestranda: Kassandra Ferreira Pessoa Fukushima

Orientadora: Professora Doutora Caroline Wanderley Souto Ferreira

Local da Pesquisa: Hospital de Câncer de Pernambuco no ambulatório de mastologia.

Endereço Profissional da Pesquisadora: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Pós Graduação em Patologia, Av. Professor Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP: 50670- 901.

Telefone-Fax: 2126-8529.

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Por favor, pergunte à equipe que o acompanha no estudo a respeito de quaisquer palavras ou informações que você não entenda claramente. Você receberá uma cópia deste termo de consentimento para seu registro.

Introdução e Justificativa do trabalho: Você está sendo convidada a participar de um estudo de pesquisa a ser realizado no Hospital de Câncer de Pernambuco, que tem como objetivo detectar a frequência da Síndrome da Rede Axilar após a cirurgia para o tratamento do câncer de mama, avaliando a presença de fatores predisponentes à esta síndrome. Essa pesquisa justifica-se, pela necessidade de adquirir informações sobre esta doença para que sejam oferecidos um tratamento multidisciplinar adequado e fornecer também subsídios para uma abordagem preventiva à ocorrência desta síndrome.

Descrição do Estudo: Você, inicialmente, será submetida a um questionário que conterá identificação, questões sobre aspecto físico, dor e estado geral de saúde. A dor será avaliada através da escala visual analógica de dor (necessária para quantificar a sua dor), serão feitas a perimetria (utilizada para medir o tamanho do seu membro) e a goniometria (para medir a amplitude do seu movimento) e, por fim, registraremos seu peso e altura. Esse questionário será parte de uma Ficha de Avaliação que conterá também informações a respeito da sua cirurgia e do resultado anátomo-patológico. **Benefícios do estudo:** As informações obtidas nesse estudo ajudarão a fornecer dados acerca da Síndrome da Rede Axilar possibilitando a utilização dos mesmos na prevenção desta complicação pós-operatória e na melhoria consequente da qualidade de vida. **Possíveis riscos:** Neste estudo haverá risco mínimo para você, pois somente poderá haver constrangimentos quanto a responderem a perguntas do questionário durante avaliação. A Ficha de Avaliação a que você será submetida, está baseada em orientações e avaliações já realizadas e comprovadas em estudos clínicos e já fazem parte da prática médica diária. Esse estudo não requer nenhum tipo de ônus para a você, sendo todos os custos de total responsabilidade da investigadora da pesquisa.

Eu, _____, após ter recebido todos os esclarecimentos e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa e autorizo a divulgação e publicação de toda a documentação necessária em periódicos, revista bem como apresentação em congressos, “*workshops*” e quaisquer eventos de caráter científico, assinando este TCLE em duas vias, ficando uma via sob meu poder e outra para ser entregue ao pesquisador.

Local: _____ Data: ____/____/____

Assinatura do sujeito (ou responsável)

Assinatura do Pesquisador

OBS.: Para situações não resolvidas pelos pesquisadores, contatar com o Comitê de Ética da UPE (Universidade de Pernambuco), através do endereço: Av. Agamenon Magalhães, s/n, Santo Amaro – Recife/PE, fone: (81) 3183-3775.

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PÓS-OPERATÓRIO

Data: ____/____/____

4) IDENTIFICAÇÃO

Prontuário:

Nome:

Idade:

DN: ____/____/____ Escolaridade: Estado civil:

Profissão: Raça: Telefone:

Endereço:

CEP:

2) QUEIXA PRINCIPAL E DURAÇÃO:

1) Dor : () sim () não

a) Cicatriz mamária/ Plastrão () sim () Não

Intensidade:

Duração (em relação à cirurgia):

Irradiação:

Observações:

b) Axila: () sim () não

intensidade:

c) Membro superior ipsilateral: () sim () não

Intensidade:

2) Limitação à movimentação do membro superior ipsilateral: () sim () não

Duração:

3) Presença de cordões: () sim () não

Localização:

Dolorosos: () sim () não

Intensidade (em relação à dor):

Duração (em relação à cirurgia):

Extensão:

4) Parestesias (“formigamento”): () sim () não

Localização:

Duração:

5) Paresias (“dormência”): () sim () não

Localização:

Duração:

6) Diminuição da força no membro ipsilateral (fraquesa): () sim () não

3) ANTECEDENTES PESSOAIS:

a) DM: () sim () não

b) HAS: () sim () não

c) Tabagismo (últimos 10 anos): () sim () não

Até 10 cigarros (ou cachimbo, ou cigarro de palha)/dia ()

Acima de 10 cigarros/dia ()

d) Doenças ósteo-musculares (artrite/ artrose/ bursite/ tendinite/ dificuldade de locomoção/realização das atividades diárias por problemas ósteo-musculares):()sim() não

- e) Trauma físico no membro superior ipsilateral: () sim () não
 - () Pré-cirúrgico
 - () Pós-cirúrgico
 - Mês/ano:
- f) Alergias: () sim () não
 Alérgeno atribuído:
- g) Menopausa: () sim () não
- h) Atividade Física Regular: () sim () não
 Até 3 vezes/semana
 Acima de 3 vezes/semana
- i) Outras doenças:
- 4)DIAGNÓSTICO:
- a) Mês/ano:
- b) Estadiamento Clínico (no prontuário):
- 5)TRATAMENTO:
- a)Cirurgia (tipo):
 - - Mês/ano:
- b)Quimioterapia: () sim () não
 - -Neoadjuvante (antes da cirurgia): () Adjuvante(após a cirurgia): ()
- c)Radioterapia: () sim () não
 - - Início:
 - - Termina:
- 6)EXAME FÍSICO:
- a) Peso:
- b) Altura:
- c) Goniometria:
- Ativa:

Movimento	Grau	MSD	MSE
Flexão	180		
Extensão	45		
Abdução	180		
Adução	40		
Rot. Interna	90		
Rot. Externa	90		

Passiva:

Movimento	Grau	MSD	MSE
Flexão	180		
Extensão	45		
Abdução	180		
Adução	40		
Rot. Interna	90		
Rot. Externa	90		

d) Perimetria:

Medida	MSD	MSE
Prega Palmar		
Punho		
Antebraço 7cm *		
Antebraço 14 cm *		
Braço 7 cm *		
Braço 14 cm *		
Axila		

*Referência: prega do cotovelo

e) Dominância:

Destra ()

Sinistra ()

f) Presença da Síndrome da Rede Axilar: () sim () não

- Extensão dos cordões:

- Dor:

- - à movimentação do MS ipsilateral: () sim () não

- - à palpação dos cordões: () sim () não

- - Intensidade

7) DADOS CIRÚRGICOS:

a) Equipe cirúrgica:

b) Tempo cirúrgico:

c) Tipo de Dreno:

8) DADOS HISTOPATOLÓGICOS:

AP nº _____

Data ____/____/____ (Presente no laudo)

1. Tamanho da peça cirúrgica:

2. Tamanho do tumor:

3. Número de linfonodos ressecados:

4. Número de linfonodos comprometidos:

5. Tipo histológico do tumor:

6. Grau histológico do tumor:

7. Pannel imunohistoquímico:

APÊNDICE C – LISTA DE CHECAGEM

NOME:

PRONTUÁRIO:

INCLUSÃO:

1	SER DO SEXO FEMININO	
2	TER IDADE MAIOR QUE 18 ANOS	
3	TER SIDO ATENDIDA NO AMBULATÓRIO DE MASTOLOGIA DO HOSPITAL DE CÂNCER DE PERNAMBUCO NO PERÍODO DE DEZEMBRO DE 2011 A JULHO DE 2012	
4	TER DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA UNILATERAL	
5	TER SIDO SUBMETIDA À CIRURGIA PARA CÂNCER DE MAMA COM ABORDAGEM DA AXILA	

EXCLUSÃO:

1	TER DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA UNILATERAL RECIDIVANTE	
2	AUSÊNCIA DE REGISTRO DE DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA NO PRONTUÁRIO	
3	REALIZARAM MAIS DE DUAS SESSÕES DE TRATAMENTO FISIOTERÁPICO NO MEMBRO SUPERIOR IPSILATERAL	

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

SISNEP - Sistema Nacional de Ética em Pesquisa - Windows Internet Explorer

http://portal2.saude.gov.br/sisnep/cep/

Arquivo Editar Exibir Favoritos Ferramentas Ajuda

Favoritos SISNEP - Sistema Nacional de Ética em Pesquisa

Página Segurança Ferramentas

Andamento do projeto - CAAE - 0326.0.172.447-11

Título do Projeto de Pesquisa
PREVALÊNCIA E FATORES PREDISPOÑENTES DA SÍNDROME DA REDE AXILAR EM MULHERES SUBMETIDAS AO TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE MAMA

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	05/07/2011 11:56:44	09/08/2011 16:38:15		

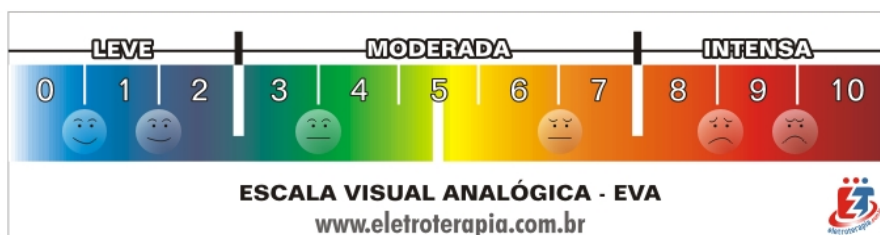
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
3 - Protocolo Aprovado no CEP	09/08/2011 16:38:15	Folha de Rosto	0326.0.172.447-11	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	22/06/2011 08:51:38	Folha de Rosto	FR441318	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	05/07/2011 11:56:44	Folha de Rosto	0326.0.172.447-11	CEPV

[Voltar](#)

Internet | Modo Protegido: Ativado

11:33 11/04/2012

ANEXO B - MODELO DA ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR



ANEXO C – NORMAS DE PUBLICAÇÃO

BioMED CENTRAL CANCER

Instructions for authors

Research articles

[Criteria](#) | [Submission process](#) | [Preparing main manuscript text](#) | [Preparing illustrations and figures](#) | [Preparing tables](#) | [Preparing additional files](#) | [Style and language](#)

Assistance with the process of manuscript preparation and submission is available from [BioMed Central customer support team](#). See '[About this journal](#)' for information about policies and the refereeing process. We also provide a collection of links to [useful tools](#) and resources for scientific authors on our page.

Criteria

Research articles should report on original primary research, but may report on systematic reviews of published research provided they adhere to the appropriate reporting guidelines which are detailed in '[About this journal](#)'.

Submission process

Manuscripts must be submitted by one of the authors of the manuscript, and should not be submitted by anyone on their behalf. The submitting author takes responsibility for the article during submission and peer review.

Please note that *BMC Cancer* levies an article-processing charge on all accepted Research articles; if the submitting author's institution is a [BioMed Central member](#) the cost of the article-processing charge may be covered by the membership (see [About](#) page for detail). Please note that the membership is only automatically recognised on submission if the submitting author is based at the member institution.

To facilitate rapid publication and to minimize administrative costs, *BMC Cancer* prefers [online submission](#).

Files can be submitted as a batch, or one by one. The submission process can be interrupted at any time; when users return to the site, they can carry on where they left off.

See below for examples of [word processor](#) and [graphics file formats](#) that can be accepted for the main manuscript document by the online submission system. Additional files of any type, such as [movies](#), animations, or [original data files](#), can also be submitted as part of the manuscript.

During submission you will be asked to provide a cover letter. Use this to explain why your manuscript should be published in the journal, to elaborate on any issues relating to our editorial policies in the '[About BMC Cancer](#)' page, and to declare any potential competing interests. You will be also asked to provide the contact details (including email addresses) of potential peer reviewers for your manuscript. These should be experts in their field, who will be able to provide an objective assessment of the manuscript. Any suggested peer reviewers should not have published with any of the authors of the manuscript within the past five years, should not be current collaborators, and should not be members of the same research institution. Suggested reviewers will be considered alongside potential reviewers recommended by the Editorial team, Editorial Advisors, Section Editors and Associate Editors.

Assistance with the process of manuscript preparation and submission is available from [BioMed Central customer support team](#).

We also provide a collection of links to useful tools and resources for scientific authors on our [Useful Tools](#) page.

File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

- Microsoft word (DOC, DOCX)
- Rich text format (RTF)
- Portable document format (PDF)
- TeX/LaTeX (use [BioMed Central's TeX template](#))
- DeVice Independent format (DVI)

Users of other word processing packages should save or convert their files to RTF before uploading. Many free tools are available which ease this process.

TeX/LaTeX users: We recommend using [BioMed Central's TeX template and BibTeX stylefile](#). If you use this standard format, you can submit your manuscript in TeX format. If you have used another template for your manuscript, or if you do not wish to use BibTeX, then please submit your manuscript as a DVI file. We do not recommend converting to RTF.

Note that [figures](#) must be submitted as separate image files, not as part of the submitted manuscript file.

Publishing Datasets

Through a special arrangement with [LabArchives](#), LLC, authors submitting manuscripts to BMC Cancer can obtain a [complimentary subscription to LabArchives](#) with an allotment of 100MB of storage. LabArchives is an Electronic Laboratory Notebook which will enable scientists to share and publish data files in situ; you can then link your paper to these data. Data files linked to published articles are assigned digital object identifiers (DOIs) and will remain available in perpetuity. Use of LabArchives or similar data publishing services does not replace preexisting data deposition requirements, such as for nucleic acid sequences, protein sequences and atomic coordinates.

Instructions on assigning DOIs to datasets, so they can be permanently linked to publications, can be found on the LabArchives website. Use of LabArchives,Â software has no influence on the editorial decision to accept or reject a manuscript.

Authors linking datasets to their publications should include an [Availability of supporting data](#) section in their manuscript and cite the dataset in their reference list.

Preparing main manuscript text

General guidelines of the journal's style and language are given [below](#).

Overview of manuscript sections for Research articles

Manuscripts for Research articles submitted to *BMC Cancer* should be divided into the following sections (in this order):

- [Title page](#)
- [Abstract](#)
- [Keywords](#)
- [Background](#)
- [Methods](#)
- [Results and discussion](#)
- [Conclusions](#)
- [List of abbreviations used](#) (if any)
- [Competing interests](#)
- [Authors' contributions](#)

- [Authors' information](#)
- [Acknowledgements](#)
- [Endnotes](#)
- [References](#)
- [Illustrations and figures](#) (if any)
- [Tables and captions](#)
- [Preparing additional files](#)

The **Accession Numbers** of any nucleic acid sequences, protein sequences or atomic coordinates cited in the manuscript should be provided, in square brackets and include the corresponding database name; for example, [EMBL:AB026295, EMBL:AC137000, DDBJ:AE000812, GenBank:U49845, PDB:1BFM, Swiss-Prot:Q96KQ7, PIR:S66116].

The databases for which we can provide direct links are: EMBL Nucleotide Sequence Database ([EMBL](#)), DNA Data Bank of Japan ([DDBJ](#)), GenBank at the NCBI ([GenBank](#)), Protein Data Bank ([PDB](#)), Protein Information Resource ([PIR](#)) and the Swiss-Prot Protein Database ([Swiss-Prot](#)).

You can [download a template](#) (Mac and Windows compatible; Microsoft Word 98/2000) for your article.

For reporting standards please see the information in the [About](#) section.

Title page

The title page should:

- provide the title of the article
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors
- indicate the corresponding author

Please note:

- the title should include the study design, for example "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial X is a risk factor for Y: a case control study"
- abbreviations within the title should be avoided

Abstract

The Abstract of the manuscript should not exceed 350 words and must be structured into separate sections: **Background**, the context and purpose of the study; **Methods**, how the study was performed and statistical tests used; **Results**, the main findings; **Conclusions**, brief

summary and potential implications. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. **Trial registration**, if your research article reports the results of a controlled health care intervention, please list your trial registry, along with the unique identifying number (e.g. **Trial registration**: Current Controlled Trials ISRCTN73824458). Please note that there should be no space between the letters and numbers of your trial registration number. We recommend manuscripts that report randomized controlled trials follow the [CONSORT extension for abstracts](#).

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should be written in a way that is accessible to researchers without specialist knowledge in that area and must clearly state - and, if helpful, illustrate - the background to the research and its aims. Reports of clinical research should, where appropriate, include a summary of a search of the literature to indicate why this study was necessary and what it aimed to contribute to the field. The section should end with a brief statement of what is being reported in the article.

Methods

The methods section should include the design of the study, the setting, the type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the type of analysis used, including a power calculation if appropriate. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses in the Methods section.

For studies involving human participants a statement detailing ethical approval and consent should be included in the methods section. For further details of the journal's editorial policies and ethical guidelines see ['About this journal'](#).

For further details of the journal's data-release policy, see the policy section in ['About this journal'](#).

Results and discussion

The Results and discussion may be combined into a single section or presented separately. Results of statistical analysis should include, where appropriate, relative and absolute risks or risk reductions, and confidence intervals. The Results and discussion sections may also be broken into subsections with short, informative headings.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions of the research and give a clear explanation of their importance and relevance. Summary illustrations may be included.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations can be provided, which should precede the competing interests and authors' contributions.

Competing interests

A competing interest exists when your interpretation of data or presentation of information may be influenced by your personal or financial relationship with other people or organizations. Authors must disclose any financial competing interests; they should also reveal any non-financial competing interests that may cause them embarrassment were they to become public after the publication of the manuscript.

Authors are required to complete a declaration of competing interests. All competing interests that are declared will be listed at the end of published articles. Where an author gives no competing interests, the listing will read 'The author(s) declare that they have no competing interests'.

When completing your declaration, please consider the following questions:

Financial competing interests

- In the past five years have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of

this manuscript, either now or in the future? Is such an organization financing this manuscript (including the article-processing charge)? If so, please specify.

- Do you hold any stocks or shares in an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? If so, please specify.
- Do you hold or are you currently applying for any patents relating to the content of the manuscript? Have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that holds or has applied for patents relating to the content of the manuscript? If so, please specify.
- Do you have any other financial competing interests? If so, please specify.

Non-financial competing interests

Are there any non-financial competing interests (political, personal, religious, ideological, academic, intellectual, commercial or any other) to declare in relation to this manuscript? If so, please specify.

If you are unsure as to whether you, or one your co-authors, has a competing interest please discuss it with the editorial office.

Authors' contributions

In order to give appropriate credit to each author of a paper, the individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section.

An 'author' is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study. To qualify as an author one should 1) have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) have been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; and 3) have given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not justify authorship.

We suggest the following kind of format (please use initials to refer to each author's contribution): AB carried out the molecular genetic studies, participated in the sequence alignment and drafted the manuscript. JY carried out the immunoassays. MT participated in the sequence alignment. ES participated in the design of the study and performed the statistical analysis. FG conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support.

Authors' information

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article by making substantial contributions to conception, design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data, or who was involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content, but who does not meet the criteria for authorship. Please also include the source(s) of funding for each author, and for the manuscript preparation. Authors must describe the role of the funding body, if any, in design, in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. Please also acknowledge anyone who contributed materials essential for the study. If a language editor has made significant revision of the manuscript, we recommend that you acknowledge the editor by name, where possible.

The role of a scientific (medical) writer must be included in the acknowledgements section, including their source(s) of funding. We suggest wording such as 'We thank Jane Doe who provided medical writing services on behalf of XYZ Pharmaceuticals Ltd.'

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

Article within a journal supplement
 Orengo CA, Bray JE, Hubbard T, LoConte L, Sillitoe I: **Analysis and assessment of ab initio three-dimensional prediction, secondary structure, and contacts prediction.** *Proteins* 1999, **43**(Suppl 3):149-170.

In press article
 Kharitonov SA, Barnes PJ: **Clinical aspects of exhaled nitric oxide.** *Eur Respir J*, in press.

Published abstract
 Zvaifler NJ, Burger JA, Marinova-Mutafchieva L, Taylor P, Maini RN: **Mesenchymal cells, stromal derived factor-1 and rheumatoid arthritis [abstract].** *Arthritis Rheum* 1999, **42**:s250.

Article within conference proceedings
 Jones X: **Zeolites and synthetic mechanisms.** In *Proceedings of the First National Conference on Porous Sieves: 27-30 June 1996; Baltimore*. Edited by Smith Y. Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1996:16-27.

Book chapter, or article within a book
 Schnepf E: **From prey via endosymbiont to plastids: comparative studies in dinoflagellates.** In *Origins of Plastids. Volume 2*. 2nd edition. Edited by Lewin RA. New York: Chapman and Hall; 1993:53-76.

Whole issue of journal
 Ponder B, Johnston S, Chodosh L (Eds): **Innovative oncology.** In *Breast Cancer Res* 1998, **10**:1-72.

Whole conference proceedings
 Smith Y (Ed): *Proceedings of the First National Conference on Porous Sieves: 27-30 June 1996; Baltimore*. Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1996.

Complete book
 Margulis L: *Origin of Eukaryotic Cells*. New Haven: Yale University Press; 1970.

Monograph or book in a series
 Hunninghake GW, Gadek JE: **The alveolar macrophage.** In *Cultured Human Cells and Tissues*. Edited by Harris TJR. New York: Academic Press; 1995:54-56. [Stoner G (Series Editor): *Methods and Perspectives in Cell Biology*, vol 1.]

Book with institutional author
 Advisory Committee on Genetic Modification: *Annual Report*. London; 1999.

PhD thesis
 Kohavi R: **Wrappers for performance enhancement and oblivious decision graphs.** *PhD thesis*. Stanford University, Computer Science Department; 1995.

Link / URL
The Mouse Tumor Biology Database [<http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>]

Link / *URL* *with* *author(s)*
 Corpas M: **The Crowdfunding Genome Project: a personal genomics community with open source values** [<http://blogs.biomedcentral.com/bmcblog/2012/07/16/the-crowdfunding-genome-project-a-personal-genomics-community-with-open-source-values/>]

Dataset *with* *persistent* *identifier*
 Zheng, L-Y; Guo, X-S; He, B; Sun, L-J; Peng, Y; Dong, S-S; Liu, T-F; Jiang, S; Ramachandran, S; Liu, C-M; Jing, H-C (2011): **Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*)**. *GigaScience*. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

Clinical *trial* *registration* *record* *with* *persistent* *identifier*
 Mendelow, AD (2006): **Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage**. *Current Controlled Trials*. <http://dx.doi.org/10.1186/ISRCTN22153967>

Preparing illustrations and figures

Illustrations should be provided as separate files, not embedded in the text file. Each figure should include a single illustration and should fit on a single page in portrait format. If a figure consists of separate parts, it is important that a single composite illustration file be submitted which contains all parts of the figure. There is no charge for the use of color figures.

Please read our [figure preparation guidelines](#) for detailed instructions on maximising the quality of your [figures](#).

4.8.3 Formats

The following file formats can be accepted:

- PDF (preferred format for diagrams)
- DOCX/DOC (single page only)
- PPTX/PPT (single slide only)
- EPS
- PNG (preferred format for photos or images)
- TIFF
- JPEG
- BMP

Figure legends

The legends should be included in the main manuscript text file at the end of the document, rather than being a part of the figure file. For each figure, the following information should be provided: Figure number (in sequence, using Arabic numerals - i.e. Figure 1, 2, 3 etc); short title of figure (maximum 15 words); detailed legend, up to 300 words.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have previously been published elsewhere.

Preparing tables

Each table should be numbered and cited in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, 2, 3 etc.). Tables should also have a title (above the table) that summarizes the whole table; it should be no longer than 15 words. Detailed legends may then follow, but they should be concise. Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

Smaller tables considered to be integral to the manuscript can be pasted into the end of the document text file, in A4 portrait or landscape format. These will be typeset and displayed in the final published form of the article. Such tables should be formatted using the 'Table object' in a word processing program to ensure that columns of data are kept aligned when the file is sent electronically for review; this will not always be the case if columns are generated by simply using tabs to separate text. Columns and rows of data should be made visibly distinct by ensuring that the borders of each cell display as black lines. Commas should not be used to indicate numerical values. Color and shading may not be used; parts of the table can be highlighted using symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend. Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files.

Larger datasets or tables too wide for a portrait page can be uploaded separately as additional files. Additional files will not be displayed in the final, laid-out PDF of the article, but a link will be provided to the files as supplied by the author.

Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls) or comma separated values (.csv). As with all files, please use the standard file extensions.

Preparing additional files

Although *BMC Cancer* does not restrict the length and quantity of data included in an article, we encourage authors to provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

Please note: All Additional files **will be published** along with the article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files should be sent by email to editorial@biomedcentral.com, quoting the Manuscript ID number.

Results that would otherwise be indicated as "data not shown" can and should be included as additional files. Since many weblinks and URLs rapidly become broken, *BMC Cancer* requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission.

Additional files can be in any format, and will be downloadable from the final published article as supplied by the author. reuse *e.g.* We recommend CSV rather than PDF for tabular data.

Certain supported files formats are recognized and can be displayed to the user in the browser. These include most movie formats (for users with the Quicktime plugin), mini-websites prepared according to our guidelines, chemical structure files (MOL, PDB), geographic data files (KML).

If additional material is provided, please list the following information in a separate section of the manuscript text:

- File name (e.g. Additional file 1)
- File format including the correct file extension for example .pdf, .xls, .txt, .pptx (including name and a URL of an appropriate viewer if format is unusual)
- Title of data
- Description of data

Additional files should be named "Additional file 1" and so on and should be referenced explicitly by file name within the body of the article, e.g. 'An additional movie file shows this in more detail [see Additional file 1]'.

Additional file formats

Ideally, file formats for additional files should not be platform-specific, and should be viewable using free or widely available tools. The following are examples of suitable formats.

- Additional documentation
 - PDF (Adobe Acrobat)
- Animations
 - SWF (Shockwave Flash)
- Movies
 - MP4 (MPEG 4)
 - MOV (QuickTime)
- Tabular data

- XLS, XLSX (Excel Spread sheet)
- CSV (Comma separated values)

As with figure files, files should be given the standard file extensions.

Mini-websites

Small self-contained websites can be submitted as additional files, in such a way that they will be browsable from within the full text HTML version of the article. In order to do this, please follow these instructions:

1. Create a folder containing a starting file called index.html (or index.htm) in the root.
2. Put all files necessary for viewing the mini-website within the folder, or sub-folders.
3. Ensure that all links are relative (ie "images/picture.jpg" rather than "/images/picture.jpg" or "http://yourdomain.net/images/picture.jpg" or "C:\Documents and Settings\username\My Documents\mini-website\images\picture.jpg") and no link is longer than 255 characters.
4. Access the index.html file and browse around the mini-website, to ensure that the most commonly used browsers (Internet Explorer and Firefox) are able to view all parts of the mini-website without problems, it is ideal to check this on a different machine.
5. Compress the folder into a ZIP, check the file size is under 20 MB, ensure that index.html is in the root of the ZIP, and that the file has .zip extension, then submit as an additional file with your article.

Style and language

General

Currently, *BMC Cancer* can only accept manuscripts written in English. Spelling should be US English or British English, but not a mixture.

There is no explicit limit on the length of articles submitted, but authors are encouraged to be concise.

BMC Cancer will not edit submitted manuscripts for style or language; reviewers may advise rejection of a manuscript if it is compromised by grammatical errors. Authors are advised to write clearly and simply, and to have their article checked by colleagues before submission. In-house copyediting will be minimal. Non-native speakers of English may choose to make use of a copyediting service.

Language editing

For authors who wish to have the language in their manuscript edited by a native-English speaker with scientific expertise, BioMed Central recommends [Edanz](#). BioMed Central has arranged a 10% discount to the fee charged to BioMed Central authors by Edanz. Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication. Please contact [Edanz](#) directly to make arrangements for editing, and for pricing and payment details.

Help and advice on scientific writing

The abstract is one of the most important parts of a manuscript. For guidance, please visit our page on [Writing titles and abstracts for scientific articles](#).

Tim Albert has produced for BioMed Central a [list of tips](#) for writing a scientific manuscript. [American Scientist](#) also provides a list of resources for science writing. For more detailed guidance on preparing a manuscript and writing in English, please visit the [BioMed Central author academy](#).

Abbreviations

Abbreviations should be used as sparingly as possible. They should be defined when first used and a list of abbreviations can be provided following the main manuscript text.

Typography

- Please use double line spacing.
- Type the text unjustified, without hyphenating words at line breaks.
- Use hard returns only to end headings and paragraphs, not to rearrange lines.
- Capitalize only the first word, and proper nouns, in the title.
- All pages should be numbered.
- Use the *BMC Cancer* [reference format](#).
- Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted.
- Please do not format the text in multiple columns.
- Greek and other special characters may be included. If you are unable to reproduce a particular special character, please type out the name of the symbol in full. **Please ensure that all special characters used are embedded in the text, otherwise they will be lost during conversion to PDF.**

Units

SI units should be used throughout (liter and molar are permitted, however).

-
- [Terms and Conditions](#)
 - [Privacy statement](#)
 - [Press](#)
 - [Information for advertisers](#)
 - [Jobs at BMC](#)
 - [Support](#)
 - [Contact us](#)

–© 2013 BioMed Central Ltd unless otherwise stated. Part of Springer Science+Business Media.



Cancer



Cancer

Copyright © 2012 American Cancer Society



Edited By: Fadlo R. Khuri, MD

Impact Factor: 4.771

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2011: 36/196 (Oncology)

Online ISSN: 1097-0142

Associated Title(s): [Cancer Cytopathology](#), [CA: A Cancer Journal for Clinicians](#)

Author Guidelines

Author Guidelines

For additional tools visit [Author Resources](#) - an enhanced suite of online tools for Wiley Online Library journal authors, featuring Article Tracking, E-mail Publication Alerts, and Customized Research Tools. To download a PDF copy of these Author Guidelines, [please click here](#).

[Copyright Transfer Agreement Permission Request Form](#)

All **CORRESPONDENCE** for the journal should be sent to the following address. Please include the manuscript ID with all correspondence (example: CNCR-12-

0000):

Cancer Editorial Office American Cancer Society 250 Williams Street NW Atlanta, Georgia 30303 USA Phone: (404) 327-6411 Fax: (404) 551-5650 E-mail: canceredoff@cancer.org

[Aims and Scope](#) [American Cancer Society](#) [Mission](#) [Submission Guidelines](#) [Authorship](#) [Review Process](#) [Production](#) [References](#)

AIMS AND SCOPE

Cancer is a peer-reviewed publication of the American Cancer Society integrating scientific information from worldwide sources for all oncologic specialties. The objective of *Cancer* is to provide an interdisciplinary forum for the exchange of clinically applicable information among oncologic disciplines concerned with the etiology and course of human cancer. *Cancer* accomplishes this objective by publishing original articles, as well as other scientific and educational documents, that support the mission of the American Cancer Society by facilitating the transfer of knowledge from the laboratory to the bedside; contributing to cancer prevention, early detection, diagnosis, cure, and rehabilitation; and diminishing suffering from cancer.

AMERICAN CANCER SOCIETY MISSION

The American Cancer Society is the nationwide community based voluntary health organization dedicated to eliminating cancer as a major health problem by preventing cancer, saving lives and diminishing suffering from cancer through research, education, advocacy, and service.

SUBMISSION GUIDELINES

Manuscripts must be submitted to *Cancer* via [ScholarOne Manuscripts](#). Please contact the *Cancer* Editorial Office at (404) 327-6411 or canceredoff@cancer.org if you have any questions about submitting your manuscript online. • All manuscripts must be submitted electronically using *Cancer*'s ScholarOne Manuscripts Web site available at mc.manuscriptcentral.com/cancer. Manuscripts may not be submitted by e-mail. • Submit text files only as .DOC, .DOCX, or .RTF file formats. Other file formats are not permitted and should be converted to .DOC or .DOCX. • Authors are required to mail, e-mail, or FAX the following to the *Cancer* Editorial Office: the "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer Agreement" signed by all authors; any permissions that may have been obtained for figures or tables; any permissions required for patient consent. Please include the permanent manuscript number on all correspondence (example CNCR-12-0000).

Fees *Cancer* does not charge any submission, page, or color fees. Authors of accepted articles do have the option of paying a fee in order for their published article to be made freely accessible to all. For more information about Wiley's OnlineOpen program, please go to olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-406241.html.

Presubmission Inquiries Due to the high volume of submissions we receive, *Cancer* does not consider presubmission inquiries. Instead, please submit full manuscripts online at mc.manuscriptcentral.com/cancer.

Simultaneous Submission and Online Posting *Cancer* will not consider papers that are simultaneously submitted elsewhere or have been published (to include online). If a manuscript is posted to an author's Web site (or their institution's site), it must be taken down prior to submission. Manuscripts cannot be posted online until after the paper has been published in *Cancer* and only if permission has been granted by the publisher and the article properly cited. Clinical trial results may not be published online prior to journal publication.

Required Materials The following items are required to be included with the online submission:

- Cover letter that includes the statements "All authors have read and approved the manuscript" and "This manuscript is not under consideration elsewhere" as well as any additional information that may impact the review process
- Manuscript category (eg, Editorial, Review Article, Original Article, etc.)
- The anatomic site or general topic best suited for the original article
- Reviewer suggestions that include names, addresses, phone number, and e-mail addresses
- Corresponding author's complete contact information to include address, phone number, and e-mail address. Any changes to this information must be sent immediately to the *Cancer* Editorial Office and be updated at mc.manuscriptcentral.com/cancer.

Manuscript Types Papers that grossly exceed the length limitations as described in this guide will not be considered for review.

- **Original Articles:** Scientific reports of the results of original clinical research. The text is limited to 5000 words including the title page, abstract, text, references, figures, figure legends, and tables. Abstracts are limited to 250 words.
- **Review Articles:** A timely, in-depth treatment of an issue. Review articles are generally solicited by the editors, but unsolicited materials will be considered. Review articles must be no longer than 6000 words including title page, abstract, text, tables, figures, figure legends, and references.
- **Editorials:** Opinions of recognized leaders in oncologic specialties. Editorials are generally solicited by the Editor-in-Chief and are related to a manuscript in the same issue. Length should not exceed 2400 words with no more than 20 references.
- **Commentaries:** Presents a point of view of general interest not related to an article in the same issue of *Cancer*.
- **Communications:** Brief notes on selected topics from organizations such as the American Cancer Society, the Commission on Cancer of the American College of Surgeons, and the American Joint Committee on Cancer.
- **In Memoriam:** Highlights the accomplishments of distinguished individuals who are deceased for their contributions to oncology.
- **Correspondence:** Letters to the Editor related to papers previously published in *Cancer*. Letters must be submitted within three months of the online publication date of the article discussed in order to be considered. The authors of the original publication will be given the opportunity to respond in the same issue of *Cancer*. Letters and responses must not exceed 400 words in length, must be limited to three authors and five references, and should not have tables or figures. Financial associations or other potential conflicts of interest must be disclosed.
- Case reports of single cases will not be considered.

Supplements For information on submitting a supplement to *Cancer*, please see our [policy and instructions](#).

Manuscript Style Prepare the manuscript using American spelling and grammar. Use the following sources as guidelines for manuscript preparation and style:

Matters of spelling, capitalization, punctuation, hyphenation, reference format, and general style: AMA Manual of Style, 10th ed.¹ • Citing cancer stages: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed.² or UICC TNM Classification of Malignant Tumors³ • Histologic classification of tumors: World Health Organization International Histological Classification of Tumours⁴ • Drug naming: USP Dictionary of USAN and International Drug Names, 2009⁵ • Chemical terms: Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts⁶ • Terms relating to diseases, operations, and procedures: ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology, 3rd ed.,⁷ Physicians' Current Procedural Terminology: CPT, 2009,⁸ and SNOMED International⁹ • Presenting statistical material: Cancer Treatment Reports¹⁰ • Abbreviating journal titles in references: List of Serials Indexed for Online Users¹¹ • Units of measure: Systéme International (SI) or metric system.

Manuscript Format The following components are required for a complete manuscript: cover letter, title page (including all disclosure and support statements), abstract, text, references, figure legends, publication quality figures, and tables. Include page numbers on the document, beginning with the title page as number 1. Please use standard 10- or 12-point font size. Manuscript should be double spaced.

Title Page The following items are required on the title page: • Manuscript title • Running title: a short version of the title (up to 40 characters including spaces) • Each author's name, academic degrees, and affiliation (all affiliations must be translated into standard English). Up to 20 individual authors may be listed. Group members who do not meet the formal authorship criteria listed in the "Authorship, responsibility, financial disclosure, and copyright transfer" section below but who contributed materially may be recognized in the Acknowledgments section. • Complete mailing address, telephone, facsimile, and e-mail for correspondence and reprints • Total number of each: 1) text pages, including title page, references, and figure legends; 2) tables; and 3) figures • Details of all funding sources for the work in question. All financial and material support for the research and the work, including the source and number of grants for each author, should be listed. Please be sure to indicate whether any grants are from the NIH. If the work had no specific funding, this should be explicitly stated. • All financial disclosures. If there are no financial disclosures from any authors, please state that as well. • Precis for use in the Table of Contents: two concise sentences that state the significant conclusion(s) or message of the manuscript (not required for In Memoriam or Correspondence) • Abstract: Original and Review Articles must contain an abstract of approximately 250 words. Structured abstracts are required for Original Articles and must have four specified subtitles: Background, Methods, Results, and Conclusion(s). Abstracts are not required for In Memoriam, Editorials, Commentaries, Communications, or Correspondence. Abstracts published in *Cancer* are submitted to the International Cancer Research Data Bank (ICRDB), supported by the National Cancer Institute. This facilitates broad circulation of cancer-related abstracts. If the ICRDB edits an abstract significantly, it is indicated by a notation "modified." Authors are hereby made aware of this procedure in advance of submitting a manuscript to *Cancer*. • Keywords: 4 to 10 key words or terms to be used as index terms. Use terms from the medical subject headings list of nlm.nih.gov/mesh.

Informed Consent A statement is required with any report of investigations involving

human subjects confirming that informed consent was obtained from the subject(s) and/or guardian(s). Provide this statement in the cover letter and state clearly in the manuscript that informed consent was obtained.

Photographs With Identifiable Patients In photographs, sonograms, CT scans, etc., the physical identification of a patient should be masked whenever possible. If a patient is identifiable, written permission to use the photograph must be obtained from the patient or guardian and sent to the *Cancer* Editorial Office upon manuscript submission. Clearly state in the manuscript that informed consent has been obtained.

Cell Line Authentication To ensure the highest standards of quality and accuracy, *Cancer* strongly encourages the authentication of cell lines used in the research submitted to the journal. Manuscripts based on research using cell lines must include a statement addressing the following points in the Methods section of the manuscript:

1. Where the cells were obtained from
2. Whether the cell lines have been tested and authenticated
3. The method by which the cells were tested

If cells were obtained directly from a cell bank that performs cell line characterizations and passaged in the user's laboratory for fewer than 6 months after receipt or resuscitation, re-authorization is not required. In these cases, please include the method of characterization used by the cell bank. If the cell lines were obtained from an alternate source, authors must provide authentication of the origin and identity of the cells. This is best achieved by DNA (STR) profiling. The DNA profile should be cross-checked with the DNA profile of the donor tissue (in case of a new cell line) or with the DNA profile of other continuous cell lines.

Clinical Trial Registry *Cancer* requires that all prospective, randomized, controlled trials with patient enrollment starting on or after August 1, 2007, be registered in a public database that meets the requirements of the World Health Organization. Currently, such registries include the following: actr.org.au, clinicaltrials.gov, ISRCTN.org, umin.ac.jp/ctr/index/htm, and trialregister.nl. For more information, please refer to the guidelines at icmje.org/#clin_trials. Upon submission, please provide the registration identification number and the URL for the trial's registry in your cover letter.

Randomized Controlled Trials Reports of Randomized Controlled Trials (RCTs) must state explicitly how the comparison groups were generated, so that readers will be able to assess the method of randomization. In the title, precis, and abstract, specify that the manuscript is a report of an RCT. Prior to submitting an RCT manuscript, authors should refer to the [CONSORT checklist](#). A copy of the 25-item checklist should be uploaded as a supplemental file to the submitted paper.

Observational Studies Observational studies (cohort, case-control, or cross-sectional designs) must be reported according to the STROBE statement. A completed [STROBE checklist](#) should be uploaded as a supplemental file to the submitted paper.

Reports of Diagnostic Tests Authors of reports of diagnostic tests should upload the [STARD](#) flow diagram and checklist as a supplemental file to the submitted paper.

Statistical Analysis The following guidelines should be followed: • Report the sample size *n* for each study and each analysis • Describe the power analysis to justify the sample size if appropriate • Identify all statistical methods and verify the assumptions for all statistical tests • Provide alpha (the probability of a Type I error) for all statistical tests • Specify whether tests are one- or two-sided • Report the descriptive statistics (*n*, mean, median, and standard deviation) for all continuous variables • Report *n* and the sample proportion for binary variables • Adequately explain complex statistical procedures such as multivariate logistic regression and the Cox proportional hazard regression model and verify the assumptions of each such procedure • Report the actual *P*-values and explain what is meant by statistical significance • Discuss and describe adjustments for multiple testing

Classification and Staging AJCC/UICC TNM Classification and Stage groupings are to be used. If another staging system is stated, the AJCC/UICC TNM equivalent must also be given.^{2,3} The stage grouping is a combination of the individual T, N, M classifications (eg, Breast Carcinoma Stage IIA is T2 N0 M0. Please note IIA is the stage. T2 N0M0 is a combination of T, N, M classifications that satisfy the criteria for Stage IIA). Reference to any T, N, M component is a classification and not a stage (eg, the T2 classification); it is not correct to state the classification as a stage (eg, the T2 stage). When a stage or classification is used in the manuscript, a reference citing the staging system must be provided. The first time a stage is used it must be accompanied by the T, N, M and the verbal translation of the numerical identifier (eg, Breast Carcinoma Stage IIA [T2 N0 M0]): tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension [T2], no regional lymph node metastasis [N0], no distant metastasis [M0]).

Drugs and Devices Use generic drug name (or generic name followed by trade name in parentheses). Include manufacturer and their location (city and country) for drugs and devices.

Abbreviations Use only standard abbreviations and spell out all abbreviations at first use in the text followed by the abbreviation in parentheses.¹

References Submit references per the following instructions: • List references double-spaced in a separate reference section immediately following the text. • Verify all references prior to submission. • Use the AMA Manual of Style, 10th ed.¹ for reference format style and List of Serials Indexed for Online Users¹¹ for standard journal abbreviations (examples to follow). • Number references sequentially in the order cited in the text; do not alphabetize. Remove automatic numbering and linked citations; number references manually. • Do not cite personal communications, unpublished observations, and submitted manuscripts. Reference to a paper accepted but not yet published can be listed as “in press.” “In press” references must be updated by the authors as soon as publication data are available. • Provide names of all authors in a reference when there are six or fewer; if there are seven or more authors, list only the first three, followed by “et al.” • Reference types. Following are requirements and examples for common reference types: • *Journal references* include the specified information listed in the following order—authors, article title and subtitle, journal abbreviation, year, volume number in Arabic numerals, and inclusive pages. Example 1: Cohn KH, Ornstein DL, Wang F, et al. The significance of allelic deletions and aneuploidy in colorectal carcinoma: results of

a 5-year follow-up study. *Cancer*. 1997;79:233–244.

- **Book references** include the following: authors, title, edition (if other than the first), volume (if more than one), city, publisher, and year. When referencing a book chapter, the order changes as follows: authors of the chapter, title of the chapter, “In:”, editors/authors of the book, title of the book, edition (if there are more than one), volume (if there are more than one), city, publisher, year, and inclusive pages of the chapter. Example 2: Givan AL. Flow Cytometry: First Principles. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2001. Example 3: Luketich JD, Ginsberg RJ. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Johnson BE, Johnson DH, editors. Lung Cancer. New York: Wiley-Liss, Inc., 1995:161–173.
- **Electronic sources** should include the type of medium (such as “computer program” or “CD-ROM”), the version used, and the supplier. References to online sources should include the type of medium (such as “serial online” or “monograph online”), the date of that specific reference (if applicable), the uniform resource locator (URL), and the date that the source was accessed. For web pages, please include the name of the page referenced. A source accessed online should always be referenced accordingly, even if it is also published in printed form. Example 4: Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Ikeda M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma: a histopathologic and immunochemical analysis of 237 patients. *Cancer* [serial online] 1997;79:3–11. Available from URL: <http://www.onlinelibrary.wiley.com/cancer> [accessed Dec 1, 1998]. Example 5: American Cancer Society. *Cancer* reference information. Available from URL: http://www.cancer.org/docr007/CRI/CRI_0.asp [accessed January 26, 2006]. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation.

Tables • Submit single-spaced on separate pages in the word processing program used. Tables imported into the word-processing program from spreadsheet programs (eg, Microsoft Excel) should be left in table format and not converted to text. Gridlines should be retained.

- Do not embed tables as graphic files. They cannot be edited by the publisher.
- Limit tables to those that adequately and concisely present findings without redundancy.
- Cite all tables in the text. Number tables consecutively, using Arabic numerals, in the order cited in the text. The table number is followed by a brief descriptive title.
- Include table number, “continued,” and table subheadings on each page if a table exceeds one manuscript page.
- Define all abbreviations used in the table in footnotes to the table.
- Tables submitted as appendices or supplemental materials will be eliminated.
- Obtain written permission to reproduce previously published tabular material. Credits for the reproduced work are included as a footnote to the table and must include author(s), title, either publisher and city (and country, if other than US) or periodical name, volume, page, and year. Signed permission forms must be sent to the *Cancer* Editorial Office upon submissions.

Figures and Legends • Submit only publication quality figures in TIFF or EPS file format. JPEG and GIF files are not permitted.

- The following resolutions are required to ensure print quality: 1200 dpi for line art; 300 dpi for halftones/color (CMYK); 600 dpi for combination halftones/color.
- The canvas size of figures should be at least 6.75 inches wide to ensure print quality.
- Call out all figures in the text. Number all figures sequentially with Arabic numerals in the order cited in the text.
- Provide double-spaced legends on a separate page to include the figure number and a brief description of the figure.
- For typeface within figures, use 6-pt to 12-pt Arial or

Helvetica font. • Gray shading in figures may not reproduce well for publication and should be avoided. Do not use overall background shading in figures. Do not use gray-shaded bars in graphs—use bars with solid, open, or hatched fill. Avoid fine lines and very small type and symbols in figures. Lines should be reasonably dark and type and symbols should be easily read if the figure is reduced for publication. • Figures with multiple parts should be labeled and referred to as (a), (b), (c), etc. • Obtain written permission to reproduce previously published figures. Credits for the reproduced work are included in the figure legend and must include author(s), title, either publisher and city (and country, if other than US) or periodical name, volume, page, and year. Signed permission forms must be sent to the *Cancer* Editorial Office upon submission. • Do not embed figures in word processing programs (eg, Microsoft Word). • Mask any patient identification in photographs; otherwise, a signed permission statement is required (please see Permissions section). • Figures submitted as appendices or supplemental materials will be eliminated. • Note: Color figures are published in print and online free of charge.

Permissions Use of previously published or copyrighted material Information reproduced from another source must be properly cited. The corresponding author is responsible for obtaining written permission from the appropriate authors and/or copyright holders to use previously published or copyrighted material. Signed permission statements from the copyright holder for both print and online reproduction must be sent to the *Cancer* Editorial Office upon manuscript submission. Permission statements also must be obtained from at least one author when citing in press articles.

You can obtain permission to reproduce *Cancer* content directly from our website. Just search for the material you wish to reuse on [Wiley Online Library](#). Click on the 'Request Permission' link. • Follow the online instructions and select your requirements from the drop down options to gain a 'quick quote' • Create a RightsLink® account to complete and pay for your transaction (if you do not already have one) • Read and accept our Terms & Conditions and Download your license

Appendices and Supplemental Materials Supplemental materials presented as appendices are not permitted. These materials must either be placed within the manuscript or eliminated. *Cancer* does not review or publish supplemental materials online. If you include additional information, your paper may be delayed pending verification of intent to publish.

AUTHORSHIP

Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based only on substantial contributions to 1) Conception and design, or analysis and interpretation of data; 2) Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) Final approval of the version to be published. All three conditions must be met.¹² Carefully review author status prior to submitting a manuscript. Changes to the author list (deletions and additions) may not be permitted once a manuscript is in review. Each author must read and sign the statements on: 1. Authorship responsibility, criteria, and contributions 2. Financial disclosure 3. Either copyright transfer or US Government

employment.

The corresponding author is responsible for collecting the signatures of all authors. The signed forms must be sent to the *Cancer* Editorial Office immediately following manuscript submission.

Manuscripts drafted or written, in whole or part, by individuals not listed as authors will not be considered for publication unless those contributions are clearly and accurately included in the acknowledgement section of the paper and all sources for funding those activities are disclosed in the manuscript and on the author financial disclosure forms.

Cancer's "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer Agreement" form is available [here](#). Signatures of every author are required. Please include the manuscript number on the form.

Group Authorship The number of authors on a manuscript should not exceed 20. Manuscripts exceeding this limit will be returned without review. However, group authorship may be used in any of the following three formats as appropriate: 1. Authorship may be attributed to an entire group (eg, Pediatric Oncology Group) when all members of the group meet the criteria for authorship previously outlined. In this case, the name of the group is located on the title page in the place of authors; each member of the group is listed in a footnote and his/her authorship acknowledged. Each member of the group must sign the "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer" form. 2. The names of up to 20 authors may be listed on the title page, followed by the name of the group (eg, Jane E. Doe, John L. Smith, Mark F. Jones, and the Pediatric Oncology Group) when the individual authors, as well as all members of the group, meet the criteria for authorship previously outlined. In this case, group members are listed in a footnote and their authorship acknowledged. Each member of the group must sign the "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer" form. 3. When specified authors assume responsibility for an entire group (eg, Jane E. Doe, John L. Smith, Mark F. Jones for the Pediatric Oncology Group), only the specified authors must meet the criteria for authorship previously outlined. All members of the group may be listed in a footnote but are not acknowledged as authors. In this case, the corresponding author must state in the cover letter that she/he has written permission from each group member to list her/his name as a member of the group.

NIH Public Access Mandate For those interested in the Wiley-Blackwell policy on the NIH Public Access Mandate, please [visit our policy statement](#).

Authors' Professional and Ethical Responsibilities Should possible scientific misconduct or dishonesty in research submitted for review be suspected or alleged, *Cancer* reserves the right to forward any submitted manuscript to the sponsoring or funding institution or to other appropriate authorities for investigation. *Cancer* recognizes the responsibility to ensure that the question is appropriately pursued, but does not undertake the actual investigation or make determinations of misconduct. The author will be notified if *Cancer* forwards any manuscript or materials to the sponsoring or funding institution.

Author Resources For additional tools visit [Author Resources](#) - an enhanced suite of online tools for Wiley Online Library journal authors, featuring Article Tracking, E-mail Publication Alerts, and Customized Research Tools.

Forms • [Copyright Transfer Agreement](#) • [Permission Request Form](#)

Site for submissions • [ScholarOne Manuscripts](#)

Help with submissions • E-mail: canceredoff@cancer.org

REVIEW PROCESS

Editorial and Peer Review All submitted manuscripts are reviewed initially by the Editor-in-Chief for quality, novelty, scientific importance, and relevance to the journal's general readership. Manuscripts with insufficient priority for publication or those that are outside the scope of the journal are rejected promptly. Manuscripts judged worthy of further consideration are sent to Section Editors. Manuscripts that pass the initial screening by the Editor-in-Chief and assigned Section Editor are reviewed by experts in the field. The Section Editors select the external peer reviewers and make the final decisions on manuscripts. *Cancer* employs a single-blind review process in which peer reviewer identities are kept confidential, but author identities are made known to reviewers. The existence of a manuscript under review is not revealed to anyone other than the peer reviewers and editorial staff. Peer reviewers are required to maintain confidentiality about the manuscripts they review and must not divulge any information about a specific manuscript or its content to any third party without prior permission from the journal editors. All authors will be sent notification of the receipt of manuscripts and editorial decisions by e-mail. During the review process, designated contact authors can also check the status of the submitted manuscript via ScholarOne Manuscripts at mc.manuscriptcentral.com/cancer.

CrossCheck CrossCheck is a multi-publisher initiative to screen published and submitted content for originality. *Cancer* uses iThenticate software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. To find out more about CrossCheck visit crossref.org/crosscheck.html. Authors are also encouraged to review the Office of Research Integrity's definition of self-plagiarism, which can be found at ori.hhs.gov/plagiarism-13.



Fast-Track Review If circumstances so warrant, a fast-track review of a paper may be requested in the cover letter. At the Editor-in-Chief's discretion, a fast-track review will be undertaken to expedite manuscripts that deserve rapid review and publication. Expedited peer review and publication is rare and is reserved for timely presentation of significant data. If fast-track review is requested in the cover letter, the corresponding author will be informed if expedited review has been granted or not.

Appeal Requests Authors who wish to request reconsideration of a rejected manuscript should contact the Editorial Office at canceredoff@cancer.org. Requests

must include the manuscript ID (CNCR-12-0000) and a detailed description of why the authors believe the paper should be reconsidered. Please be aware that appeal requests will only be permitted for the most deserving manuscripts due to space limitations. Appeal requests will be evaluated by the Editor-in-Chief or a Section Editor to determine if an appeal will be permitted. If the appeal is allowed, instructions will be provided on how to resubmit your paper. Authors should not resubmit their rejected paper without prior approval from the Editors and the Editorial Office. Please note that the Editorial Office will only consider requests sent directly to canceredoff@cancer.org. Requests that are sent elsewhere will not be considered.

Submissions from Editors *Cancer* strives to ensure that any submission from the Editor-in-Chief or a member of the journal's Editorial Board receives an objective and unbiased evaluation. This is achieved by assigning any submitted manuscript from the Editor-in-Chief or an Editorial Board member to an impartial Section Editor who can maintain the integrity of the review process. When appropriate, *Cancer* also utilizes the services of Guest Editors who are members of the Editorial Advisory Board and familiar with the peer review processes and policies of the journal. Submitting authors are automatically blinded to all aspects of the review process by ScholarOne Manuscripts.

PRODUCTION

Proofs to Authors Page proofs for accepted manuscripts are sent via e-mail to the corresponding author from the Publisher, John Wiley & Sons, Inc. The corresponding author must return all proof corrections within 48 hours and limit changes to corrections of typographical errors and errors in the presentation of data. Correspondence regarding proofs should be directed to *Cancer* Production Editor, John Wiley & Sons, Inc., 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774, USA. Telephone: (201) 748-8758; Facsimile: (201) 748-6182/8852; E-mail: cncrprod@wiley.com.

Reprints Authors will receive instructions on how to purchase reprints inside their proof packets. Please note that regardless of the form in which they are received, reprints should not be resold, nor further disseminated in electronic form, nor deployed in part or in whole in any marketing, promotional, or educational contexts without authorization from Wiley. Permission requests should be directed to permissionsus@wiley.com.

Embargo Policy Once submitted, contributions cannot be discussed with the media until one week before the publication date. Accepted articles are embargoed from reporting by all media until 12:01 A.M. (EST) on the date of issue. Authors who discuss their work with the media prior to publication must ensure that the media representatives know the embargo policy and the embargo date. Authors arranging their own publicity on their articles are advised to notify the *Cancer* Editorial Office in advance. *Cancer* does not provide embargo dates to authors arranging their own publicity.

Self-archiving After publication of the final published version, author retains the right to self-archive on the author's personal website or in the author's institution's/employer's institutional repository or archive. This right extends to both intranets and the Internet. Author may not self-archive on 3rd-party repositories.

Author may not update the submitted version or replace it with the published version. The version posted must contain a legend as follows: This is the pre-peer-reviewed version of the following article: FULL CITE, which has been published in final form at [Link to final article].

REFERENCES

1. AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors. 10th ed. New York: Oxford University Press, 2007.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer, 2009.
3. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds. TNM Classification of malignant tumors. 7th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2009.
4. World Health Organization. International histological classification of tumours. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1969–1981; Berlin: Springer-Verlag, 1988–Present.
5. USP Dictionary of USAN and International Drug Names, 2009. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeia, 2009.
6. Chemical Abstracts Services. Naming and indexing of chemical substances for chemical abstracts, 2007. Columbus, OH: Chemical Abstracts Services, 2008.
7. ICD-O-3: International classification of diseases for oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2000.
8. Physicians' current procedural terminology, 4th ed.: CPT, 2009. Chicago: American Medical Association, 2008.
9. Cote RA, Rothwell DJ, Beckett RS, Palotay JL, eds. SNOMED international: the systematized nomenclature of human and veterinary medicine. 4 vols. Northfield, IL: College of American Pathologists, 1993.
10. National Cancer Institute. Cancer treatment reports. Washington, DC: National Cancer Institute, 1985;69:1–3.
11. National Library of Medicine. List of serials indexed for online users. Available from URL: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lisou.html> [accessed March 23, 2010].
12. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Available from: URL: <http://www.icmje.org> [accessed March 23, 2010].

Copyright and Permissions © 2012 American Cancer Society. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form or by any means, except as permitted under section 107 or 108 of the 1976 United States Copyright Act, without either the prior written permission of the publisher, or authorization through the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided that the base fee of \$10.00 per copy is paid directly to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA, ISSN 0008-543X/09/\$10.00.

For authorization for other kinds of copying, contact Permissions Department, John Wiley & Sons, Inc., 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774, USA. Telephone: (201) 748-6011; Facsimile: (201) 748-6008; E-mail: permreq@wiley.com.

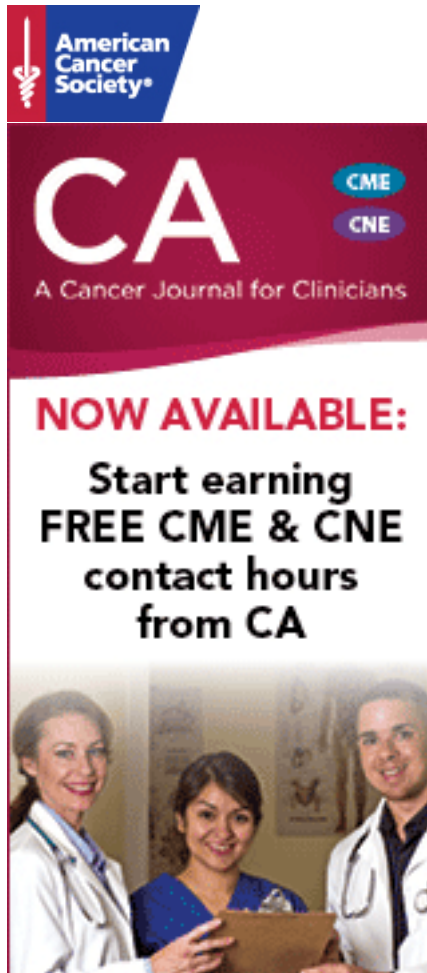
Communications to the Publisher For business inquiries, subscription information, orders, or subscriber changes of address, contact John Wiley & Sons, Inc., 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774, USA; or call (201) 748-6995 (toll-free 1-800-511-3989); Fax: (201) 748-6021; E-mail: subinfo@wiley.com.

SEARCH

Search Scope

All content Publication titles In this journal By Citation By Citation
Search String

- [Advanced >](#)
 - [Saved Searches >](#)
- Published on behalf of the American Cancer Society



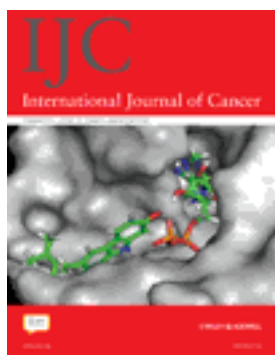
[Wiley Job Network](#)

- [ABOUT US](#) [HELP](#) [CONTACT US](#) [AGENTS](#) [ADVERTISERS](#) [MEDIA](#) [PRIVACY](#) [COOKIES](#) [TERMS & CONDITIONS](#) [SITE MAP](#)
- Copyright © 1999–2012 John Wiley & Sons, Inc. All Rights Reserved.



International Journal of Cancer

Copyright © 2012 UICC



Editor-in-Chief: Professor Peter Lichter, DKFZ, Germany

Impact Factor: 5.444

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2011: 27/196 (Oncology)

Online ISSN: 1097-0215

Author Guidelines

QUICK LINKS

[Online submission](#) [req] [Author agreement form](#) [upon acceptance] [Cell line confirmation form](#) [EndNote reference style file](#) [Open access order form](#) [NIH Public Access policy](#) [Author services](#)

Author Guidelines

NEW UPDATE: JANUARY 2012

Starting in February 2012, *IJC* ask authors to ensure that their manuscripts meet the journal's formal requirements as concerns presentation, formatting and other accompanying documentation upon submission. In the event that papers do not fulfill these formal requirements, the editorial staff will “unsubmit” the manuscript. Authors will be asked to either upload files as needed or correct/revise the paper accordingly. Peer-review will not commence until the requirements have been met.

This applies in particular to:

- Abstract (should not be divided into paragraphs, i.e., structured; Sect. 4.1)
- A brief description of the novelty and impact of your paper, both on the ScholarOne submission page and on the title page of your paper (Sect. 4.1)
- Word count for body of text, i.e., Introduction through Conclusion (Sects. 4.1.1-4.1.4)
- Figure and table count (Sects. 4.1.1-4.1.4)
- Reference count (Sects. 4.1.1-4.1.4)
- Reference format. An updated EndNote Style sheet is available via our homepage. Reference Manager users are welcome to inquire at the editorial office concerning available tools for formatting references (Sect. 4.2)
- Microarray data access information (Sect. 4.6.2) 8. Cell line authentication documents (Sect. 4.6.3)

1. CONTACT DETAILS

1.1 Editorial Office

We invite inquiries to the Editorial Office at any time during the editorial process. For all matters concerning pre-submission, editorial policies and procedures, and general production matters, please contact the Heidelberg editorial office:

International Journal of Cancer Deutsches Krebsforschungszentrum Im Neuenheimer Feld 242, F820 69120 Heidelberg, Germany Telephone: 49-6221-42-4800 Fax: 49-6221-42-4809 E-mail: intjcanc@dkfz.de Web: www.intjcancer.org

1.2 The Publisher

Specific questions regarding your proofs and copy editing of your manuscript can be handled by the publisher, Wiley–Blackwell. You can reach the publisher's production department at ijcprod@wiley.com

2. AIMS & SCOPE

The *International Journal of Cancer* (official journal of the **Union for International Cancer Control—UICC**) appears 24 times per year. *International Journal of Cancer* invites submission of manuscripts under a broad scope of topics relevant to experimental and clinical cancer research and publishes original Research Articles, Mini-Reviews, Short Reports, and Letters to the Editor. The Research Article categories within the journal are: Carcinogenesis; Cancer Cell Biology; Cancer Genetics; Infectious Causes of Cancer; Tumor Immunology; Early Detection and Diagnosis; Epidemiology; and Cancer Therapy. Several times per year the journal

also publishes special sections consisting of invited articles on a timely topic in cancer research.

International Journal of Cancer (IJC) is available online at <http://www.intjcancer.org>

3. MANUSCRIPT CATEGORIES

3.1 Research Articles

Full research papers should be as concise as possible, without sacrificing documentation of results. For studies on humans, a clear statement must be provided concerning informed consent, and that the study was conducted after Human Experimentation Review by the relevant committee. Research articles should fit within the categories outlined below and meet the editorial standards stated.

3.1.1 Carcinogenesis. Carcinogenesis includes studies on physical and chemical carcinogens, metabolism, repair of carcinogen-modified DNA, molecular dosimetry, and the formation, identification and quantification of carcinogens from exogenous and endogenous sources. Reports on mechanistic investigations are particularly welcome and can include both animal and human studies. The cancer-preventive potential of chemical, physical, or biological reagents also fits into this section.

3.1.2 Cancer Cell Biology. Analytical and functional data on tumor cell characterization (*in vitro* and *in vivo*) and on tumor-stroma interactions are very welcome. Immunohistochemical studies on tumor specimens should comprise reliable characterization of the immune reaction with proof of antibody specificity and selectivity. These data should be seconded by RNA expression and/or functional studies demonstrating the reliability and relevance of the histochemical findings. Confirmatory findings on additional tumor types, stages, or sites without new functional, diagnostic, or therapeutic implications are not within the scope of the journal.

3.1.3 Cancer Genetics. Genetic studies leading to the identification of factors and biochemical pathways relevant for the pathomechanism of tumors are particularly welcome. For studies concerning polymorphisms and cancer risk, a clear explanation of the biological hypothesis underlying the investigation, including possible biochemical pathways and functional relevance of genetic polymorphisms should be given. In cases of newly identified alleles, the potential functional relevance must be stated. Studies about new diagnostic tools are also within the scope if they hold promise of broad application. Regarding comprehensive data sets of genetic profiling (microarray) studies, raw data must be in a publicly available database that requires MIAME format (for example, "GEO" or "Array Express") upon submission of a paper. Should expert reviewers of the *IJC* request access to these primary data, authors need to provide the confidential password that is supplied by the database provider.

3.1.4 Infectious Causes of Cancer. Contributions to this section should cover novel observations on the role of viral, bacterial, or parasitic infections in human cancers. Mechanistic aspects concerning direct or indirect modes of infectious carcinogens will be of particular interest. Functions of viral oncogenes as well as the discovery of

new viruses or other infectious pathogens with growth-stimulating properties for infected cells or tissues will be considered. Indirect modes of carcinogenesis by infections are clearly of interest for the journal. Seroepidemiological and immunological studies related to infectious carcinogens will be considered if they present new data or demonstrate novel links between tumors and infections. The development of vaccines directed against tumor-linked infectious agents and their application is also of substantial interest. We also consider submissions on oncolysis by infectious agents.

3.1.5 Tumor Immunology. This section covers novel findings on the immunological relationship between tumor and host, including all aspects of cellular and humoral immunity directed at tumor and associated stromal cells. Experimental and clinical studies based on *in vivo*, *ex vivo* and *in vitro* analysis will be considered. Particularly welcome are studies on new and improved preventive and therapeutic approaches exploiting innate and adaptive immune effects or mechanisms, such as vaccines. The potential relevance of newly identified tumor cell-associated T cell epitopes should be validated by functional *in vivo* studies.

3.1.6 Early Detection and Diagnosis. This section covers the area of predictive and diagnostic markers from molecular biology studies. We invite papers that explore the development and application of nucleic acid-based, protein-based, serological, and other approaches that identify biomarkers linked to cancer as well as the results of current investigations using other novel molecular probes as diagnostic and prognostic indicators for cancer detection and therapy.

3.1.7 Epidemiology. Studies in human populations providing evidence that i) agents/exposures/host-factors pose a carcinogenic risk or are protective; ii) attempt to establish their causal role; iii) identify (sub-) populations at greatest risk; and iv) host–environment interactions are welcome. These include molecular cancer epidemiology approaches, in which advanced laboratory methods are integrated. Randomized trials, case–control studies, cohort studies, studies of screening and diagnostic tests and intervention studies will be considered. Each manuscript should clearly state an objective or hypothesis, the design and methods (including the source of patients or participants with inclusion/exclusion criteria).

3.1.8 Cancer Therapy. Reports on new advances in cancer therapy in humans are welcome, especially the results of well-designed randomized trials involving novel therapy strategies or those implicating molecular response indicators to classic therapeutics. If the authors are describing the results of a randomized controlled trial, we recommend use of the style guidelines in describing the study population (see *JAMA* 1996;**276**:637–639). If the authors are describing the results of observational studies of therapy, the standards applicable in observational studies in epidemiology should be followed (see above). *IJC* does not publish case reports.

3.2 Mini-Reviews

Though Mini-Reviews are primarily commissioned by the Editors, pre-submission proposals will be considered. The Editors will then indicate whether the review is of potential interest for the journal.

3.3 Letters to the Editor

Comments on published papers and controversial issues, also including negative data that are of general interest or that contradict commonly accepted concepts or hypotheses, will be considered for publication as Letters to the Editor. In the former case, the Editors may invite letters containing pertinent and interesting observations concerning cancer research in general, reports on new observations or pilot studies that do not justify a full research article, or comments on published papers will be considered for publication. In the latter case, the Editors may invite the authors of the paper being questioned to respond. Both Letters may then be published, if found to be of interest to the Editors.

3.4 Short Reports

Manuscripts containing pertinent and interesting observations concerning cancer research in general and reports on new observations or studies that do not warrant publication as a full research article will be considered for the Short Report section. These articles will undergo full peer review.

3.5 Special Section Papers

Special Section Papers are commissioned by the Editors. Authors will be given individual guidance in preparing their manuscripts.

4. MANUSCRIPT PREPARATION

4.1 Manuscript text

All manuscripts should be written in English (either British or American spelling) and include a title page (with short title, corresponding author contact information—address, fax, and email—, three to five key words, abbreviations used, and the appropriate article category). Research Articles and Short Reports should also include a brief description (max 75 words) of the novelty and impact of the work on the title page of the paper. All manuscripts except Letters should provide a non-structured summary/abstract (maximum 250 words).

Please note that we cannot process your paper if it does not meet all our formal requirements. In such cases, the editorial staff will “unsubmit” the manuscript before it is processed any further to provide authors with the opportunity to either upload files as needed or correct/revise the paper accordingly.

4.1.1 Research Articles. Research Articles should be divided into the following sections:

- Title page
- Abstract
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion

- Acknowledgments
- References
- Tables
- Figure legends

Research Articles should not exceed 5,000 words in length (excluding references) and should be limited to a maximum of 6 tables/figures and 50 references. Please note, page charges are applied to articles which exceed 8 typeset pages (see 8.1).

4.1.2 Mini Reviews. Mini Reviews should not exceed 4,000 words in length (excluding references) and should be limited to a maximum of 6 tables/figures. There is no limit on the number of references.

4.1.3 Letters to the Editor. Letters should begin with a title page (with the heading Letter to the Editor and corresponding author contact information—address, fax, and email). Length should not exceed 1,000 words plus one figure/table and 10 references.

4.1.4 Short Reports. Short Reports should begin with a title page (with the heading Short Report and corresponding author contact information—address, fax, and email). Generally, these articles should contain the same sections as Research Articles. Short reports should not exceed 2,500 words in length (excluding references) and should be limited to a maximum of 3 tables/figures and 25 references.

4.1.5 Special Section Papers. These papers are commissioned by the Editors. Authors of Special Section Papers will be given individual guidance in preparing their manuscripts.

4.2 References

References are listed in a separate reference section immediately following the text. All references must be verified by the corresponding author who submits the manuscript to *IJC*. Follow the style of the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”¹ for reference format and Index Medicus² for standard journal abbreviations (please see examples below). Number references sequentially in the order cited in the text; do not alphabetize. A reference cited only in a table or figure is numbered in the sequence established by the first mention in the text of the table or figure containing the reference.

Reference to a personal communication or to a manuscript categorized as in preparation or submitted for publication is discouraged. However, if such a reference is essential and refers to a written communication, the source is cited parenthetically in the text (not in the reference section) with the comment “unpublished data” or “personal communication”. Written permission from the source that is cited must be sent to the Editorial Office. Reference to a paper accepted but not yet published is listed in the reference section as “in press”. “In press” references must be updated by the authors as soon as publication data are available.

For review, please provide names of all authors in a reference when there are 12 or fewer; if there are 13 or more authors, you may list the first 12, followed by “*et al.*”. At

proof stage, however, this will be reduced to 3 names to accommodate our print publication layout.

Journal references shall include the specified information listed in the following order: authors, article title and subtitle, journal abbreviation, year, volume number in Arabic numerals, and inclusive pages:

1. Edmonds MD, Hurst DR, Vaidya KS, Stafford LJ, Chen D, Welch DR. Breast cancer metastasis suppressor 1 coordinately regulates metastasis-associated microRNA expression. *Int J Cancer* 2009;**125**:1778–85.

Book references are listed as follows: authors, title, edition (if other than the first), volume (if more than one), city, publisher, year, pages:

2. Sobin LH, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumors*, 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997. 227p

When referencing a book chapter, the order changes as follows: authors of the chapter, title of the chapter, "In:" editors/authors of the book, title of the book, edition (if there are more than one), volume (if there are more than one), city, publisher, year, and inclusive pages of the chapter:

3. Luketich JD, Ginsberg RJ. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Johnson BE, Johnson DH. *Lung cancer*. New York: Wiley-Liss, Inc., 1995:161–73.

4.3 Figures

Authors should upload high-quality graphic data for figures. For use in the peer review process, the Editorial office accepts ppt, gif, tif, jpg, and eps files. Figures may be submitted in these formats. However, the preferred format is tif or eps, which would be required when the paper is accepted. For accepted papers, figures can also be supplied in ppt format if they have passed the **Rapid Inspector™** test. For line drawings in print and for supplementary material, pdf format is also acceptable.

Figures should be numbered using Arabic numerals. All figures should be cited in the text. Each figure requires a separate legend.

All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to authors. Authors are requested to pay the cost of reproducing color figures in print (see 8.2).

4.4 Tables

Tables can be included in the main document or submitted as separate files. They are numbered using Arabic numerals. Submit tables preferably in doc or rtf format, exceptionally as xls, tif or eps. All tables should be cited in the text. Each table requires a separate legend.

4.5 Additional supporting information for online publication

Material that is not suitable for print publication such as very long tables, database

information, movies, etc., can be published online as additional supporting information. The final decision to do so, however, lies with the Editors. Please submit camera-ready files for this material as it will not be edited or altered in any way by the publisher.

4.6 Special requirements

4.6.1 Sponsorship and funding/financial disclosure. The Acknowledgments section is an appropriate place to recognize coworkers, indicate funding sources, and disclose information about affiliations and potential conflicts of interest (for example, commercial affiliations, patent-licensing arrangements). *IJC* subscribes to the guidelines published by Davidoff *et al.* in the *New England Journal of Medicine*³ and to the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”². Authors must state all their sources of funding and any other financial and personal relationships that might bias their work. If the research reported in the manuscript has received partial or complete funding from commercial sponsors, the authors must also include a statement to that effect. The Editors reserve the right not to consider a manuscript if a sponsor has asserted control over the authors' right to publish their research results. Therefore, if the authors have a potential financial or personal conflict of interest, they must submit the [Conflicts of Interest form](#).

4.6.2 Gene names and genetic profiling data. Please mark all gene names in italics. However, only the gene names should be written in italics, to distinguish them from gene products, gene segments, clusters, families, complexes, or groups. Authors should only use the official gene name as assigned by the respective gene nomenclature committee.

Regarding comprehensive data sets of genetic profiling (microarray) studies, raw data must be in a publicly available database that requires MIAME format (for example, “GEO” or “Array Express”) upon submission of a paper. Should expert reviewers of *IJC* request access to these primary data, authors need to provide the confidential password that is supplied by the database provider.

4.6.3 Authentication of cell lines. As a consequence of the increasing use of cross-contaminated cell lines, the Editors of *IJC* have taken measures to ensure that papers accepted for publication are not based on misidentified cells. Therefore, studies dealing with **established human (tumor) cell lines** must provide authentication of the origin and identity of the cells. This is best achieved by DNA (STR) profiling (see below). Authentication is required for all established human tumor cell lines that were acquired more than 4 years before the date of submission of the manuscript, including those provided from other laboratories or that were generated in the course of the present or a previous own study.

For authentication, authors should first check the [list](#) of confirmed misidentified and cross-contaminated cell lines to see whether the cell line they used is already known to be misidentified. Authors can either perform the profiling in their own laboratory (e.g., using a commercially available kit) or use the service provided by an approved laboratory or cell bank ([click here for a list of optional service providers](#)). The DNA profile then needs to be cross-checked with the DNA profile of the donor tissue (in case of a new cell line) or with the DNA profile of other continuous cell lines such

as provided by the data bank available through www.dsmz.de/fp/cgi-bin/str.html (personal registration required). We ask authors to sign and upload the **form** we have provided as confirmation that profiles for human cell lines used in the study have been compared with this list.

The following cell lines are presently exempt from this rule:

- Cell lines acquired within the last 4 years from a commercial source that guarantees cell line authenticity through in-house quality control measures. It is sufficient to provide their certificate/documentation, including the purchase order or invoice (N.B.: A published paper does not constitute sufficient documentation).
- Short-term cultures of human tumors
- Murine/rat/rodent cell lines (as a catalog of DNA profiles is not yet available)
- Tumor cell lines established in the course of the study that is being submitted. However, we strongly advise authors to establish a profile for these cell lines because, as outlined above their cell lines because as soon as the line has been in use for more than 4 years, authentication will be required again.

4.6.4 Medical writing assistance policy *IJC* subscribes to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals issued by the International Committee of Medical Journal Editors². Accordingly and as outlined therein, “authors should identify individuals who have provided writing or other assistance and disclose the funding source for that assistance” in the Acknowledgments section of the manuscript. We do not accept mini reviews or editorials for which writing assistance was procured.

4.6.5 Policy on Managing Potential Scientific Misconduct Reported to the *International Journal of Cancer* Scientific misconduct is a serious allegation and poses a great challenge to the scientific community. Inherent to the problem is also the danger of prejudging involved parties. In response to the increase in reports of scientific misconduct to editors and publishers and being publicized via the internet, *IJC* has established a policy concerning the disclosure of any such allegations reported to our journal so as to promote best practice in dealing with them objectively. *IJC* endorses the ICMJE2 requirements and handles each case by following the COPE guidelines. However, for reasons of fairness and transparency and in reciprocal good faith concerning confidentiality and accountability, anyone who will report potential misconduct to us must state their name and affiliation and disclose the basis for the allegation. Any further information that can be provided would be helpful in investigating such allegations..

5. ONLINE SUBMISSION

5.1 Original submissions

We remind you that in submitting to *IJC* you agree that your work is original in presentation and content and that the work has neither been published elsewhere — including being posted on any site on the Internet — nor is simultaneously under submission as a complete paper with another journal.

Please submit all new manuscripts online. Individual files should be uploaded for the text (doc or rtf format), tables (doc or rtf for text or tif or eps for graphics) and figures (tif or eps). You do not need to mail any hard copies. Launch your web browser and go to <http://mc.manuscriptcentral.com/ijc-wiley>. Check for an existing account. If you are submitting for the first time, create a new account. Follow the step-by-step instructions for submission. Please note that the paper should be submitted by or on behalf of the corresponding author so that he/she receives all correspondence via ScholarOne Manuscripts.

At the end of a successful submission, a confirmation screen with a manuscript number will appear and you will receive an e-mail confirming that the manuscript has been received by the journal. If this does not happen, please check your submission and/or contact technical support at via “Get Help Now”.

5.1.1 Cover letter. Please introduce your work in a cover letter in which you address the following questions:

- What is the aim of the study?
- What are the significant and novel findings?
- How do these findings relate to the present state of the field?

5.1.2 Authorship and conflict of interest disclosure. Upon submission, the journal requires that the Corresponding Author ensures and takes responsibility that all co-authors agree to the submission to *IJC* and agree with the content and presentation of the paper. The Corresponding Author must also indicate at that time whether any author has a potential conflict of interest as per our instructions. Space is provided for this on the ScholarOne Manuscripts submission page. Please note that upon acceptance, we require pen-and-paper signatures from all authors on our [Author Agreement Form](#).

5.1.3 Electronic Copyright Transfer Agreement (eCTA). Upon manuscript acceptance, the Corresponding Author must complete the electronic Copyright Transfer Agreement (eCTA) form. Please see Section 7.1 for further details.

For NIH employees only: Wiley–Blackwell will accept the NIH Publishing Agreement ([click here](#) for further information). For NIH grantees: please take note of the information in the check box on the eCTA regarding deposition in PubMed Central.

5.1.4 Letter of permission. Permission is required from the appropriate investigators when “personal communication” or “unpublished data” is cited in the manuscript, or from another publisher if previously published material has been used in the manuscript.

5.1.5 Downloading forms. All the required forms are available on our homepage www.intjcancer.org under “For authors”.

5.2 Submission of revised manuscripts

If you have been invited to submit a revised manuscript, please submit it online via

your author center. Instructions can be found there. Enter your point-by-point responses to the associate editor and reviewers separately at the “View and Respond” button. Upload only one copy of the paper in which all changes have been underlined or marked.

Please note that papers that have received a decision of “resubmit” should be resubmitted as a NEW manuscript. A point-by-point response can be included in the cover letter or uploaded as “supplementary material” for the paper. Please cite the number of the original paper in your cover letter.

6. EDITORIAL PROCESS

6.1 Summary

Submissions meeting our formal requirements are all assessed initially by the Editors. A selection of papers is then sent for external review to experts in the field. When a decision is reached, a decision letter is sent to the authors by email and the decision is posted on *IJC*’s ScholarOne Manuscripts website (<http://mc.manuscriptcentral.com/ijc-wiley>), where the comments of the referees can also be viewed. Decision letters for papers not sent for review are also sent by email and the decision also posted. To aid in manuscript peer review, we invite authors to suggest potential reviewers for their paper (including address and email) as part of the online submission procedure. The authors also have the option of naming non-preferred reviewers. Receipt of a manuscript is acknowledged by email.

6.2 Rejected papers

Papers may be rejected either based on the opinions of the Editors or based on the comments of external reviewers. Papers not reaching a high enough level of priority or not fitting within the scope of the Journal will be returned to authors without detailed comments. In some cases, the authors of a paper rejected by *IJC* may be offered the option of having the paper, along with any related peer reviews, automatically transferred for consideration to the Editor of *Cancer Medicine* (www.cancermedicinejournal.com).

6.3 Revisions requested

If the Editors and the reviewers respond positively to a paper and are interested in considering it further after additional work is included, authors will be invited to resubmit the manuscript to *IJC*. A decision letter will be sent by email containing the comments of the referees and/or Editors. We ask that revisions are made within 3 months. Any questions concerning the requested changes/additional work should be addressed to the Editors by fax or email before submission of the revised paper. Revised manuscripts may be returned to the original reviewers for reassessment. Therefore, the review process of the revised manuscript may take over a month in some cases. The Editors maintain the option to reject a paper in a second or third round of revision if the specific concerns have not been met or if the paper still does not meet a high enough level of priority. Please always include the manuscript number in any correspondence and on any documents.

7. ADDITIONAL INFORMATION ON ACCEPTANCE

7.1 Copyright

To enable the publisher to disseminate authors' work to the fullest extent, authors must sign a Copyright Transfer Agreement (CTA), transferring copyright in the article to the UICC. If your manuscript is accepted, the Corresponding Author will receive an e-mail with a link to an electronic CTA form. The eCTA will enable the Corresponding Author to transfer copyright electronically within ScholarOne Manuscripts on behalf of all collaborators.

The copyright terms and conditions can be previewed [here](#).

For NIH employees only: Wiley-Blackwell will accept the NIH Publishing Agreement (for further information, see www.wiley.com/go/nihmandate). For NIH grantees: please take note of the information in the check box on the eCTA regarding deposition in PubMed Central.

7.2 Author Agreement Form

Upon acceptance, we require pen-and-paper signatures from all authors on our [Author Agreement Form](#). Each author who has checked the box on the Author Agreement Form indicating that he/she has a conflict of interest must also submit the Conflict of Interest form (p. 2 of the Author Agreement Form). These authors must provide a statement concerning any commercial sponsorship, commercial affiliations, stock/equity interests, or patent licenses of potential financial disclosure with the work presented in the submitted paper. The paper cannot be sent to the publisher until these forms are complete. Please also note that this disclosure must be indicated in the acknowledgments section or as a footnote in the final version of the paper.

7.3 Accepted Articles

Further to acceptance in *IJC*, manuscripts are immediately made publicly available online. Accepted Articles have been peer-reviewed and accepted for formal publication, but have not been subject to copyediting, composition or proof correction. The service provides for the earliest possible dissemination of research data following article acceptance. Accepted Articles appear in pdf format only and are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked. The DOI remains unique to a given article in perpetuity and can continue to be used to cite and access the article further to print publication. More information about DOIs can be found online at www.doi.org/faq.html.

Neither the UICC nor Wiley-Blackwell can be held responsible for errors or consequences arising from the use of information contained in Accepted Articles; nor do the views and opinions expressed necessarily reflect those of the UICC or Wiley-Blackwell.

7.4 Proofs

Page proofs will be sent electronically to the Corresponding Author and should be returned to the Production Editor (ijcprod@wiley.com) immediately. Significant

textual alterations are unacceptable at proof stage without the written approval of the Editor-in-Chief, and they are likely to result in the delay of publication.

7.5 Early View

IJC is covered by the Publisher's Early View service, which allows for incremental online article publication in advance of print publication. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made subsequent to Early View publication. Early View articles can be cited and tracked by DOI.

7.6 OnlineOpen

OnlineOpen is available to authors of articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley InterScience, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, [click here](#)

Authors wishing to make their articles OnlineOpen will be required to complete the [online form](#).

Prior to acceptance, there is no requirement to inform the Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the Journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

7.8 Offprints

Corresponding Authors will automatically receive a free PDF offprint by e-mail. Additional offprints can be ordered on the offprint order form, which accompanies the proofs.

7.9 Note to NIH grantees

Pursuant to NIH mandate, Wiley–Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMedCentral upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, [click here](#)

8. AUTHOR CHARGES

8.1 Page charges

There is no fee for the first 8 pages of an article. A fee of **US\$150.00** for each page beyond the first 8 will be charged. (To calculate the number of printed pages your manuscript will become, count the number of text pages, allowing a page for each

table and figure, and divide the total by 3. This gives a rough estimate.)

8.2 Color charges

Please be aware that the cost of color printing will be incurred by the author. The color fee is **US\$500** per page.

9. INFORMATION FOR PEER-REVIEWERS

IJC invites reviewers according to their expertise and experience in the field. Furthermore, they are asked to review within 10 days using our online system. Exceptionally, a pdf file for the paper can be provided and our scoresheet sent by email. It is helpful if a reviewer who is unable to review can suggest alternate, qualified reviewers.

As per the guidelines issued by the World Association of Medical Editors (also for further information, refer to www.WAME.org): "Reviews will be expected to be professional, honest, courteous, prompt, and constructive. The desired major elements of a high-quality review should be as follows:

- The reviewer should have identified and commented on major strengths and weaknesses of study design and methodology.
- The reviewer should comment accurately and constructively upon the quality of the author's interpretation of the data, including acknowledgment of its limitations.
- The reviewer should comment on major strengths and weaknesses of the manuscript as a written communication, independent of the design, methodology, results, and interpretation of the study.
- The reviewer should comment on any ethical concerns raised by the study, or any possible evidence of low standards of scientific conduct.
- The reviewer should provide the author with useful suggestions for improvement of the manuscript.
- The reviewer's comments to the author should be constructive and professional.
- The review should provide the editor the proper context and perspective to make a decision on acceptance (and/or revision) of the manuscript."

Recommendations about publication are appreciated and are welcomed in the comments to the Editors. However, we kindly ask that reviewers not make such recommendations in their comments to the authors. Indeed, it is our policy to edit such comments out of any communications to authors.

This journal may refer good quality papers that we are unable to accept to the open access journal *Cancer Medicine* (www.cancermedicinejournal.com). If the authors choose to pursue this option, their submission along with the peer reviewer reports will be transferred to the Cancer Medicine editor in order to provide the author with a

rapid publication decision. Reviewers will be asked at the time of reviewing whether they agree to forward their review. Reviewers will not be contacted about their reviews by the *Cancer Medicine* editorial office, nor will they be asked to reevaluate a revised version of the manuscript for *Cancer Medicine*. A primary objective for this collaboration is to lessen the burden on the already over-stretched community of peer reviewers. If you have questions about this, please contact the journal's Editorial Office.

As regards peer review and reviewing, the journal also subscribes to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (www.icmje.org), which specifically state that “All participants in the peer-review and publication process must disclose all relationships that could be viewed as potential conflicts of interest”. Therefore, we also kindly ask reviewers to inform us if they have a potential conflict of interest in reviewing a certain paper. Please also refer to the aforementioned guidelines in full for further information.

We ask reviewers to send us three keywords that describe their area of speciality and to thus help us to further develop our reviewer database.

At regular intervals *IJC* publishes a list of those individuals who reviewed for us during a certain time period. Upon request, we are also willing to provide our reviewers with a letter of reference to that effect.

Footnotes

1Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Nicholls MG, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, Nylenna M, Overbeke AJ, Sox HC, Van Der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med* 2001;**345**:825–6.

2International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997;**126**:36–47. Update 2010 available at www.icmje.org

3National Library of Medicine. List of journals indexed in index medicus. Washington, DC: US Government Printing Office [published annually].

SEARCH

Search Scope

All content Publication titles In this journal By Citation By Citation

Search String

Advanced >

Saved Searches >

Published on behalf of the Union for International Cancer Control (UICC)

Wiley Job Network

[ABOUT](#) [USHELP](#)[CONTACT](#) [USAGENTS](#)[ADVERTISERS](#)[MEDIA](#)[PRIVACY](#)[COOKIE](#)[TERMS](#) &
[CONDITIONS](#)[SITE MAP](#)

Copyright © 1999–2012 John Wiley & Sons, Inc. All Rights Reserved.