Universidade de São Paulo

2020

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÂNICAS DE
VISCOSIDADE E ELASTICIDADE NO TECIDO AFETADO POR
LINFEDEMA DECORRENTE DO TRATAMENTO DO CÂNCER
DE MAMA**

PPGRDF
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
REABILITAÇÃO E DESEMPENHO FUNCIONAL
FMRP-USP

Carla Silva Perez

**Orientadora: Profa. Dra. Elaine
Caldeira de Oliveira Guirro**

Doutorado

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

CARLA SILVA PEREZ

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÂNICAS DE
VISCOSIDADE E ELASTICIDADE NO TECIDO AFETADO POR
LINFEDEMA DECORRENTE DO TRATAMENTO DO CÂNCER
DE MAMA**

Ribeirão Preto

2020

CARLA SILVA PEREZ

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÂNICAS DE
VISCOSIDADE E ELASTICIDADE NO TECIDO AFETADO POR
LINFEDEMA DECORRENTE DO TRATAMENTO DO CÂNCER
DE MAMA**

Tese de doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutora em
Ciências.

Área de concentração: Fisioterapia

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Caldeira
de Oliveira Guirro.

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade
que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP
(BDTD)

**Ribeirão Preto
2020**

<p>PEREZ, C.S.</p>	<p>AValiação das características biomecânicas de viscosidade e elasticidade no tecido afetado por linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama</p>		<p>DOUTORADO FMRP – USP 2020</p>
-------------------------------	---	--	---

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo da Publicação

Preparada pela Biblioteca do Serviço de Biblioteca e Documentação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Perez, Carla Silva

Avaliação das características biomecânicas de viscosidade e elasticidade no tecido afetado por linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama / Carla Silva Perez; orientadora Elaine Caldeira de Oliveira Guirro - Ribeirão Preto, 2020.

142 p.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

1. Câncer de Mama 2. Linfedema 3. Linfedema relacionado ao câncer de mama 4. Ultrassom 5. Ultrassonografia 6. Elastografia

I. Avaliação das características biomecânicas de viscosidade e elasticidade no tecido afetado por linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Perez, Carla Silva

Título: AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÂNICAS DE VISCOSIDADE E ELASTICIDADE NO TECIDO AFETADO POR LINFEDEMA DECORRENTE DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora.

Aprovado em: 17/07/2020

Banca Examinadora

Profa. Dra.: Elaine Cladeira de Oliveira Guirro Instituição: FMRP-USP

Julgamento: Não votante Assinatura: _____

Profa. Dr.: Marcello Henrique Nogueira Barbosa _ Instituição: FMRP-USP

Julgamento: Aprovada Assinatura: _____

Profa. Dr.: Raul Oliveira Instituição: ULisboa - Externo

Julgamento: Aprovada Assinatura: _____

Profa. Dr.: Théo Zeferino Pavan Instituição: FFCLRP-USP

Julgamento: Aprovada Assinatura: _____

Dedicatória

*Dedico esse trabalho aos meus pais **Marcelo e Marta** e minha irmã **Bruna**, por serem meus maiores incentivadores pela busca constante de conhecimento e estarem sempre presente em todos os momentos.*

*Ao **Thales** por ser meu porto seguro, e me apoiar incondicionalmente em toda minha vida profissional*

Agradecimentos

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço com toda admiração, que venho nutrindo desde a minha graduação, a Profa. Dra. Elaine Caldeira de Oliveira Guirro, que acreditou e vem incentivando e apoiando meu caminho desde o mestrado. Uma mulher com grandiosidade de conhecimento, carismática, com muitas lições acadêmicas, profissionais e pessoais. Obrigada por toda essa caminhada de oportunidades e aprendizagem. Os seus ensinamentos foram muito além do curricular. Meu eterno agradecimento a senhora.

AGRADECIMENTO

Deus, maior fonte de força espiritual, por trilhar meus caminhos, entregar meu destino nas mãos de pessoas tão especiais e por me conduzir nessa caminhada com discernimento e força.

*Aos meus pais **Marcelo Berti Perez** e **Marta Silva Perez**, por me apoiarem e acreditarem em mim. Minha base e exemplos de sabedoria e honestidade. Obrigada por todo carinho, amor e por muitas vezes olharem os meus sonhos como se fossem os seus.*

*À minha irmã **Bruna Silva Perez**, agradeço a paciência e sua companhia em toda esta fase.*

*Aos meus avós **Maria Azevedo** e **Sebastião Silva**, sempre cheios de amor, com toda sua simplicidade me apoiarem e torcerem pelas minhas conquistas.*

*Ao **Thales A. F. Oliveira**, que sempre se fez presente por onde fosse minha caminhada. Obrigada por todo carinho, paciência, apoio e por me incentivar a ser eu mesma sempre. Agradeço por hoje fazer parte da minha vida de maneira tão especial.*

*As amigas-irmãs, **Andréia Albertini**, **Tabata Garcia**, **Jaqueline Correa** e **Paula Onofre**. A vida me trouxe amigos os quais fiz muitas vezes de família. Obrigada por compartilharem comigo os momentos de alegrias e dificuldades, por serem muitas vezes o fôlego que me faltava.*

*Ao **Prof. Dr. Antônio Adilton Carneiro**, pela participação na coorientação deste projeto, por todo apoio e dedicação ao nosso trabalho, principalmente em me ensinar com tanta paciência.*

*À minha amiga e parceira de trabalho **Thais Montezuma**, pela ajuda e companheirismo em toda minha formação acadêmica. À **Carolina Mestriner**, por todo empenho e dedicação fornecido a este projeto. À **Victória Nardo** pelo auxílio nas coletas e dedicação na sua iniciação científica.*

*Aos alunos **Felipe Grillo** e **Letícia Ribeiro**, do Grupo de Inovação em Instrumentação Médica e Ultrassom (GIIMUS,) pela criação e elaboração do phantom e pelos ensinamentos passados a mim da sua área.*

*A todos os amigos que passaram pelo Laboratório de Avaliação e Intervenção Dermatofuncional (**LAIDEF**) durante esses anos e contribuíram para meu crescimento acadêmico e pessoal.*

*Aos amigos do **LARF** pelo apoio, incentivo e solidariedade prestada, em especial **Flávia** e **Nathália** se fazendo sempre uma divertida companhia.*

*Aos amigos de Curso de Fisioterapia por sempre estarem junto a mim independentemente de onde eu estivesse: **Marina**, **Nathália**, **Katrin**, **Marília**, **Morena**, **Bia**, **Ceará**, **Bozzo**.*

*A todos os professores do Departamento, em especial ao **Dr. Rinaldo Roberto de Jesus Guirro**, que contribuiu para minha formação, e sempre esteve disposto a me auxiliar quando necessário.*

*Ao técnico do Núcleo de Apoio a Pesquisa (NAP), **Tenysson Wil**, pelo auxílio na análise de dados e ensinamentos na área de ultrassom.*

*Ao professor e supervisor **Prof. Dr. Raul Oliveira**, por desde o início acreditar e incentivar meu doutorado sanduíche, pelo apoio e dedicação ao meu trabalho durante*

minha passagem por Portugal. Profissional com grande conhecimento científico e exemplo de humildade, tem minha admiração.

*À amiga de Portugal, **Ana Teresa**, por me amparar, e fazer com que a saudade do Brasil fosse amenizada durante todo meu intercâmbio.*

*Aos amigos da **FATESA** pelo apoio, incentivo e solidariedade prestada, em especial a Coordenadora **Cristiane Soncino** se fazendo sempre uma iluminada companhia.*

Aos membros da banca de qualificação e defesa pela disponibilidade e sugestões que contribuíram para o enriquecimento deste trabalho.

*Aos voluntários, enfermeiras e toda equipe do REMA, em destaque a **Maria Antonieta**, pelos preciosos ensinamentos passados.*

*Com muita gratidão, às **mulheres acometidas pelo Câncer de Mama participantes do REMA**, que foram capazes de enxergar a grandeza de sua colaboração neste projeto.*

*À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo apoio dado ao presente trabalho – Código de Financiamento 001.*

A todos que compartilharam, torceram e conviveram comigo nesses anos,

Muito Obrigada!

*Não serei o poeta de um mundo caduco
Também não cantarei o mundo futuro
Estou preso à vida e olho meus companheiros
Estão taciturnos mas nutrem grandes esperanças
Entre eles, considero a enorme realidade
O presente é tão grande, não nos afastemos
Não nos afastemos muito, vamos de mãos dadas
Não serei o cantor de uma mulher, de uma história
Não direi os suspiros ao anoitecer, a paisagem vista da janela
Não distribuirei entorpecentes ou cartas de suicida
Não fugirei para as ilhas nem serei raptado por serafins
O tempo é a minha matéria, o tempo presente, os homens presentes
A vida presente*

Carlos Drummond de Andrade – Mãos Dadas

RESUMO

Perez CS. Avaliação das características biomecânicas de viscosidade e elasticidade no tecido afetado por linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama. 2020. 140p. Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

O linfedema é uma condição que envolve o membro superior homolateral em resposta a procedimentos terapêuticos relacionados ao tratamento do câncer de mama. A avaliação da deformidade decorrente da fibrose tecidual envolvida tem sido investigada por meio de ultrassom, entretanto, a caracterização das alterações morfológicas da disfunção com o instrumento ainda não está fundamentada, e pode ser condição necessária para determinar tanto o prognóstico, quanto a eleição de tratamentos direcionados. O objetivo do estudo foi avaliar a topografia e as características biomecânicas do tecido afetado por linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama, por meio da ultrassonografia modo B e modo elastografia, em três estudos. O objetivo do estudo I foi identificar as regiões do membro superior mais afetadas por linfedema, bem como o período de desenvolvimento longitudinal da morbidade. Para tanto, foi efetuado um estudo de coorte retrospectivo de dados provenientes de mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama. Foram considerados dados referentes à avaliação clínica e volumétrica dos membros superiores em controle mensal, por um período de 11 anos, sendo avaliados 792 prontuários. O objetivo do estudo II foi identificar e mensurar o grau de comprometimento, a topografia e as alterações biofísicas do tecido subcutâneo do membro superior no linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama, por meio de ultrassonografia modo B. Foram avaliadas 42 mulheres com média de idade de 58 ($\pm 9,7$) anos, com linfedema unilateral. Os membros superiores foram divididos em afetado pelo linfedema e controle (membro contralateral), subdivididos em sete pontos e avaliados de forma pareada. As características biofísicas espessura, entropia, e ecogenicidade foram mensuradas por meio de ultrassonografia e análise das imagens. O objetivo do estudo III foi avaliar o linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama utilizando a elastografia, bem como a textura do tecido subcutâneo e sua relação topográfica. Para tanto, foram avaliados membros afetados por linfedema unilateral decorrente de tratamento do câncer de mama, divididos em acometido e controle (membro contralateral), subdivididos em sete pontos determinados. As imagens de ultrassom foram coletadas com auxílio de um *pad* com características biofísicas definidas, sendo referência para as medidas de deslocamento. Pode-se concluir com os achados do estudo I que o período de surgimento do linfedema após o tratamento do câncer de mama é irregular, e as regiões mais afetadas pelo maior volume no linfedema são as próximas a região cubital. Os achados do estudo II indicam que os dados apresentados pela ultrassonografia modo B foram consistentes tanto na identificação, mensuração do grau de comprometimento e alterações biofísicas do tecido subcutâneo, bem como nas medidas de espessura e ecogenicidade. Pode-se concluir no estudo III que o modo elastografia *freehand* (*quasi-static*), associado a um *pad* de medidas biofísicas

conhecidas, é uma ferramenta válida para avaliação da textura da fibrose tecidual. A relação topográfica mostrou que a fibrose é distribuída de forma irregular, sendo o antebraço a região mais afetada.

Palavras-chave: Câncer de mama; Linfedema; Ultrassom; Ultrassonografia; Elastografia.

ABSTRACT

Perez CS. Evaluation of the biomechanical characteristics of viscosity and elasticity in the tissue affected by lymphedema resulting from the treatment of breast cancer. 2020. 140p. Postgraduate Program in Rehabilitation and Functional Performance. University of São Paulo, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto.

Lymphedema is a condition that involves the homolateral upper limb in response to therapeutic procedures related to the treatment of breast cancer. The evaluation of the deformity resulting from the involved tissue fibrosis has been investigated by means of ultrasound, however, the characterization of the morphological changes of the dysfunction with the instrument is not yet substantiated, and may be a necessary condition to determine both the prognosis and the choice of treatments. targeted. The aim of the study was to evaluate the topography and biomechanical characteristics of the tissue affected by lymphedema resulting from the treatment of breast cancer, using mode B ultrasonography and elastography mode, in three studies. The objective of study I was to identify the regions of the upper limb most affected by lymphedema, as well as the period of longitudinal development of morbidity. To this end, a retrospective cohort study of data from women undergoing treatment for breast cancer was carried out. Data regarding the clinical and volumetric evaluation of the upper limbs under monthly control, for a period of 11 years, were considered, with 792 records being evaluated. The objective of study II was to identify and measure the degree of impairment, topography and biophysical changes in the subcutaneous tissue of the upper limb in lymphedema secondary to the treatment of breast cancer, using mode B ultrasonography. 42 women with an average of age 58 (± 9.7) years, with unilateral lymphedema. The upper limbs were divided into those affected by lymphedema and control (contralateral limb), subdivided into seven points and evaluated in a paired way. The biophysical characteristics thickness, entropy, and echogenicity were measured using ultrasound and image analysis. The objective of study III was to evaluate lymphedema secondary to the treatment of breast cancer using elastography, as well as the texture of the subcutaneous tissue and its topographic relationship. For that, limbs affected by unilateral lymphedema resulting from breast cancer treatment were evaluated, divided into affected and control (contralateral limb), subdivided into seven determined points. Ultrasound images were collected with the aid of a pad with defined biophysical characteristics, being a reference for displacement measurements. It can be concluded with the findings of study I that the period of onset of lymphedema after treatment for breast cancer is irregular, and the regions most affected by the greater volume in lymphedema are those close to the cubital region. The findings of study II indicate that the data presented by mode B ultrasound were consistent both in the identification, measurement of the degree of impairment and biophysical changes in the subcutaneous tissue, as well as in the thickness and echogenicity measurements. It can be concluded in study III that the freehand elastography (quasi-static) mode, associated with a pad of known biophysical measures, is a valid tool for assessing the texture of tissue fibrosis. The topographic relationship

showed that fibrosis is irregularly distributed, with the forearm being the region most affected.

Keywords: Breast cancer; Lymphedema; Ultrasound; Ultrasonography; Elastography.

LISTA DE FIGURAS

CONTEXTUALIZAÇÃO

Figura 1. Diagramas esquemáticos que mostram que o caminho linfático pode ser alterado após o bloqueio do mesmo vaso coletor de linfonodos .Tipo A, refluxo para pré-coletores na derme; Tipo B, conexão entre o vaso coletor de linfa superficial; Tipo C, conexão entre o vaso coletor de linfa superficial e profundo; Tipo D, tornando-se atrófico; Tipo E, formação de derivação linfovenosa. _____ 37

Figura 2. Rastreamento dos vasos linfáticos dos membros afetado (a esquerda) e não afetado (à direita) pelo linfedema em relação à profundidade de cada vaso. O refluxo do óxido de chumbo dos canais linfáticos coletores para os pré-coletores (laranja) só pode ser observado no membro superior direito anormal. Observar que no membro superior afetado que o fluxo linfático foi desviado para o sistema profundo acima do cotovelo, que os linfonodos são proeminentes nessa região e que alguns linfonodos ainda existem na axila. _____ 38

Figura 3. O linfedema resulta na deposição de colágeno e fibrose dos capilares linfáticos (figura na parte superior) e coletor (painel na parte inferior) em um modelo experimental com rato no linfedema da cauda. Observar o acúmulo de fibras colágenas tipo I envolvendo os linfáticos capilares na pele (canto superior esquerdo). Observar também a proliferação de células musculares lisas positivas para α -sma e a obliteração do lúmen da coleta de linfáticos em tecidos linfedematosos (canto inferior esquerdo). _____ 41

Figura 4. Ilustração de um ensaio elatográfico por ultrassom, onde um phantom que possui uma camada k' , cujo módulo de Young é muito maior que o background k , é comprimido e descomprimido aplicando-se uma força com o cabeçote do transdutor ultrassônico. Ao lado tem- se o perfil de deformação resultante do respectivo modelo sob tal ensaio. _____ 49

- Figura 5.** (a) Imagem do pad acoplado ao simulador clínico. (b) Ilustração do ordenamento dos materiais utilizados, onde (P) é o Pad de referência, feito a base de SEBS (Shore 64), (M) a camada do simulador clínico preparada com SEBS (Shore 72) e (L) a camada mais rígida do simulador feita com SEBS (Shore 72) e polietileno. _____ 51
- Figura 6.** Aparato instrumental para medida do módulo de Young (em kPa). _____ 52
- Figura 7.** Em (a) representação de uma parte do mapa de RF adquirido em um estado de pré- compressão, no tempo t . Os pontos são representados pelas letras x , e os limites do kernel, representados pelas linhas sólidas. Em (b), o kernel é mostrado em mais detalhes, onde é possível observar o ponto de referência $r(0,0,t)$ bem como outro ponto de exemplo, $r(1,2,t)$. _____ 53
- Figura 8.** Ilustração dos sinais de eco obtidos antes, f , e após, g , a compressão do tecido, e a respectiva correlação cruzada entre os sinais f^*g . _____ 54
- Figura 9.** Imagem ilustrativa da colocação do pad e avaliação para obtenção das imagens de ultrassom. _____ 55
- Figura 10.** (a) ilustração do ordenamento dos materiais utilizados no ensaio elastográfico, onde (P) é o Pad de referência, feito a base de SEBS (Shore 64), (M) a camada do simulador clínico preparada com SEBS (Shore 72) e (L) a camada L do simulador feita com SEBS (Shore 72) e polietileno; (b) é a imagem em Modo B do conjunto; e (c) é o mapa de deformação do mesmo. _____ 56
- Figura 11.** Mapas de elastográficos adquirido pelo aparelho Ultrasonix, (a) do membro superior afetado por linfedema, e (b) do membro superior não afetado pelo linfedema, ambos adquiridos no ponto medial do antebraço. _____ 58

ESTUDO I

Fig 1. Pontos referente a perimetria (C.1...C.7) e regiões dos cones truncados (V.1...V.6) no membro superior. 77

Fig 2. Distribuição da prevalência e tempo de surgimento do linfedema _____ 80

ESTUDO II

Fig. 1. a) Imagem ilustrativa dos pontos utilizados para realização da elastografia. b)

Colocação do pad e do transdutor de US. 99

Fig. 2. Imagem da avaliação da espessura, ecogenicidade e entropia no software Image J.

_____ 100

ESTUDO III

Figura. 1. a) Ilustração do ordenamento dos materiais utilizados, onde (P) é o Pad de

referência, feito a base de SEBS (Shore 64), (M) a camada do simulador clínico preparada

com SEBS (Shore 72) e (L) a camada mais rígida do simulador feita com SEBS (Shore

72) e polietileno. b) Imagem do pad acoplado ao simulador clínico. 119

Figura. 2. a) Imagem ilustrativa dos pontos utilizados para realização da elastografia. b)

Colocação do pad e do transdutor de US. _____ 123

Figura. 3. Avaliação da elastografia no software Image J® _____ 124

LISTA DE TABELAS

CONTEXTUALIZAÇÃO

Tabela - 1. Estágios do linfedema. _____ 45

Tabela - 2. Caracterização mecânica dos materiais utilizados no desenvolvimento do phantom de referência, Pad, e do simulador clínico do linfedema _____ 55

ESTUDO I

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 792 mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama no momento do diagnóstico (nT) e das 296 mulheres que desenvolveram o linfedema (nL). _____ 78

Tabela 2. Características do tratamento oncológico e cirúrgico (nT = 792) com linfedema (nL = 296). _____ 79

Tabela 3. Volume em dos cones truncados na volumetria, volume total e diferença do volume nos membros superiores afetado (MSA) e não afetado (MSNA) pelo linfedema (n = 296). _____ 81

Tabela 4. Volume dos cones truncados na volumetria, volume total e diferença do volume nos membros superiores afetado (MSA) e não afetado (MSNA) pelo linfedema nas mulheres que chegaram ao centro com linfedema (MCL, n = 181) e as que desenvolveram linfedema após chegar ao centro (MDL, n = 115). _____ 81

Tabela 5. Perimetria dos membros superiores afetado (MSA) e não afetado (MSNA) pelo linfedema nas mulheres que desenvolveram linfedema após chegar ao centro (n = 115). _____ 82

ESTUDO II

Tabela. 1. Características gerais das pacientes com linfedema. _____ 101

Tabela. 2. Valores referentes a ecogenicidade no membro superior afetado (MSA) e membro superior não afetado (MSNA) pelo linfedema nos sete pontos pré-determinados.

101

Tabela. 3. Valores referentes a entropia no membro superior afetado (MSA) e membro superior não afetado (MSNA) pelo linfedema nos sete pontos pré-determinados. ____

102

Tabela. 4. Valores referentes a espessura em pixels do tecido subcutâneo no membro superior afetado (MSA) e membro superior não afetado (MSNA) pelo linfedema nos sete pontos pré-determinados. _____

102

ESTUDO III

Tabela. 1. Caracterização mecânica dos materiais utilizados no desenvolvimento do phantom de referência, Pad, e do simulador clínico do linfedema. _____

125

Tabela. 2. Características gerais das pacientes com linfedema. _____

126

Tabela. 3. Valores referentes a elastografia em kPa do tecido subcutâneo no membro superior afetado (MSA) e membro superior não afetado (MSNA) pelo linfedema nos sete pontos pré-determinados. _____

127

LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

ACF	Agentes de contraste fluorescente
ANOVA	Análise de variância
BIE	Bioimpedância elétrica
DP	Desvio-padrão
IMC	Índice de Massa Corpórea
LCG	Linfocintilografia
LCM	Linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama
MAS	Membro superior afetado pelo linfedema
MSNA	Membro superior não afetado pelo linfedema
MCL	Mulheres que chegaram ao centro com linfedema
MDL	Mulheres que desenvolveram linfedema após chegar ao centro
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse
RTE	Elastografia em tempo real
TC	Tomografia computadorizada
US	Ultrassonografia
VEGF - C	Fator de crescimento endotelial vascular linfático C
VEGFR	Receptor de fator de crescimento endotelial vascular linfático
kPa	Quilopascal
mL	Mililitros
%	Porcentagem
®	Marca Registrada

Apresentação

APRESENTAÇÃO

O presente estudo foi desenvolvido sob orientação da Profa. Dra. Elaine Caldeira de Oliveira Guirro (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP-USP), e coorientação do Prof. Dr. Antônio Adilton Oliveira Carneiro (Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FFCLRP-USP).

Esta tese foi estruturada de acordo com as normas complementares do Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional (PPG-RDF/FMRP) que possibilita a apresentação em formato de artigos, sendo assim, esse estudo foi dividido em três partes.

A **primeira parte** é composta dos elementos pré-textuais e contextualização atualizada sobre os temas abordados na obra, seguida dos objetivos gerais e específicos do mesmo.

A **segunda parte** é constituída de três estudos, intitulados:

- *“Areas of greatest involvement and onset of lymphedema resulting from breast cancer treatment; a retrospective study on an 11-years of follow up”*, submetido no periódico *International Journal of Clinical Oncology*. O objetivo deste estudo foi levantar em um centro único informações relacionadas aos fatores de risco e tempo de surgimento do linfedema e avaliar por meio da perimetria e volumetria indireta quais áreas eram mais afetadas no membro superior.
- *“Relationship between of breast cancer-related lymphedema and the biophysical characteristics of the affected*

tissue”, submetido no periódico *PLOS ONE*. O objetivo do estudo foi gerar novas formas de avaliação tecidual do linfedema, foram avaliadas imagens por meio de ultrassom modo B, os parâmetros espessura, entropia e ecogenicidade.

- “*Elastographic characterization of measures and clinical findings of tissue fibrosis of lymphedema arising from breast cancer*”, submetido no periódico *Journal of Medical Systems*. Cujo objetivo foi propor o uso da elastografia e avaliar a textura do tecido subcutâneo e sua relação topográfica.

A **terceira**, e última parte desta tese, é composta pela conclusão, considerações finais, e anexos.

SUMÁRIO

1.0	CONTEXTUALIZAÇÃO	33
1.1	LINFEDEMA DECORRENTE DO CÂNCER DE MAMA	33
1.2	FATORES DE RISCO	34
1.3	PATOGÊNESE	36
1.3.1	HIPÓTESE INSUFICIÊNCIA LINFÁTICA	38
1.3.2	HIPÓTESE HEMODINÂMICA	38
1.3.3	HIPÓTESE INTERSTICIAL	39
1.4	DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DO LINFEDEMA	41
1.4.1	AVALIAÇÃO CLÍNICA	45
1.4.2	ULTRASSONOGRRAFIA DIAGNÓSTICA	46
1.4.3	ELASTOGRAFIA POR ULTRASSOM	48
1.5	DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS PARA DESENVOLVIMENTO DO <i>PAD</i>	50
1.5.1	PROCESSAMENTO DOS DADOS ADQUIRIDOS POR ULTRASSOM PARA OBTENÇÃO DE MAPAS DE DEFORMAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS	52
1.5.2	APLICAÇÃO DO PROTOCOLO DE MEDIDA DESENVOLVIDO EM PACIENTES AFETADOS POR LINFEDEMA	54
1.5.3	CARACTERIZAÇÃO MECÂNICA DOS MATERIAIS UTILIZADOS NO DESENVOLVIMENTO DO <i>PAD</i>	55
1.5.4	MAPAS DE DEFORMAÇÃO DO SIMULADOR CLÍNICO ACOPLADO AO <i>PAD</i> DE REFERÊNCIA	56
1.5.5	MAPA ELASTOGRÁFICOS DO TECIDO AFETADO POR LINFEDEMA	57
2.0	OBJETIVOS	60
2.1	OBJETIVO GERAL	60
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	60
	REFERÊNCIAS	61
	ESTUDO I	70
	INTRODUÇÃO	74
	METODOLOGIA	75
	AMOSTRA E PROCEDIMENTOS	75
	AVALIAÇÃO DO VOLUME DO MEMBRO SUPERIOR	76
	ANÁLISE ESTATÍSTICA	77
	RESULTADOS	78
	DISCUSSÃO	82

CONCLUSÃO	86
ESTUDO II	91
INTRODUÇÃO	95
METODOLOGIA	96
PARTICIPANTES	96
MEDIDAS DO LINFEDEMA	97
<i>Avaliação do volume do membro</i>	97
<i>Avaliação das características biofísicas por meio de ultrassom</i>	98
ANÁLISE ESTATÍSTICA	100
RESULTADOS	101
DISCUSSÃO	102
CONCLUSÃO	107
ESTUDO III	111
INTRODUÇÃO	115
MATERIAL E MÉTODOS	117
ELABORAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM <i>PAD</i> E DE UM <i>PHANTOM</i> SIMULADOR CLÍNICO DE MEMBRO SUPERIOR COM LINFEDEMA PARA TESTES PRELIMINARES	118
<i>Aplicação do protocolo de medida em pacientes afetados por linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama</i>	120
<i>Participantes</i>	120
<i>Medidas do linfedema</i>	121
ANÁLISE ESTATÍSTICA	124
RESULTADOS	125
ELABORAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM <i>PAD</i> E DE UM <i>PHANTOM</i> SIMULADOR CLÍNICO DE MEMBRO SUPERIOR COM LINFEDEMA PARA TESTES PRELIMINARES	125
APLICAÇÃO DO PROTOCOLO DE MEDIDA EM PACIENTES AFETADOS POR LINFEDEMA DECORRENTE DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.	126
DISCUSSÃO	127
CONCLUSÃO	131
CONCLUSÃO	136
CONSIDERAÇÕES FINAIS	140

PARTE I

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

2. OBJETIVOS

Contextualização

1.0 CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1 LINFEDEMA DECORRENTE DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres de todo o mundo, sendo responsável por 25,1% dos casos de câncer (Ghoncheh et al., 2016). Os tratamentos cirúrgico e adjuvante do câncer podem trazer algumas morbidades, sendo o linfedema de membros superiores uma das mais comuns e preocupantes (De Brucker et al., 2016). Esta disfunção afeta o membro superior homolateral ao tratamento cirúrgico, sendo resultado de danos ao sistema linfático e sanguíneo, é caracterizado como o acúmulo de líquido no tecido intersticial, causando edema crônico (Nascinben Matheus, 2011, Denlinger et al, 2018).

O risco de desenvolver linfedema de membros superiores decorrente do tratamento do câncer de mama (LCM) assola as sobreviventes do câncer de mama por um longo período após o tratamento. O tempo de surgimento do linfedema pode ser, em média, de 14,4 meses após o tratamento cirúrgico. No entanto, o tempo de surgimento é incerto, a disfunção pode desenvolver a qualquer momento da vida variando de meses a anos (Disipio et al., 2012). Com relação as estimativas, há variação de 14 - 40% de risco de surgimento de LCM após a conclusão do tratamento com linfanectomia axilar, que é a retirada de parte ou de todos linfonodos axilares (Rockson et al., 2008), nas mulheres que realizam apenas a técnica do linfonodo sentinela, sem linfadenectomia axilar, estas estimativas baixam para 6-10% (Hayes et al., 2005).

1.2 FATORES DE RISCO

Atualmente, não existe uma maneira precisa de distinguir pacientes com probabilidade de desenvolver linfedema decorrente do tratamento o câncer de mama (LCM), mas foi alcançado um consenso sobre alguns fatores de risco bem definidos, incluindo a dissecação dos linfonodos axilares, radioterapia, principalmente envolvendo linfonodos da região axilar (McDuff et al., 2019), alto índice de massa corpórea (IMC) no momento do diagnóstico de câncer de mama, $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ já é um sinal de alerta (Asdourian et al., 2017), número elevado linfonodos positivos (maior que 8), e invasão capsular do tumor (Iyigun et al., 2018).

O índice de massa corpórea (IMC) antes do tratamento do câncer de mama é um fator de risco para o desenvolvimento futuro de LCM (Asdourian et al., 2017). Pacientes com IMC igual a 30 antes da cirurgia para o tratamento da doença, e aquelas que experimentam flutuações significativas no peso no pós-operatório, devem ser monitorados de perto para o risco aumentado de desenvolver LCM, já que a obesidade é um fator de risco modificável (Jammallo et al., 2013).

Entre os pacientes com linfedema permanente, a quimioterapia com taxanos e radioterapia abrangendo a região mamária e supraclavicular foram identificados como fatores de risco independentes (Kim et al., 2016). A radioterapia é um importante fator de risco de surgimento do linfedema. Variações no desenho do campo de radiação afetam significativamente o desenvolvimento LCM. Em particular, as regiões axilares superiores parecem ser importantes predisponentes para o risco de linfedema após a dissecação axilar (Gross et al., 2018). Com relação ao tratamento quimioterápico, parece que especificamente as pacientes tratadas com quimioterapia baseada em taxanos são mais propensas a desenvolver LCM (Cariati et al., 2005, Penn et al., 2019).

A predisposição genética parece também ser um importante fator para o surgimento do LCM. Estudos identificaram vários polimorfismos de nucleotídeo associados ao desenvolvimento da disfunção. Ao identificar pacientes com câncer de mama que abrigam esses biomarcadores moleculares, inúmeras medidas preventivas podem ser tomadas antes da cirurgia para reduzir a incidência do LCM (Newman et al., 2012, Visser et al., 2019). Ainda pode existir uma predisposição circulatória prévia a cirurgia, mulheres que realizaram a biópsia do linfonodo axilar e a dissecação nos três níveis axilares apresentaram alterações na circulação sanguínea venosa e arterial antes e após a cirurgia igualmente (Vaz et al., 2017).

Permanece controversa a relação da idade como fator de risco para LCM. Estudos (Geller et al., 2003, Armer et al., 2005) sugerem que as sobreviventes mais jovens têm maior probabilidade de apresentar LCM, pois tendem a ter tumores mais agressivos e terapia mais agressiva. Por outro lado, a idade mais avançada poderia ser um fator de alto risco (Engel et al., 2003), fato contestado em estudo (Paskett et al., 2007), que considera que a idade não está associada ao surgimento do LCM.

É provável que reconstrução mamária não aumente o risco de LCM, como observado em estudos que observaram que a reconstrução imediata não aumentou o risco de linfedema em comparação com a mastectomia isolada (Miller et al., 2016; Menezes et al., 2016). No Brasil, a legislação federal garante que toda paciente mastectomizada tenha direito à reconstrução mamária a ser realizada pelo sistema público de saúde.

Viagens aéreas, punção venosa e mensuração da pressão arterial (via braçadeira) não estão associadas à exacerbação ou desenvolvimento do LCM, e medidas de precaução provavelmente não são necessárias (Asdourian et al., 2016).

1.3 PATOGÊNESE

A patogênese do linfedema permanece incerta, já que, a visão tradicional da obstrução linfática parece ser insuficiente para explicar a geração do linfedema. Portanto, são apresentadas quatro hipóteses sobre a patogênese do linfedema: 1) Hipótese de insuficiência linfática; 2) Hipótese hemodinâmica; 3) Hipótese intersticial; 4) Hipótese de fibrose tecidual (He et al., 2020).

1.3.1 Hipótese de insuficiência linfática

Em um estado fisiológico normal, há um equilíbrio dinâmico entre a carga linfática e a capacidade de transporte que torna o sistema linfático eficaz na absorção e transporte do líquido linfático de volta ao sistema sanguíneo. A carga linfática refere-se ao volume de líquido linfático, que inclui predominantemente água intersticial e infiltrado de proteínas. A capacidade de transporte é o volume linfático máximo, que pode ser transportado pelos vasos linfáticos em um determinado período de tempo. Devido a íntima relação entre os fluidos circulatórios do sistema linfático e do sistema sanguíneo, a retirada de parte do sistema linfático provoca alterações em todo sistema circulatório do membro (McLaughlin et al., 2008). Quando a capacidade de transporte é inadequada para atender às necessidades de carga linfática, ocorre falha linfática dando origem ao edema intersticial (Lawenda et al., 2009).

O trajeto linfático do membro afetado pelo LCM apresenta diferenças significativas como a: destruição de vasos linfáticos superficiais, refluxo dérmico, incomum comunicação entre o sistema superficial e profundo de vasos linfáticos e linfonodomegalia intervalares (Figura 1). Essas alterações parecem facilitar a drenagem

linfática após o bloqueio esporádico da linfa, especialmente na região proximal do membro superior (Suami et al., 2007).

Figura 1. Diagramas esquemáticos que mostram que o caminho linfático pode ser alterado após o bloqueio do mesmo vaso coletor de linfonodos. **Tipo A**, refluxo para pré-coletores na derme; **Tipo B**, conexão entre o vaso coletor de linfa superficial; **Tipo C**, conexão entre o vaso coletor de linfa superficial e profundo; **Tipo D**, tornando-se atrófico; **Tipo E**, formação de derivação linfovenosa.

Fonte: Modificado de Suami et al. 2007.

A quase completa ausência da rede linfática superficial no membro superior afetado pelo linfedema, devido a fibrose e o bloqueio dos canais linfáticos é a principal diferença encontrada em um membro superior afetado pelo linfedema, e estas alterações ocorrem próximas ao cotovelo como vemos na Figura 2 (Suami et al., 2007).

Estudos da função circulatória demonstram que a drenagem de vasos linfáticos superficiais e profundos é frequentemente interrompida no linfedema, levando a uma colateralização superficial com fluxo retrógrado para os vasos linfáticos da pele. A estase do líquido linfático está associada ao acúmulo de líquido intersticial no tecido subcutâneo e na pele e também acúmulo de proteínas e glicosaminoglicanos, o líquido intersticial

retido estimula subsequentemente a produção de colágeno, o que leva ao espessamento da pele e à fibrose subcutânea dos tecidos moles (Szuba et al., 1997).

O exame por microscopia eletrônica dos linfáticos lesados sugere que sua destruição ocorre primeiro proximalmente, nas células musculares lisas das paredes dos vasos (Koshima et al., 1996).

Figura 2. Rastreamento dos vasos linfáticos dos membros afetado (a esquerda) e não afetado (à direita) pelo linfedema em relação à profundidade de cada vaso. O refluxo do óxido de chumbo dos canais linfáticos coletores para os pré-coletores (laranja) só pode ser observado no membro superior direito anormal. Observar que no membro superior afetado que o fluxo linfático foi desviado para o sistema profundo acima do cotovelo, que os linfonodos são proeminentes nessa região e que alguns linfonodos ainda existem na axila.

Fonte: Modificado de Suami et al., 2007

1.3.2 Hipótese hemodinâmica

O fluxo sanguíneo total do membro superior (volume x fluxo sanguíneo/mL) é aumentado no membro superior com linfedema, mas o fluxo sanguíneo por unidade de volume não é elevado, causando vasodilatação dos vasos existentes e angiogênese capilar próxima destes vasos. A angiogênese capilar pode aumentar a área da superfície do leito vascular, o que, juntamente com o fluxo sanguíneo total do membro superior, facilita positivamente a filtração capilar em todo o membro. Quando a carga de filtração excede

a saída de líquido do tecido, o edema do membro é agravado, formando um círculo vicioso (Mortimer 1998).

Mulheres submetidas ao esvaziamento axilar mostram estenose em vasos arteriais e venosos no membro superior homolateral a cirurgia, que pode ser visto pelo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo local (Matheus e Guirro, 2011).

1.3.3 Hipótese intersticial

A falha linfática leva a uma diminuição da velocidade do líquido intersticial, consequentemente há regeneração linfática e aumento do fator de crescimento endotelial vascular linfático C (VEGF - C) (Goldman et al., 2007). O crescimento linfático requer a ligação do VEGF-C ao receptor VEGF -VEGFR (Joukov et al., 1996).

Quando o fluxo sanguíneo está ausente, o aumento do VEGF-C difunde-se no VEGFR nos vasos sanguíneos, induzindo o crescimento endotelial vascular e aumentando o tamanho do leito vascular para promover a filtração capilar (Joukov et al., 1996)., que contribui para o aumento do volume de fluido intersticial e da pressão intersticial, além do desequilíbrio da diferença da pressão hidrostática entre os linfáticos e o intersticial (Bates 2010). Esses fatores, por sua vez, promovem o fluxo de fluido em direção a esses linfáticos, reduzindo assim a produção de VEGF-C, e finalmente alcançando um estado estável (Bates 2010).

Devido à deterioração da falha linfática, a vazão do fluido diminui novamente, o que induz a produção de VEGF-C e o ciclo se repete até que um novo equilíbrio estável seja alcançado (He et al., 2020).

1.3.4 Hipótese de fibrose tecidual

Até recentemente, pensava-se que a fisiopatologia do linfedema secundário estivesse relacionada à diminuição da formação linfática colateral após lesão cirúrgica. No entanto, estudos mais recentes mostraram que a fibrose induzida por inflamação crônica desempenha um papel fundamental na fisiopatologia dessa doença, demonstrando que a lesão linfática ativa respostas imunes crônicas que promovem fibrose e vazamento linfático, diminuem a coleta de bombeamento linfático e prejudicam a formação linfática colateral. As reações inflamatórias crônicas das células auxiliares T regulam esse processo. A deposição de tecido fibroadiposo e fibrose cutânea no linfedema é progressivo, e os linfáticos iniciais tornam-se envoltos por pacotes de colágeno espesso neste processo como mostrado na Figura 3 (Kataru et al., 2019).

O aumento da rigidez nos membros com linfedema implica na existência de alterações nas microestruturas internas, o linfedema crônico induz complicações como inflamação, hipertrofia do tecido adiposo, fibrose e infecções recorrentes. Pacientes com a linfedema apresentam fibrose da pele e tecidos subcutâneos associados ao aumento da deposição de colágeno, logo, a fibrose é uma característica do linfedema (Warren et al., 2007).

Os vasos coletores linfáticos no membro afetado tornam-se progressivamente fibrosos e substituídos por tecido cicatricial que oblitera a área do lúmen do vaso (Suami et al., 2007). Essas características sugerem que o linfedema pode representar falência de órgãos fibróticos do sistema linfático, com um importante papel de macrófagos (Warren et al., 2007).

É característica histológica do linfedema a infiltração de células inflamatórias e estudos com modelos animais e amostras de biópsia clínica sugeriram que essa resposta desempenha um papel fundamental na patologia da doença (Ly et al., 2017).

Figura 3. O linfedema resulta na deposição de colágeno e fibrose dos capilares linfáticos (figura na parte superior) e coletor (painel na parte inferior) em um modelo experimental com rato no linfedema da cauda. Observar o acúmulo de fibras colágenas tipo I envolvendo os linfáticos capilares na pele (canto superior esquerdo). Observar também a proliferação de células musculares lisas positivas para α -sma e a obliteração do lúmen da coleta de linfáticos em tecidos linfedematosos (canto inferior esquerdo).
Fonte: Modificado de Kataru et al., 2019.

1.4 DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DO LINFEDEMA

O diagnóstico preciso do linfedema decorrente do câncer de mama (LCM) depende de uma combinação de avaliações que incluem avaliação de risco, condição física e exame objetivo das pacientes. Os sintomas clínicos subjetivos comuns são: dor, inchaço, dormência, peso do membro superior, rigidez e movimento articular diminuído, mas nem todas as pacientes apresentam todos esses sintomas (Rockson 2018). Aquelas consideradas de alto risco devem monitorar sua condição física através de um exame objetivo.

A vigilância do LCM pode ser usada para identificar e diagnosticar doenças subclínicas ou em estágio inicial, oferecendo a oportunidade de intervenção e tratamento precoce (Lacomba et al., 2010). A vigilância prospectiva do intervalo otimiza bastante os custos, reduz a incidência observada e pode reverter e impedir a progressão da LCM (Stout et al., 2004).

Clinicamente, o LCM é diagnosticado em termos do grau de distorção das medidas dos membros. O método padrão para obter medidas de membros irregulares para obtenção da diferença de volume entre os membros incluem o deslocamento de água ou cálculo do volume indireto por meio da perimetria (Rockson et al., 2018). No entanto, os resultados variam amplamente porque dependem da estimativa subjetiva dos operadores na perimetria, e a avaliação do volume por si só é insuficiente (McLaughlin et al., 2017).

Observa-se um número crescente de técnicas e instrumentos usados para o exame objetivo do linfedema, incluindo bioimpedância elétrica (BIE), absorciometria por raios-X de dupla energia (DEXA), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), linfocintilografia (LCG), agentes de contraste fluorescente (ACF) e ultrassonografia diagnóstica (US).

A bioimpedância elétrica (BIE) mensura o volume de fluido extracelular por meio da detecção de uma reação física a uma corrente elétrica impressa ao corpo (Cornish et al., 2000).

Em comparação aos métodos convencionais, a medição da BIE é mais objetiva e específica (80-99%), com uma ampla faixa de sensibilidade, 30-100% (Cornish et al., 2001), mas maior taxa de falsos negativos, 36% (Qin et al., 2018). Notavelmente, a BIE permite a identificação precoce do linfedema, quando está no estágio subclínico, e acompanha o progresso da doença persistentemente, tornando realidade a intervenção

oportuna do linfedema. A intervenção oportuna reduz drasticamente a taxa de incidência de linfedema de 36,4 para 4,4% (Soran et al., 2014).

A Absorciometria por raios-X de dupla energia (DEXA) é um método de avaliação da composição corporal de forma segmentar de regiões específicas e do corpo total. Tal fato permite uma análise mais abrangente da composição corporal (Fosbol e Zerah 2014). A DEXA é eficaz e credível na quantificação de tecidos moles das extremidades superior e inferior e na composição dos membros superiores, incluindo o tecido adiposo, massa magra e tecido ósseo. Comparado com as medidas do BIE e da circunferência do membro, o DEXA possui precisão semelhante na detecção das diferenças percentuais entre os membros superiores afetado e não afetado pelo LCM (Newman et al., 2013).

O exame de Linfocintilografia (LCG) baseia-se no transporte de substância radiomarcada pelo sistema linfático, para que uma medição semiquantitativa do tempo de aparecimento do traçado possa ser realizada, bem como no padrão de distribuição das imagens. Patel et al. (2015) denominaram a interpretação visual ou qualitativa do LCG como definindo a presença e o calibre dos vasos linfáticos, linfonodos, redes colaterais e atraso na captação de radionuclídeos (Patel et al., 2015). A LCG tem recomendação Grau 1 e nível de evidência B como teste inicial para a avaliação de pacientes com LCM, e várias sociedades recomendaram o LCG como padrão-ouro e teste confirmatório para linfedema (O'Donnel et al., 2018).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm sido empregadas para o diagnóstico do LCM com base em achados característicos diretos e indiretos na imagem. A linfangiografia por RM com contraste é realizada por injeção subcutânea de meio de contraste à base de gadolínio em espaços interdigitais. Foi provado ser uma técnica segura, com alta resolução espacial e capaz de fornecer uma boa

visualização da drenagem linfática. A TC é a utilização de radiação (raios x) para a obtenção de imagens. Oferece uma definição anatômica da localização do linfedema e pode identificar o espessamento da pele (Mazzei et al., 2017, Cellina et al., 2019).

Quando comparada à LCG, a RM apresenta maior especificidade na detecção de drenagem linfática tardia (85,7 vs. 66,7%) e maior sensibilidade para delinear a arquitetura dos vasos linfáticos (100 vs. 83,3%). No entanto, a RM é de alto custo e assim como a TC e não pode ser realizada e diagnosticada em tempo real (Partsch 2003).

O agente de contraste fluorescente (ACF) é realizada pela injeção de indocaina verde nos espaços interdigitais, a geração de imagem ocorre após quatro horas, onde imagens de fluorescência dos vasos linfáticos podem ser obtidas por um dispositivo de câmera infravermelho; as imagens de fluorescência são digitalizadas para exibição em tempo real (Narushina et al., 2016). Os principais limites do ACF são o longo tempo após a injeção necessário para marcar os vasos linfáticos e a dificuldade de identificar claramente o curso dos vasos linfáticos no linfedema em estágio avançado (Lee et al., 2018).

O caráter definitivo do linfedema se deve, entre outros motivos, a um entendimento incompleto das alterações fisiopatológicas. A disfunção pode ser diagnosticada com pouca frequência pelos profissionais em geral. Este problema pode estar relacionado à falta de familiaridade dos profissionais com a doença e à falta de testes de diagnóstico não invasivos e prontamente disponíveis para profissionais treinados (Denlinger et al., 2018).

1.4.1 Avaliação clínica

As manifestações clínicas do linfedema variam e podem incluir edema, dor, desconforto, diminuição da amplitude de movimento devido à fibrose e rigidez da pele e tecido subcutâneo, bem como risco aumentado de infecção. De acordo com as Diretrizes de Prática Clínica em Oncologia, Versão 2.2018, o linfedema pode ser classificado em quatro estágios, conforme apresentado na Tabela 1. No estágio inicial do linfedema, pequenas alterações ocorrem na arquitetura da superfície dos membros superiores ou mãos das pacientes, acompanhada de sensação de peso dos membros e/ou desconforto, o primeiro local comum de edema é o antebraço, que geralmente é mais complacente e o edema desaparece por compressão externa. O edema inicial também pode ocorrer na axila, região escapular ou mama. No estágio moderado a avançado, o edema do membro não é mais aliviado pela elevação ou pela compressão externa; a área afetada pode se tornar maior e mostrar uma aparência de pele de laranja. Os sintomas clínicos variam de acordo com a gravidade e o curso do linfedema (Denlinger et al., 2018).

Tabela - 1. Estágios do linfedema.

Estágio	Região Afetada	Membros
0, latente/subclínico	Disfunção linfático sem edema	Pode existir sensação de peso e/ou fadiga
1, reverte espontaneamente	Acúmulo de líquidos e proteínas causando edema; edema cutâneo pode ser evidente; aumento da circunferência, peso e/ou rigidez	Edema diminui com elevação
2, irreversível	Consistência esponjosa do tecido; depressão tecidual pouco reversível, fibrose tecidual e aumento da deposição de gordura levando ao aumento da circunferência e rigidez	Edema não diminui com elevação
3, elefantíase	Pele severamente seca, escamosa e espessada; aumento de edema e circunferência.	Edema sem depressão tecidual, vazamento de fluidos e bolhas são comuns.

*Traduzido e adaptado de Denlinger et al., 2018

1.4.2 Ultrassonografia Diagnóstica

A ultrassonografia diagnóstica (USD) é uma ferramenta potencial para ver, avaliar e quantificar a composição do tecido do membro superior e também a circulação sanguínea no linfedema (Bok et al., 2016, Vaz et al., 2017). Os primeiros estudos em linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama (LCM) estavam centrados em estimar a espessura da derme e de tecidos subcutâneos (Doldi et al., 1992; Dimakakos et al., 1997). Entretanto, estudo piloto de 2005 foi realizado com o objetivo de obter variáveis para mensuração da textura do LCM, e assim variáveis mensuradas das imagens foram estimadas (Ashikaga et al., 2005).

Devido à preocupação em se criar medidas mais objetivas para diagnosticar e monitorar a progressão e regressão do linfedema com precisão, novos métodos foram realizadas com o objetivo de quantificar a textura do tecido, sendo que o US vem se mostrando uma ferramenta promissora sendo superior a avaliação clínica somente (Johnson et al., 2016).

O ultrassom foi utilizado para caracterizar a derme e os tecidos subcutâneos de 35 pacientes com linfedema secundário, tanto a espessura da pele e do tecido subcutâneo quanto a ecogenicidade do tecido subcutâneo correlacionaram-se bem com o estadiamento clínico do linfedema. Alterações celulares, que incluem hipertrofia do tecido conjuntivo com um aumento no número de células adiposas e sua hipertrofia, bem como o acúmulo de líquido intersticial, foram demonstradas (Suehiro et al., 2014).

A imagem de USD típica dos tecidos afetados pelo linfedema é descrita como um eco epidérmico de entrada, que é altamente reflexivo e se origina das camadas externas da epiderme. Esse padrão está relacionado a alterações na impedância do meio de acoplamento no estrato córneo (Dimakakos et al., 1997). A próxima camada, a derme,

retrata uma série de ecos com várias intensidades, devido à reflexão do ultrassom da interface entre as fibras de colágeno. Finalmente, a camada subcutânea contém linhas ecogênicas horizontais ou obliquamente orientadas, causadas por feixes de tecido conjuntivo que representam glóbulos de gordura e septos do tecido conjuntivo (Doldi et al., 1992).

A ecogenicidade subcutânea pode ser classificada em: 1) nenhuma; 2) difusa com linhas ecogênicas horizontais; e 3) difusa com linhas ecogênicas aumentadas e borradas. A espessura da pele e tecido subcutâneo, bem como a ecogenicidade e o grau de ecogenicidade do tecido subcutâneo (Ashikaga et al., 2005).

A imagem de US Doppler colorida é utilizada para visualização de vasos sanguíneos, incluindo vasos com diâmetro de apenas 1-2 mm, permitindo assim a detecção da anatomia e função dos vasos danificados, solucionando alguns problemas relacionados à sensibilidade ainda baixa do US na imagem tecidual (Rockson et al., 2018). A obstrução venosa ocorre concomitantemente ao linfedema crônico, com uma taxa de incidência de 4,6% (Szuba et al., 2002).

Embora as recomendações das diretrizes de diagnóstico do linfedema possam estar tipicamente atrasadas em relação a novos desenvolvimentos no campo diagnóstico, as mudanças nas diretrizes dependem de evidências robustas, necessárias para o US. Certamente, a disponibilidade imediata e a natureza não invasiva do US podem fazer dessa modalidade a primeira escolha para estabelecer o diagnóstico de linfedema. A interpretação das imagens US por um profissional experiente com as características do linfedema é essencial.

A interpretação de imagens US deve ser acompanhada pelos achados clínicos típicos do linfedema. Infelizmente, ainda existem poucos estudos clássicos bem feitos

deste novo teste de diagnóstico que comparam o US com um padrão-ouro (Forte et al., 2019).

1.4.3 Elastografia por ultrassom

Muito utilizada e difundida como uma ferramenta de diagnóstico diferencial nos casos de câncer de mama (Stoian et al., 2016), o modo elastografia no ultrassom (US) também se mostra eficaz para medidas quantitativas e objetivas do edema da mama pós radioterapia (Adriaenssens et al., 2012). A elastografia, visa mapear a rigidez dos tecidos das imagens, fornecendo informações adicionais e clinicamente relevantes com o objetivo de reproduzir a palpação manual através da tensão do tecido sobre um estresse. O mapeamento da rigidez pode ser estimado a partir da análise da deformação no tecido sob estresse (métodos *quasi-static*) ou da imagem de ondas de cisalhamento e ondas mecânicas, cuja propagação é governada pela rigidez do tecido (Gennisson et al., 2013).

A relação simples e intuitiva entre palpação e elastografia pode apresentar muitas aplicações. Onde quer que a palpação demonstre ter um valor clínico, a elastografia pode ser vista como uma ferramenta relevante para o diagnóstico (Gennisson et al., 2013). No linfedema de membros inferiores, foi possível observar uma maior rigidez do tecido subcutâneo por meio da elastografia (Suehiro et al., 2014).

O princípio para formação de imagem por elastografia baseia-se no fato de que quando um meio elástico é deformado por uma tensão constante e uniaxial, todos os pontos no meio sofrem uma deformação longitudinal cuja componente principal está ao longo do eixo de deformação. Como diferentes tipos de tecidos possuem módulo elástico, ou módulo de Young, distintos, a deformação de cada tecido será relativamente maior ou menor comparando-se entre estes tecidos. Tecidos mais rígidos deformam-se menos, enquanto tecidos menos rígidos deformam-se mais. Desta forma, o mapa elastográficos é

obtido a partir da comparação entre mapas de radiofrequência (RF) adquiridos por ultrassom antes e após a compressão; e possibilita mapear e identificar estruturas de acordo com sua dureza (Gennisson et al., 2013).

A Figura 4 ilustra o procedimento de compressão e descompressão para gerar um perfil de deformação. Como o módulo elástico, ou módulo de Young (K) é definido como sendo a razão entre a tensão exercida (σ) e a deformação (ε) sofrida pelo tecido, ao considerarmos que a distribuição de tensões é constante e que os tecidos são materiais isotrópicos, é possível obter o mapa elastográfico (em termos do Módulo de Young) a partir da distribuição axial de deformação no tecido.

$$K = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (1)$$

Figura 4. Ilustração de um ensaio elastográfico por ultrassom, onde um phantom que possui uma camada k' , cujo módulo de Young é muito maior que o background k , é comprimido e descomprimido aplicando-se uma força com o cabeçote do transdutor ultrassônico. Ao lado tem-se o perfil de deformação resultante do respectivo modelo sob tal ensaio. Fonte: Arquivo Pessoal

1.5 DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS PARA DESENVOLVIMENTO DO *PAD*

Foram elaborados dois *pad* para avaliação do tecido acometido por linfedema decorrente de tratamento do câncer de mama, no Grupo de Inovação em Instrumentação médica e Ultrassom (GIIMUS) do Departamento de Física na Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (FFCLRP-USP).

O primeiro *pad* de referência, foi desenvolvido utilizando um material produzido a partir de um copolímero em bloco de estireno - etileno/butileno - estireno (SEBS) - Shore 64, com 10% em massa. O segundo *pad*, considerado um simulador clínico, simulando o tecido com linfedema, constou de duas camadas (M e L), sendo a camada M com 9% de SEBS (Shore 72), simulando a região fibrótica, e a camada L com 9% de SEBS (Shore 72) mais 5% de polietileno, para aumentar a rigidez do material. Também foram inseridas 0,1% de micropartículas de policloreto de vinila (PVC) no preparo de cada material, para mimetizar o espalhamento das ondas ultrassônicas em tecidos biológicos e deixar a imagem de ultrassom (modo B), com aparência equivalente.

A Figura 5A apresenta os materiais desenvolvidos, ilustra o *pad* desenvolvido para mimetizar o linfedema, sendo que o *pad* de referência se encontra acoplado ao simulador clínico. A Figura 5B apresenta um esquema da disposição dos diferentes materiais utilizados.

Figura 5. (a) Imagem do *pad* acoplado ao simulador clínico. (b) Ilustração do ordenamento dos materiais utilizados, onde (P) é o *pad* de referência, feito a base de SEBS (Shore 64), (M) a camada do simulador clínico preparada com SEBS (Shore 72) e (L) a camada mais rígida do simulador feita com SEBS (Shore 72) e polietileno.

Fonte: Arquivo Pessoal

A caracterização do Módulo de Young em quilopascal (kPa), que define a rigidez dos materiais do *pad*, foi efetuada a partir de um ensaio mecânico em três amostras cilíndricas (com 2,5 cm de diâmetro e 2 cm de altura) de cada material, utilizando um texturômetro modelo TA.XT Plus *Texture Analyzer* (Stable Micro Systems, Surrey, UK).

O teste mecânico consistiu em comprimir cada amostra ao longo do seu eixo axial em 15% de sua altura com uma ponta de prova específica para sua geometria (Cabrelli et al., 2017). O texturômetro forneceu por meio do *software Exponet* (Stable Micro Systems, Surrey, UK), gráficos de deformação em função da tensão mecânica aplicada; e o módulo de Young foi estimado calculando-se o coeficiente angular do gráfico obtido por meio deste mesmo software (Figura 6).

Figura 6. Aparato instrumental para medida do módulo de Young (em kPa).
Fonte: Arquivo Pessoal

1.5.1 Processamento dos dados adquiridos por ultrassom para obtenção de mapas de deformação e análise dos resultados

Para geração de mapas de deslocamento no *pad* foi empregada a técnica de *block matching*, cujo algoritmo é utilizado para determinar os deslocamentos das estruturas internas dos tecidos quando deformados (Huang et al., 2019).

Para detectar a deformação relativa de um tecido afetado por linfedema em relação à deformação do *pad* de referência desenvolvido e caracterizado a técnica de *block matching*, foi aplicada em mapas de sinais de ultrassom (US), coletados em modo de radiofrequência (RF), gerados por um aparelho de ultrassom da marca Ultrasonix (Sonix RP, Richmond, BC, Canadá).

O algoritmo de *block matching* implica que ao menos dois mapas de RF sejam obtidos, um antes da aplicação de uma tensão, e o outro após a aplicação desta tensão (Huang et al., 2019).

A Figura 7 ilustra o esquema de um mapa de RF, ou seja, um padrão de pontos (mostrados com a letra x dentro da região de interesse). Estes pontos correspondem aos ecos gerados pela reflexão dos sinais de ultrassom pelas estruturas refletoras do meio.

Figura 7. Em (a) representação de uma parte do mapa de RF adquirido em um estado de pré-compressão, no tempo t . Os pontos são representados pelas letras x, e os limites do kernel, representados pelas linhas sólidas. Em (b), o kernel é mostrado em mais detalhes, onde é possível observar o ponto de referência $r(0,0,t)$ bem como outro ponto de exemplo, $r(1,2,t)$. **Fonte:** Modificado de Hall e Zhu 2003.

Na técnica empregada, um kernel, dado por:

$$(t) = K(r(i, j, t)) \quad (2)$$

Em um tempo t é definido como um grupo de pontos, localizados em uma janela que inclui um ponto de referência $r(0,0,t)$ (Figura 7(a)). Considerando que a região de interesse da Figura 7(a) foi submetida a uma tensão, que acarretou em sua deformação, cada ponto $r_1(i,j,t)$ irá deslocar-se para uma nova posição $r_2(i,j,t)$, dada por:

$$r(i, j, t+1) = r(i, j, t) + D(i, j, t), \quad (3) \quad 21r$$

Em que $D_r(i,j,t)$ representa o deslocamento da estrutura $r_1(i,j,t)$ nas direções i e j (Figura 3(b)). O deslocamento $D_r(i,j,t)$ de cada ponto $r_n(i,j,t)$ é determinado através da correlação cruzada ($f * g$) entres os dois mapas, dada por:

$$(f * g)(x) = h(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(u) \cdot g(x - u) du \quad (4)$$

A letra f representa o sinal do eco gerado pré-compressão e g , pós-compressão, e em seguida se obtém a função $f * g$, que representa a área de intersecção entre ambos os

sinais em função da translação de um dos sinais; e o deslocamento $D_r(i,j,t)$ é obtido pegando o valor máximo desta função, como mostra a Figura 8.

Figura 8. Ilustração dos sinais de eco obtidos antes, f , e após, g , a compressão do tecido, e a respectiva correlação cruzada entre os sinais $f*g$.

Fonte: Arquivo Pessoal

1.5.2 Aplicação do protocolo de medida desenvolvido em pacientes afetados por linfedema

Após o desenvolvimento e caracterização do *pad* de referência, o protocolo adotado para geração dos mapas elastográficos consistiu em 2 etapas: 1) estabelecer o ponto de medida na região central do membro superior afetado pelo linfedema e o contralateral; 2) acoplar o *pad* de referência ao membro no ponto de interesse e adquirir a imagem em modo B, os mapas de RF e os mapas elastográficos de ambos os membros superiores (afetado pelo linfedema e não afetado pelo linfedema), utilizando um equipamento de ultrassom da marca Ultrasonix (Sonix RP, Richmond, BC, Canada), Figura 9.

Figura 9. Imagem ilustrativa da colocação do *pad* e avaliação para obtenção das imagens de ultrassom.
Fonte: Arquivo Pessoal

1.5.3 Caracterização mecânica dos materiais utilizados no desenvolvimento do *pad*

A Tabela 2 mostra os valores obtidos da caracterização mecânica de diferentes materiais utilizados no desenvolvimento do *pad* com diferentes camadas, sendo a camadas denominada L, mimetizando pele e músculos, e camada M, mimetizando tecido subcutâneo afetado por fibrose.

Tabela - 2. Caracterização mecânica dos materiais utilizados no desenvolvimento do *phantom* de referência, *pad*, e do simulador clínico do linfedema

		Materiais	Módulo de Young (kPa)
<i>Pad de referência</i>		SEBS (Shore 64)	$38,7 \pm 0,7$
Simulador Clínico	Camada M	SEBS (Shore 72)	$72,2 \pm 1,5$
	Camada L	SEBS (Shore 72) e polietileno	141 ± 3

1.5.4 Mapas de deformação do simulador clínico acoplado ao *pad* de referência

Para verificar a eficiência do protocolo desenvolvido, efetuou-se um ensaio de compressão e descompressão *free-hand* no *pad* de referência acoplado ao *pad* simulador clínico do linfedema, uma vez que o módulo de Young do objeto que simula um tecido afetado por linfedema é conhecido, pode-se verificar se o perfil de deformação obtido por meio do processamento dos dados é condizente com o esperado. A Figura 10 apresenta o mapa de deformação (*Strain Map*), imagem em modo B, e uma ilustração da disposição dos materiais utilizados no ensaio.

Figura 10. (a) ilustração do ordenamento dos materiais utilizados no ensaio elastográfico, onde (P) é o *pad* de referência, feito a base de SEBS (Shore 64), (M) a camada do simulador clínico preparada com SEBS (Shore 72) e (L) a camada L do simulador feita com SEBS (Shore 72) e polietileno; (b) é a imagem em Modo B do conjunto; e (c) é o mapa de deformação do mesmo.

Fonte: Arquivo Pessoal

As regiões de interesse (ROIs - *region of interest*) desenhadas na Figura 10(c), indicam as regiões selecionadas para o cálculo do valor de deformação mediana de cada material que é chamado de *Strain Ratio*, calculado fazendo a razão entre os valores alcançados para a deformação mediana de cada ROI, o qual resultou em 0,31. Por outro lado, calculou-se a razão entre os Módulos de Young caracterizados para comparação;

pois como demonstrado na equação (2), a deformação é proporcional ao módulo de Young se considerarmos que a distribuição de tensões é constante.

Tanto o Módulo de Young quanto o *Strain Ratio* são parâmetros que podem ser utilizados para interpretação da elastografia (Bojanic et al., 2017). O valor obtido para a razão dos Módulos de Young dos respectivos materiais foi de 0,27, o valor calculado para *Strain Ratio* foi de 0,31. Portanto, os valores para a medida são próximos, sendo assim, o protocolo desenvolvido apresenta resultados condizentes com o esperado, e pode ser adotado como um método para quantificar o grau de rigidez de tecidos afetados por linfedema.

1.5.5 Mapa elastográficos do tecido afetado por linfedema

A partir das imagens da Figura 11, observa-se que é possível distinguir o tecido comprometido pelo linfedema do não afetado por meio dos mapas elastográficos gerados com o auxílio do *pad* de referência em uma paciente. Na Figura 11(a) observa-se que o tecido subcutâneo comprometido pela disfunção apresenta uma maior rigidez que o *pad* de referência. Enquanto na Figura 11(b) o tecido subcutâneo não afetado apresenta a mesma coloração que o *pad* no mapa elastográfico, e, portanto, apresenta rigidez semelhante.

Figura 11. Mapas de elastográficos adquirido pelo aparelho Ultrasonix, (a) do membro superior afetado por linfedema, e (b) do membro superior não afetado pelo linfedema, ambos adquiridos no ponto medial do antebraço. *Fonte: Arquivo Pessoal*

Objetivos

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar as características biomecânicas de elasticidade e viscosidade do tecido afetado pelo linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a ocorrência longitudinal do linfedema em mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama;
- Avaliar os fatores de risco do linfedema em mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama;
- Identificar as regiões mais afetadas pelo aumento de volume do membro superior afetado pelo linfedema;
- Elaborar e caracterizar um material mimetizador de tecidos (*phantom*), como padrão nas medidas de ultrassom;
- Avaliar e mensurar a espessura do tecido afetado pelo linfedema;
- Avaliar a entropia do tecido afetado pelo linfedema;
- Avaliar a ecogenicidade do tecido afetado pelo linfedema;
- Avaliar a rigidez do tecido subcutâneo e sua topografia no membro superior afetado e não afetado pelo linfedema;
- Avaliar e relacionar a rigidez do tecido subcutâneo entre os membros superiores afetado e não afetado por linfedema.

Referências

3. REFERÊNCIAS

Adriaenssens N, Belsack D, Buyl R, Ruggiero L, Breucq C, De Mey J, Lievens P, Lamote J. Ultrasound elastography as an objective diagnostic measurement tool for lymphoedema of the treated breast in breast cancer patients following breast conserving surgery and radiotherapy. *Radiol Oncol*. 2012 Dec;46(4):284-95.

Armer J and Fu MR: Age differences in post-breast cancer lymphedema signs and symptoms. *Cancer Nurs*. 2005; 28: 200-207.

Asdourian MS, Skolny MN, Brunelle C, et al. Precautions for breast cancer-related lymphoedema: risk from air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, skin puncture, extreme temperatures, and cellulitis. *Lancet Oncol*. 2016;17:392–405.

Asdourian MS, Swaroop MN, Sayegh HE, Brunelle CL, Mina AI, Zheng H, Skolny MN and Taghian AG: Association between precautionary behaviors and breast cancer-related lymphedema in patients undergoing bilateral surgery. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3934-394.

Ashikaga T, Burns D, O'Brien P, Schaberg KB, Huston D. Texture analysis of post breast cancer lymphedema ultrasound images obtained using a portable device--a pilot study. *Lymphat Res Biol*. 2005;3(3):147-55.

Bates DO. An interstitial hypothesis for breast cancer related lymphoedema. *Pathophysiology*. 2010 17: 289-294.

Bojanic K, Katavic N, Smolic M, et al. Implementation of Elastography score and strain ratio in combination with B-mode Ultrasound avoid unnecessary biopsies of breast lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2017; 43:804-816.

Bok SK, Jeon Y, Lee JA, Ahn SY. Evaluation of stiffness in postmastectomy lymphedema using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective randomized controlled study for identifying the optimal pneumatic compression pressure to reduce stiffness. *Lymphat Res Biol*. 2018;16:36-42.

Cabrelli LC, Pelissari PIBGB, Deana AM, Carneiro AAO, Pavan TZ. Stable phantom materials for ultrasound and optical imaging. *Phys Med Biol*. 2017;62(2):432-447.

Cariati M, Bains SK, Grootendorst MR, Suyoi A, Peters AM, Mortimer P, Ellis P, Harries M, Van Hemelrijck M and Purushotham AD: Adjuvant taxanes and the development of breast cancer-related arm lymphoedema. *Br J Surg*. 2015; 102: 1071-1078.

Cellina M, Oliva G, Menozzi A, Soresina M, Martinenghi A C, Gibelli D. Non-contrast magnetic resonance lymphangiography: an emerging technique for the study of lymphedema. *Clin Imaging*. 2019;53:126-133

Cornish BH, Chapman M, Thomas BJ, Ward LC, Bunce IH and Hirst C: Early diagnosis of lymphedema in postsurgery breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 904. 2000;571-575.

De Brucker B ,Zeltzer A, Seidenstuecker K, Hendrickx B, Adriaenssens N, Hamdi M. Breast Cancer-Related Lymphedema: Quality of Life after Lymph Node Transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):1673-80.

Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, Goldman M, Hudson M, Khakpour N, King A, et al. Survivorship, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* . 2018; 16: 1216-1247.

Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, Goldman M, Hudson M, Khakpour N, King A, et al. Survivorship, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018; 16: 1216-1247, 2018.

Dimakakos PB, Stefanopoulos T, Antoniadou P, Antoniou A, Gouliamos A, Rizos D. MRI and ultrasonographic findings in the investigation of lymphedema and lipedema. *Int Surg*. 1997;82:411–416.

DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(6): 500-15.

Doldi SB, Lattuada E, Zappa MA, Pieri G, Favara A, Micheletto G. Ultrasonography of extremity lymphedema. *Lymphology*.1992;25:129-133.

Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H and Holzel D: Axilla surgery severely affects quality of life: Results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2003; 79: 47-57.

Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Cinotto GJ, McLaughlin SA. Ultrasound Elastography Use in Lower Extremity Lymphedema: A Systematic Review of the Literature.*Cureus*. 2019; 11(9): e5578.

Fosbol M, Zerahn B. Contemporary Methods of Body Composition Measurement. *Clin Physio Funct Imaging*. 2015;35(2):81-97.

Geller BM, Vacek PM, O'Brien P and Secker-Walker RH: Factors associated with arm swelling after breast cancer surgery. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12: 921-93.

Gennisson JL, Deffieux T, Fink M,Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):487-95.

Ghonchen M, Pournamdar R Z, Salehinya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:43-6.

Gjorup C, Zerahn B and Hendel HW: Assessment of volume measurement of breast cancer-related lymphedema by three methods: Circumference measurement, water displacement, and dual energy X-ray absorptiometry. *Lymphat Res Biol*. 2010; 8: 111-119.

Gjorup CA, Hendel HW, Klausen TW, Zerahn B, Hölmich LR. Reference values for assessment of unilateral limb lymphedema with dual-energy X-Ray absorptiometry. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(1):75-84.

Goldman J, Conley KA, Raehl A, Bondy DM, Pytowski B, Swartz MA, Rutkowski JM, Jaroch DB and Ongstad EL: Regulation of lymphatic capillary regeneration by interstitial flow in skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292: 2176-2183.

Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 89: 221-226.

He L, Qu H, Wu Q, Song Y. Lymphedema in survivors of breast cancer (Review). *Onco Lett*. 2020;19(3):2085;2096.

Huang H, Zhou C, Gong W, Song L. Block matching low-rank for ghost imaging. *Opt Express*. 2019; ;27(26):38624-38634

Iyigun ZE, Duymaz T, Ilgun AS, Alco G, Ordu C, Sarsenov D, Aydin AE, Celebi FE, Izci F, Eralp Y and Ozmen V: Preoperative lymphedema-related risk factors in early-stage breast cancer. *Lymphat Res Biol*. 2018; 16: 28-35.

Jammallo LS, Miller CL, Singer M, et al. Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(1):59-67.

Johnson KC, DeSarno M, Ashikaga T, Dee J, Henry SM. Ultrasound and Clinical Measures for Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016;14(1):8-17.

Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N and Alitalo K: A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J*. 1996; 15: 290-298.

Kataru RP, Wiser I, Baik JE, Park HJ, Rehal S, Shin JY, Mehrara BJ. Fibrosis and Secondary Lymphedema: Chicken or Egg? *Transl Res*. 2019;209:68-76.

Kim M, Shin KH, Jung SY, et al. Identification of prognostic risk factors for transient and persistent lymphedema after multimodal treatment for breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2016;48(4):1330-1337.

Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, Kajiwaru Y. Ultrastructural observations of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities. *Plast Reconstr Surg*. 1996; 97:397-405.

Lacombe MT et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: Randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ*. 2010; 340: b5396.

Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(1):8-24.

Lee YM, Lee SH, You HJ, Jung JA, Yoon ES, Kim DK. Lymphatic vessel mapping in the upper extremities of a healthy Korean population. *Arch Plast Surg*. 2018; 45(2):152-157.

Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory manifestations of lymphedema. *Int J Mol Sci*. 2017;18:171.

Mazzei MA, Gentili F, Mazzei FG, Gennaro P, Guerrieri D, Nigri A, et al. High-resolution MR lymphangiography for planning lymphaticovenous anastomosis treatment: a single-centre experience. *Radiol Med*. 2017;122(12):918-927.

McDuff SGR, Mina AI, Brunelle CL, Salama L, Warren LEG, Abouegylah M, Swaroop M, Skolny MN, Asdourian M, Gillespie T, et al. Timing of lymphedema after treatment for breast cancer: When are patients most at risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 103: 62-70.

McLaughlin SA, Staley AC, Vicini F, Thiruchelvam P, Hutchison NA, Mendez J, MacNeill F, Rockson SG, DeSnyder SM, Klimberg S, et al. Considerations for clinicians in the diagnosis, prevention, and treatment of breast cancer-related lymphedema: Recommendations from a multidisciplinary expert ASBrS panel: Part 1: Definitions, assessments, education, and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24: 2818-2826.

McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, Riedel ER, Van Zee KJ. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5213-9.

Menezes MM, Bello MA, Millen E. Breast reconstruction and risk of lymphedema after mastectomy: a prospective cohort study with 10 years of follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(9):1218-26.

Miller CL, Colwell AS, Horick N, et al. Immediate implant reconstruction is associated with a reduced risk of lymphedema compared to mastectomy alone: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2016 Feb;263(2):399-405.

Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer* 83(12 Suppl American).1998; 2798-2802.

Narushima M,Yamamoto T, Ogata F,Yoshimatsu H,Mihara M,Koshima I. Indocyanine green lymphography findings in limb lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2016;32(1):72-79.

Nascinben Matheus, C; Guirro, ECO. Change in blood flow velocity demonstrated by Doppler ultrasound in upper limb after axillary dissection surgery for the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;12(7):697-704.

Newman B, Lose F, Kedda MA, Francois M, Ferguson K, Janda M, Yates P, Spurdle AB and Hayes SC: Possible genetic predisposition to lymphedema after breast cancer. *Lymphat Res Biol*. 2012 10: 2-13.

Newman B, Lose F, Kedda MA, Francois M, Ferguson K, Janda M, Yates P, Spurdle AB and Hayes SC: Possible genetic predisposition to lymphedema after breast cancer. *Lymphat Res Biol*. 2012;10: 2-13.

O'Donnell Jr TF, Rasmussen JC, Sevic-Muraca EM. New Diagnostic Modalities in the Evaluation of Lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017; 5(2): 261–273.

Partsch H: Practical aspects of indirect lymphography and lymphoscintigraphy. *Lymphat Res Biol* 1. 2003; 71-73.

Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD and Abbott JM: The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16: 775-782.

Patel KM, Marinque O, Sosim M, Hahimi MA, Poysophon P, Henderson R. Lymphatic mapping and lymphedema surgery in the breast cancer patient. *Gland Surg*. 2015; 4:244–56.

Penn IW, Chang YC, Chuang E, Chen CM, Chung CF, Kuo CY and Chuang TY: Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: A 5-year cohort study. *Support Care Cancer*. 2019; 27: 991-1000.

Qin ES, Bowen MJ and Chen WF: Diagnostic accuracy of bioimpedance spectroscopy in patients with lymphedema: A retrospective cohort analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018; 71: 1041-1050.

Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1131: 147-154.

Rockson SG: Lymphedema after Breast Cancer Treatment. *N Eng J Med.* 2018; 379: 1937-1944.

Soran A, Ozmen T, McGuire KP, Diego EJ, McAuliffe PF, Bonaventura M, Ahrendt GM, DeGore L, Johnson R. The importance of detection of subclinical lymphedema for the prevention of breast cancer-related clinical lymphedema after axillary lymph node dissection; A prospective observational study. *Lymphat Res Biol.* 2014; 12: 289-294.

Stoian D, Timar B , Craina M , Bernad E, Petre I, Craciunescu M. Qualitative strain elastography - strain ratio evaluation - an important tool in breast cancer diagnostic. *Med Ultrason.* 2016 Jun;18(2):195-200.

Stoian D, Timar B , Craina M , Bernad E, Petre I, Craciunescu M. Qualitative strain elastography - strain ratio evaluation - an important tool in breast cancer diagnostic. *Med Ultrason.* 2016 Jun;18(2):195-200.

Stout NL, Pfalzer LA, Springer B, Levy E, McGarvey CL, Danoff JV, Gerber LH and Soballe PW: Breast cancer-related lymphedema: Comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care. *Phys Ther.* 2012; 92: 152-163.

Suami H, Pan WR, 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.

Suehiro K, Nakamura K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Ueda K, Samura M, Hamano K. Real-time tissue elastography assessment of skin and subcutaneous tissue strains in legs with lymphedema *J Med Ultrason.* 2014;41(3):359-64.

Suehiro K, Nakamura K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Ueda K, Samura M, Hamano K. Real-time tissue elastography assessment of skin and subcutaneous tissue strains in legs with lymphedema *J Med Ultrason.* 2014;41(3):359-64.

Szuba A, Razavi M and Rockson SG: Diagnosis and treatment of concomitant venous obstruction in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Interv Radiol.* 2002; 13: 799-803.

Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: anatomy, physiology and pathogenesis. *Vasc Med.* 1997; 2:321–326.

Vaz MMOLL; Guirro RRJ; Montezuma T; Perez CS; Guirro ECO. Alteration of Blood Circulation in the Upper Limb Before and After Surgery for Breast Cancer Associated

with Axillary Lymph Node Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy. *Lymphatic Research and Biology*. 2017; 343-348.

Visser J, van Geel M, Cornelissen AJM, van der Hulst RRWJ and Qiu SS: Breast cancer-related lymphedema and genetic predisposition: A systematic review of the literature. *Lymphat Res Biol*. 2019 17: 288-293.

Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: A comprehensive review. *Ann. Plast. Surg*. 2007; 59:464–472.

PARTE II

ESTUDO I:

Áreas de maior acometimento e o tempo de instalação do linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama – Estudo retrospectivo com 11 anos de seguimento.

Submetido no periódico “*International Journal of Clinical Oncology*”

ESTUDO II:

Relação do linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama e as características biofísicas do tecido afetado

Submetido no periódico “*PLOS ONE*”

ESTUDO III:

Caracterização elastográfica de medidas e achados clínicos da fibrose tecidual do linfedema decorrente do câncer de mama

Submetido no periódico “*Journal of Medical System*”

Estudo I

**ÁREAS DE MAIOR ACOMETIMENTO E O TEMPO DE INSTALAÇÃO DO
LINFEDEMA DECORRENTE DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
MAMA: ESTUDO RETROSPECTIVO COM 11 ANOS DE SEGUIMENTO.**

**AREAS OF GREATEST INVOLVEMENT AND ONSET OF LYMPHEDEMA
RESULTING FROM BREAST CANCER TREATMENT: A RETROSPECTIVE
STUDY ON AN 11-YEAR FOLLOW-UP.**

Carolina Mestriner^a, Carla Silva Perez^{ab}, Victoria Carrer Nardo^a, Elaine Caldeira de Oliveira Guirro^{ab}

^a Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

^b Departamento de Ciências das Saúde, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

Artigo submetido no periódico “*International Journal of Clinical Oncology*”

RESUMO

Introdução: O linfedema é uma condição relativamente comum que envolve o membro superior homolateral a intervenções terapêuticas relacionadas ao tratamento do câncer de mama, afeta o membro de forma irregular e o período de surgimento ainda é controverso. O objetivo do estudo foi identificar as regiões do membro superior mais afetadas pelo linfedema, bem como o período de desenvolvimento longitudinal da morbidade em mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo de dados provenientes de mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama. Foram considerados dados referentes à avaliação clínica, medidas de volume dos membros superiores, efetuadas mensalmente após a cirurgia, em um período de onze anos. **Resultados:** Foram avaliados dados de 792 mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama, sendo 296 mulheres com linfedema (39%), 181 (24%) com linfedema instalado antes do período avaliado, e 115 (15%) desenvolveram o linfedema no decorrer deste período. O tempo médio de surgimento do linfedema foi de 23,35 meses (IC 95%, 16,47 – 26,69). As regiões de maior volume do membro superior afetado foram as mais proximais ao cotovelo. Na identificação precoce, a diferença de volume entre os membros superiores afetado e não afetado pelo linfedema foi menor. **Conclusão:** O período de surgimento do linfedema após o tratamento do câncer de mama é irregular, e as regiões mais afetadas pelo linfedema são as próximas a região cubital.

Palavras-chave: Câncer de mama; Linfedema; Análise volumétrica.

ABSTRACT

Introduction: Lymphedema is a relatively common condition that involves the homolateral upper limb in therapeutic interventions related to the treatment of breast cancer, it affects the limb irregularly, and its onset is still controversial. The objective of the study was to identify the regions of the upper limb most affected by lymphedema, as well as the period of longitudinal morbidity development in women undergoing breast cancer treatment. **Methodology:** A retrospective cohort study on data from women submitted to breast cancer treatment. Data regarding the clinical evaluation, volume measurements of upper limbs, performed monthly after surgery, over eleven years, were considered. **Results:** Data from enrolled in the study, 296 women with lymphedema (39%), 181 (24%) with lymphedema installed prior to the period evaluated, and 115 (15%) developed lymphedema during the investigation. The mean time of lymphedema onset was 23.35 months (95% CI, 16.47 - 26.69). The regions with the highest volume of the affected upper limb were the most proximal to the elbow. In early identification, the difference in volume between affected and unaffected upper limbs was smaller. **Conclusion:** The period of manifestation of lymphedema after the treatment of breast cancer is irregular, and the most affected regions are those near the cubital region.

Keywords: Breast cancer; Lymphedema, Volumetric analysis.

INTRODUÇÃO

No mundo são estimados mais de 2.1 milhões de novos casos de câncer de mama por ano (Bray et al., 2018). O desenvolvimento de novos tratamentos do câncer de mama produziu aumento das taxas de sobrevivência, no entanto, morbidades decorrentes do tratamento cirúrgico e adjuvante ainda preocupam. O linfedema de membro superior é uma complicação frequentemente relacionada, caracterizado por uma condição crônica (Nascimben et al., 2011; Plesca et al., 2016; Rezende et al., 2017) que envolve o sistema linfático e sanguíneo (Nascimben et al., 2011; Rezende et al., 2011) e possui um tempo para o surgimento ainda desconhecido, podendo variar de meses a anos (Menezes et al., 2016). Promove consequências físicas, emocionais, funcionais e sociais, e consequente impacto negativo na qualidade de vida dessas mulheres (Jager et al., 2006; Shih et al., 2017).

A etiologia e os fatores de risco do linfedema parecem ser multifatoriais e não são totalmente compreendidos. Os procedimentos invasivos realizados no membro homolateral ao câncer de mama, a linfadenectomia e/ou radioterapia axilar, obesidade, e predisposição individual prévia a cirurgia são os principais fatores de risco evidenciados na literatura (Yildirim et al., 2000; Meric et al., 2002; Nascimben et al., 2011; De Brucker et al., 2016;). O volume, considerado “padrão ouro” para mensuração de edemas irregulares, é a principal medida de rotina para o diagnóstico e avaliação da evolução de tratamentos do linfedema (Petrek et al., 2000). Pode ser avaliado de forma direta pela pletismografia por deslocamento de água, ou de forma indireta por cálculo que considera sete pontos de medida do membro superior, delimitados por circunferências (cone truncado). A perimetria é procedimento importante, tanto para auxiliar no cálculo do volume, quanto para identificar o local mais afetado (Sander et al., 2002).

O objetivo deste estudo foi: 1) avaliar os fatores de risco, a incidência longitudinal e o tempo de surgimento do linfedema em mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama; 2) identificar as regiões mais afetadas pelo aumento de volume do membro superior por meio de perimetria e volumetria.

METODOLOGIA

Amostra e procedimentos

Trata-se de um estudo do tipo coorte de mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama em um único centro (Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência na Reabilitação de Mulheres Mastectomizadas - EERP) entre Janeiro/2008 a Dezembro/2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, processo CAAE 65981216.4.0000.5440.

Mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama foram elegíveis para este estudo. Foram excluídas pacientes com qualquer condição funcional dos membros superiores antes do tratamento cirúrgico para o câncer de mama. Foram considerados dados de 792 mulheres de acordo com os critérios de elegibilidade, computados de avaliações mensais, relacionados à ocorrência de linfedema.

Foi coletado na revisão dos prontuários diferença maior de 2,0 cm em mais de dois pontos, sendo relatada no membro superior homolateral à cirurgia em qualquer momento quando comparado com o membro contralateral. Os dados de pacientes sem diagnóstico de linfedema durante o período de acompanhamento, ou decorrente da última avaliação concluída antes de onze anos após a revisão do procedimento cirúrgico foram considerados.

Avaliação do volume do membro superior

A análise da perimetria considerou sete pontos partindo da linha do cotovelo, localizados a uma distância de 7 e 14 centímetros no braço e o último ponto localizado na prega axilar. No antebraço, os pontos foram igualmente localizados a uma distância de 7 e 14 centímetros partindo da linha do cotovelo, e o último ponto localizado na linha flexora do punho (Andersen et al., 2000).

O desfecho da medida do linfedema foi obtido por meio de medida indireta de volume, determinada pela circunferência do membro superior. O volume do membro foi calculado a partir das medidas da circunferência, tratando cada segmento do membro como um par de circunferências, formado pelos pontos de medidas das circunferências dos sete pontos do braço e antebraço, chamados de cones truncados (Sander et al., 2002).

O método de medida do volume indireto possui bons níveis de confiabilidade intra e inter-examinadores, com valores de coeficiente de correlação intraclass (ICC) de 0.99, e apresenta facilidade operacional (Taylor et al., 2006). O excesso de volume estimado final corresponde à soma das diferenças entre cada ponto. O linfedema foi considerado quando se obteve uma diferença > 2 cm na perimetria de dois ou mais pontos pré-determinados no membro afetado quando comparado ao membro contralateral (Sander et al., 2002).

Para análise, os cones truncados foram numerados de 1-6, sendo o número 1 mais próximo da axila e 6 do punho, as numerações intermediárias correspondem aos cones próximos ao cotovelo, ilustrados na Figura 1.

Os dados relativos à ocorrência de linfedema prévia as atividades no setor de atendimento considerado foram envolvidos na análise do tempo de ocorrência, topografia e características do linfedema, mas não foram considerados para o determinar o tempo de surgimento do linfedema.

Fig 1. Pontos referente a perimetria (C.1...C.7) e regiões dos cones truncados (V.1...V.6) no membro superior. **Fonte:** Arquivo Pessoal

Análise Estatística

Foi efetuada análise descritiva para a mensuração topográfica, sendo que inicialmente foram verificadas as pressuposições de normalidade para dos dados por meio do teste de Kolmogorov. Diante de uma distribuição normal e relacionada, foi aplicado o teste T relacionado. Em todas as análises foi considerado o nível de significância alfa = 5%. As análises foram processadas em um único pacote estatístico (SPSS versão 14.0, Inc., USA).

RESULTADOS

Os dados demográficos e clínicos referentes a 792 mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama (nT) no momento do diagnóstico e das 296 mulheres que desenvolveram linfedema (nL) após o tratamento são apresentados na Tabela 1. Foi observada maior ocorrência em mulheres com 50 anos ou mais de idade (nT 58%, nL 58%), que não completaram o ensino fundamental (nT 44%, nL 45%), tinham o trabalho fora de casa como principal atividade (nT 58%, nL 54%) e eram obesas (nT 36%, nL 43%) ou com sobrepeso (nT 35%, nL 30%).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 792 mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama no momento do diagnóstico (nT) e das 296 mulheres que desenvolveram o linfedema (nL).

Variáveis	nT	%validaT^a	nL	%validL^a
Educação				
Analfabeto	34	5,27	9	3,52
Primário incompleto	286	44,34	116	45,49
Primário completo	79	12,24	25	9,80
Ensino médio incompleto	31	4,80	9	3,52
Ensino médio completo	146	22,63	47	18,43
Terceiro grau incompleto	26	4,03	16	6,27
Terceiro grau completo	85	13,17	34	13,33
Ocupação				
Dona de casa	251	38,91	102	40,00
Trabalho fora	375	58,13	138	54,11
Doenças crônicas				
Diabetes	96	14,88	43	16,86
Doenças cardíacas	59	9,14	23	9,01
Neurológicas	17	2,63	3	1,17
Hipertensão	262	40,62	120	47,05
Renal	29	4,49	13	5,09
Respiratory	35	5,42	17	6,66
Outras	125	19,37	47	18,43
Índice de Massa Corpórea (IMC)				
Obesidade (≥ 30)	235	36,43	111	43,52%
Sobrepeso (25 – 29,99)	229	35,50	79	30,98%
Apropriado (18,5 – 24,99)	145	22,48	42	16,47%
Abaixo peso ($< 18,49$)	5	0,77	-	-

^a Diferenças nos tamanhos das amostras correspondem à ausência de informação.

Quanto as características do tratamento oncológicas encontradas na Tabela 2, a mastectomia foi a abordagem mais frequente (nT 46%, nL 51%), com linfadenectomia axilar completa (nT 45%, nL 46%). A maioria dos pacientes foram submetidas a tratamento adjuvante com quimioterapia (nT 45%, nL 47%), radioterapia (nT 66%, nL 70%) e terapia hormonal (nL 52%, nT 53%).

Tabela 2. Características do tratamento oncológico e cirúrgico (nT = 792) com linfedema (nL = 296).

Características	nT	%validaT^a	nL	%validL^a
Tipo de cirurgia				
Mastectomia	384	59,52	144	56,46
Quadrantectomia	129	20,00	50	19,60
Nodulectomia	137	21,24	49	19,21
Lado da cirurgia				
Direito	273	41,67	122	47,84
Esquerdo	316	48,99	91	35,68
Bilateral	50	7,75	26	10,19
Sem informação	6	0,93	1	0,39
Linfonodo Sentinela				
Sim	147	22,79	46	18,03
Não retirar	129	20,00	57	22,35
Sem informação	369	57,20		
Linfadenectomia Axilar				
Sim	303	46,97	115	45,09
Não	48	7,32	13	0,05
Sem informação	294	45,58	5	1,96
Dreno				
1 semana	225	34,88	78	30,58
1– 2 semanas	287	44,49	55	21,56
>2 semanas	53	8,21	80	31,37
Não	49	7,59	25	9,80
Sem informação	83	12,86	2	0,78
Reconstrução				
Sim	106	16,43	33	12,94
Não	520	80,62	199	78,03
Sem informação	19	2,94	8	3,13
Quimioterapia				
Neo adjuvante	294	45,58	107	41,96
Adjuvante	292	45,27	121	47,45
Não	163	25,27	51	20,00
Sem informação	11	1,70	1	0,30
Radioterapia				
Sim	427	66,20	181	70,98
Não	169	26,20	46	18,03
Sem informação	49	7,59	13	5,09
Terapia Hormonal				
Sim	343	53,17	133	52,15
Não	225	34,88	85	33,33
Sem informação	77	11,93	22	8,62

^aA soma não corresponde à população total, uma vez que os pacientes poderiam ter mais de um tratamento.

No total, 296 mulheres apresentaram linfedema (39%), sendo que 181 (24%) chegaram ao centro com linfedema e 115 (15%) desenvolveram o linfedema no decorrer deste período. O tempo de surgimento do linfedema foi de 23, 25 meses (IC 95%, 16,47 – 26,69). Com relação ao tempo de surgimento do linfedema após o tratamento cirúrgico, 23,35 meses foi a média, com um intervalo de confiança de 16,47 a 26,69 meses. A incidência e tempo de surgimento do linfedema podem ser vistas na Figura 2.

Fig 2. Distribuição da prevalência e tempo de surgimento do linfedema

Os dados referentes a medida de volume indireta do membro superior homolateral à intervenção cirúrgica e afetado pelo linfedema apresentou uma diferença volumétrica significativamente maior no membro quando comparado ao membro superior não afetado. Além disso, os cones 2, 3 e 4, referente à parte distal do braço, região cubital e parte proximal do antebraço, foram os que apresentaram maior volume tanto no membro superior afetado quanto no não afetado (Tabela 3).

Tabela 3. Volume em cm³ dos cones truncados na volumetria, volume total e diferença do volume nos membros superiores afetado (MSA) e não afetado (MSNA) pelo linfedema (n =296).

Cones	MSA	MSNA	p
1	434,87 (207,85)	381,17 (180,85)	<0,001
2	705,90 (204,06)	606,50 (174,49)	<0,001
3	582,23 (152,21)	488,00 (120,91)	<0,001
4	480,87 (119,07)	405,38 (86,30)	<0,001
5	388,19 (109,56)	321,35 (73,65)	<0,001
6	366,23 (152,01)	300,76 (94,81)	<0,001
Total volume	2958,32 (799,49)	2501,97 (618,21)	
Diferença	0,201 (0,210)		

*Valores são apresentados em média e desvio padrão.

Considerando as 181 mulheres que compareceram ao centro com o linfedema já instalado, foi observado que as medidas de volume indireto apresentaram diferenças semelhante ao grupo de todas as mulheres com linfedema. No entanto, ao observar apenas as 115 mulheres que desenvolveram o linfedema enquanto estavam no serviço, a diferença de volume entre os membros foi menor quando comparado ao grupo que chegaram ao serviço com linfedema. Além disso, estas apresentaram uma diferença significativa apenas nos cones 2, 3 e 5, referente ao braço distal, região cubital e antebraço distal (Tabela 4).

Tabela 4. Volume em cm³ dos cones truncados na volumetria, volume total e diferença do volume nos membros superiores afetado (MSA) e não afetado (MSNA) pelo linfedema nas mulheres que chegaram ao centro com linfedema (MCL, n =181) e as que desenvolveram linfedema após chegar ao centro (MDL,n= 115).

Cones	MCL			MDL		
	MSA	MSNA	p	MSA	MSNA	p
1	441,52 (200,53)	382,78 (174,67)	<0,001	424,25 (219,72)	378,64 (191,03)	0,06
2	740,93 (209,24)	618,44 (180,74)	<0,001	649,84 (183,00)	587,78 (163,38)	0,03
3	614,26 (154,88)	497,30 (123,85)	<0,001	531,00 (133,35)	473,42 (115,27)	0,01
4	508,78 (120,10)	410,67 (83,87)	<0,001	436,22 (103,25)	397,08 (89,79)	0,09
5	413,38 (114,99)	324,07 (70,24)	<0,001	347,89 (86,62)	317,08 (78,89)	0,03
6	390,84 (169,63)	298,66 (93,10)	<0,001	326,84 (108,17)	304,09 (97,87)	0,08
Volume Total	3109,74 (816,87)	2531,95 (603,42)		2716,06 (710,25)	2454,98 (641,04)	
Diferença Volume	0,242 (0,234)			0,133 (0,211)		

*Valores são apresentados em média e desvio padrão/

Com relação aos dados da perimetria dos sete pontos mais a mão, foi encontrada diferença significativa nos pontos 1, 3, 4, 5 e 6, principalmente nos pontos mais próximos à região cubital (Tabela 5). A perimetria do ponto 2, de punho e da mão não apresentaram diferença significativa.

Tabela 5. Perimetria em cm dos membros superiores afetado (MSA) e não afetado (MSNA) pelo linfedema nas mulheres que desenvolveram linfedema após chegar ao centro (n = 115).

Pontos	MSA	MSNA	Difference	p
1	35,98 (4,84)	34,41 (4,65)	1,57	<0,01
2	36,02 (5,04)	34,09 (5,03)	1,93	0,23
3	33,88 (4,49)	31,12 (4,38)	2,76	<0,01
4	29,65 (3,58)	27,44 (3,02)	2,21	<0,01
5	27,94 (3,76)	25,94 (3,11)	2,0	<0,01
6	23,74 (3,36)	21,62 (2,69)	2,12	<0,01
7	17,92 (2,18)	16,99 (1,28)	0,93	0,06
Mão	20,53 (2,25)	19,92 (1,82)	0,61	0,20

^a Valores apresentados em média e desvio padrão

DISCUSSÃO

Este estudo buscou identificar a incidência longitudinal do linfedema e as regiões mais afetadas por ele, assim como as características destas mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama. Em contextos clínicos, o linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama continua sendo um problema relevante na qualidade de vida, com consequências relacionadas ao bem-estar físico, psicológico e emocional da mulher (He et al., 2020). O monitoramento e a educação do linfedema devem ser iniciados antes do tratamento do câncer de mama e continuar no pós-operatório com a estratégia de identificação precoce e tratamento (Harris et al., 2001; Lawenda et al., 2009).

Por meio da avaliação da ocorrência de linfedema em 792 mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama e acompanhadas por onze anos, vimos que o linfedema foi frequente nesta população (37%), sendo que 24% chegaram ao centro com linfedema

e 15% desenvolveram o linfedema no decorrer deste período em um tempo médio de 23 meses, no entanto, esta média parece não ser representativa já que o tempo variou de um ano a mais de dois anos. Estudos prévios (Miller et al., 2016; Menezes et al., 2016) apontam o tempo de surgimento do linfedema variando de 22 meses á 106 meses, e também sugerem que o tempo para o surgimento desta disfunção ainda é desconhecido, e pode variar de meses a anos.

Com a incidência elevada e um tempo de surgimento variado, é necessário identificar os fatores de risco e acompanhar a evolução do tratamento destas pacientes a longo prazo. A maioria das mulheres foram submetidas a linfadenectomia axilar, apresentavam IMC alto na avaliação e haviam sido submetidas a tratamentos adjuvantes como quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia. O índice de massa corpórea (IMC) antes do tratamento do câncer de mama parece ser um fator de risco modificável para o desenvolvimento futuro de linfedema, assim como a presença de linfadenectomia axilar (Ravi et al., 2015). A população com linfedema do estudo demonstra que mais de 70% apresenta obesidade ou sobrepeso, fator que poderia ser controlado. Pacientes com IMC=30 antes da cirurgia para o tratamento da doença, e aquelas que experimentam flutuações significativas no peso no pós-operatório, devem ser monitorados de perto para o linfedema, devido ao risco aumentado (Jammallo et al., 2013).

A necessidade de um acompanhamento integral e continuado de pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama, justifica o acompanhamento mensal. Porém é necessário levar em consideração que, aproximadamente 1/3 da diferença inicial é transitória (Kim et al., 2016). Pequenos aumentos do volume do membro superior podem ocorrer até três meses após a cirurgia, porém não é estatisticamente significativo para o risco aumentado de progressão do linfedema, sendo insuficiente para justificar intervenção (Specht et al., 2013). Após este período crítico, aumento maior que 10% do

volume do membro superior é indicativo de intervenção. Pacientes que se submeteram a linfadenectomia axilar, tem IMC alto no diagnóstico, ou experimentam volume de braço elevado dentro de 3 meses da cirurgia apresentam um risco aumentado de progressão do linfedema, sugerindo a importância do monitoramento próximo para estes pacientes (Specht et al., 2013).

Entre os pacientes com linfedema permanente, a quimioterapia com taxanos e radioterapia abrangendo a região mamária e supraclavicular foram identificados como fatores de risco independentes, o que poderia facilitar a previsão e o tratamento dessa complicação indesejada ao longo da vida (Kim et al, 2016). O monitoramento e a educação do linfedema devem ser iniciados antes do tratamento do câncer de mama e continuar no pós-operatório com a estratégia de identificação e tratamento. Embora o desenvolvimento de terapias do câncer de mama tenha contribuído para uma diminuição na incidência de linfedema, o impacto negativo da condição em pacientes e sobreviventes permaneceu inalterada.

O linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama continua sendo um problema significativo na qualidade de vida, com consequências conhecidas relacionadas ao bem-estar físico, psicológico e emocional da mulher (Taghian et al., 2014). Os dados de mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama deste estudo, que desenvolveram linfedema enquanto estavam em monitoramento no centro de atendimento, apresentaram diferenças de volume menores, ou seja, as alterações foram identificadas precocemente aumentando as chances de sucesso na intervenção e diminuição das comorbidades.

A compreensão do grau de envolvimento estrutural do tecido afetado pelo linfedema, de forma aprofundada, pode auxiliar no monitoramento da progressão da disfunção, auxiliando no prognóstico, direcionamento de intervenções terapêuticas,

manejo clínico adequado e progressão desta disfunção (Nagase et al., 2005). A quase completa ausência da rede linfática superficial no membro superior afetado, devido a fibrose e o bloqueio dos canais linfáticos é a principal diferença encontrada em um membro superior afetado pelo linfedema, e estas alterações ocorrem próximas ao cotovelo (Suami et al., 2007). Entre os objetivos, procurávamos analisar a topografia de distribuição do linfedema, e os achados mostraram que as regiões mais próximas ao cotovelo apresentaram volumes e perimetria maiores comparado às outras regiões como a mão.

O trajeto linfático do membro superior afetado pelo linfedema apresenta diferenças significativas como: obliteração de vasos linfáticos superficiais, refluxo dérmico, incomum comunicação entre o superficial e profundo linfáticos e linfonodomegalia intervalares. Essas alterações parecem facilitar a drenagem linfática após o bloqueio esporádico da linfa, especialmente proximal no membro (Suami et al., 2007).

Estudos da função circulatória demonstram que a drenagem de vasos linfáticos superficiais e profundos é frequentemente interrompida no linfedema, levando a colateralização superficial com fluxo retrógrado para os vasos linfáticos da pele. A estase do líquido linfático está associada ao acúmulo de líquido intersticial no tecido subcutâneo e na pele e também acúmulo de proteínas e glicosaminoglicanos, o líquido intersticial retido estimula subsequentemente a produção de colágeno, o que leva ao espessamento da pele e à fibrose subcutânea dos tecidos moles (Szuba et al., 1997). O exame por microscopia eletrônica dos linfáticos lesados sugere que sua destruição ocorre primeiro proximalmente, nas células musculares lisas das paredes dos vasos (Koshima et al., 1996).

Apesar do volume do membro determinado por meio da fórmula dos cones truncados ter limitações quanto a não mensuração da quantidade de líquido, elasticidade

da pele, e as características biomecânicas dos tecidos envolvidos, como a fibrose do tecido subcutâneo, foi um recurso que se mostrou capaz de identificar o grau de envolvimento estrutural do linfedema já que as regiões próximas ao cotovelo foram as com maiores diferenças de volume e perimetria mostrando que a forma externa refletiu as alterações intrínsecas dos tecidos afetados pelo linfedema. A mensuração do volume indireto trata-se de um recurso simples, preciso e reprodutível, que pode auxiliar no monitoramento da progressão da disfunção e identificação das regiões mais afetadas, auxiliando no prognóstico, bem como na avaliação de efeitos decorrentes de diferentes intervenções terapêuticas (Yamamoto et al., 2007).

Este estudo apresenta como limitação a menor percentagem de mulheres que foram acompanhadas para estratificação do tempo de surgimento do linfedema. Além disso, algumas variáveis específicas relacionadas aos tratamentos adjuvantes não foram coletadas. Entretanto, estas medidas não influenciam na caracterização das regiões mais afetadas pelo linfedema.

CONCLUSÃO

A incidência de linfedema no total da população pós tratamento para o câncer de mama estudada foi de 39%. Entre estas pacientes tiveram as que chegaram ao centro com linfedema (24%), e as que desenvolveram linfedema ao longo dos 11 anos (15%). Estes 15% que desenvolveram linfedema foi, em média, 23 meses após o tratamento cirúrgico. Porém, o tempo de surgimento do linfedema foi muito irregular, variando de meses a anos, destacando a importância do acompanhamento destas mulheres ao longo do tempo, principalmente se esta apresenta fatores de risco. Na população com linfedema foi identificada uma maior porcentagem de obesidade, mastectomia e radioterapia.

No membro superior com linfedema, as regiões mais próximas ao cotovelo foram as que apresentaram o maior volume comparado ao membro superior não afetado pelo linfedema. Importante ressaltar que as pacientes que demoraram a ter o diagnóstico do linfedema mostraram maiores volumes, oposto a isso, as mulheres que estavam em acompanhamento mensal das medidas tiveram seu diagnóstico precoce e rápida intervenção mostrando menores valores de volume.

REFERÊNCIAS

Andersen L, Højris I, Erlandsen M, et al (2000) Treatment of Breast-Cancer-related Lymphedema with or Without Manual Lymphatic Drainage: A Randomized Study. *Acta Oncologica* 39:400-405

Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I, et al. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394-424.

De Brucker B, Zeltzer A, Seidenstuecker K, et al. (2016) Breast Cancer-Related Lymphedema: Quality of Life after Lymph Node Transfer. *Plast Reconstr Surg* 137:1673-8160

Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, et al. (2001) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 164:191–199

He, L., Qu, H., Wu, Q., et al. (2020) Lymphedema in survivors of breast cancer. *Oncology Letters*, 19: 2085-2096

Jager G, Doller W, Roth R (2006) Quality-of-life and body image impairments in patients with lymphedema. *Lymphology* 39:193–200

Jammallo LS, Miller CL, Singer M, et al. (2013) Impact of body mass index and eight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 142:59-67

Kim M, Shin KH, Jung SY, et al. (2016) Identification of prognostic risk factors for transient and persistent lymphedema after multimodal treatment for breast cancer. *Cancer Res Treat* 48:1330-1337

Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, et al. (1996) Ultrastructural observations of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities. *Plast Reconstr Surg* 97:397–405

Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA (2009) Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 59:8-24

Menezes MM, Bello MA, Millen E (2016) Breast reconstruction and risk of lymphedema after mastectomy: a prospective cohort study with 10 years of follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 69:1218-26

Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, et al. (2002) Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 9:543-549

Miller CL, Colwell AS, Horick N, et al. (2016) Immediate implant reconstruction is associated with a reduced risk of lymphedema compared to mastectomy alone: a prospective cohort study. *Ann Surg* 263:399-405.

Nagase, T., Gonda, K., Inoue, K. et al. (2005) Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. *Int J Clin Oncol* 10: 304–310

Nascimben MC, Guirro ECO (2011). Change in blood flow velocity demonstrated by Doppler ultrasound in upper limb after axillary dissection surgery for the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 12:697-704.

Petrek JA, Pressman PI, Smith RA (2000) Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 50:292-307

Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim, et.al (2016). Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *Journal of medicine and life*, 9(2), 183–186.

Ravi A. Chandra, MD, Cynthia L, et al. (2015) Radiation therapy risk factors for development of lymphedema in patients treated with regional lymph node irradiation for breast cancer. *International Journal Radiation Oncology*, 91(4)2015.

Rezende, MS., Marsengo, AL, Guirro ECO at.al (2017). Correlation Between Upper Limb Volume and Arterial and Venous Blood Flow Velocity in Lymphedema Secondary to Breast Cancer Treatment. *J Manipulative Physiol Ther.* 40:241-245.

Sander AP, Hajer NM, Hemenway K, et al (2002) Upper- extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther.* 82:1201–1212

Shih YC, Xu Y, Cormier JN, et al. (2009) Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol* 27:2007–2014

Specht MC, Miller CL, Russell TA et al. (2013) Defining a threshold for intervention in breast cancer-related lymphedema: what level of arm volume increase predicts progression? *Breast Cancer Res Treat* 140:485-594

Suami H, Pan WR, Taylor GI (2007) Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plast Reconstr Surg* 120:982-991

Szuba A, Rockson SG (1997) Lymphedema: anatomy, physiology and pathogenesis. *Vasc Med* 2:321–326

Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS, O'Toole J, Kolny MN (2014) Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 92(3):227-34.

Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, et al. (2006) Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther* 86:205–214

Yamamoto, R., Yamamoto, T (2007) Effectiveness of the treatment-phase of two-phase complex decongestive physiotherapy for the treatment of extremity lymphedema. *Int J Clin Oncol* 12: 463–468

Yildirim E, Soyuncu P, Yildirim N, et al. (2000) Role of increased arterial inflow in arm edema after modified radical mastectomy. *J Exp Clin Oncol* 19: 427–30

Estudo II

**RELAÇÃO DO LINFEDEMA PÓS TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA E
AS CARACTERÍSTICAS BIOFÍSICAS DO TECIDO AFETADO**

**RELATIONSHIP BETWEEN OF BREAST CANCER-RELATED
LYMPHEDEMA AND THE BIOPHYSICAL CHARACTERISTICS OF THE
AFFECTED TISSUE**

Carla S. Perez^{1,2}, Carolina Mestriner¹, Leticia T. N. Ribeiro³, Felipe W Grillo³, Tenyson W. Lemos², Antônio A. Carneiro³, Rinaldo Roberto de Jesus Guirro^{1,2}, Elaine C.O. Guirro^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Ciências das Saúde, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto/SP, Brasil

³ Departamento de Física, Faculdade de Filosofia, ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Submetido no periódico “*PLOS ONE*”

RESUMO

O tratamento do câncer de mama tem como complicação frequente o linfedema de membros superiores. Metodologias padrões de avaliação do linfedema não são capazes de mensurar a fibrose tecidual. Os aspectos ultrassonográficos relacionados às microestruturas teciduais do linfedema são negligenciados nas avaliações clínicas. O objetivo deste estudo foi identificar e mensurar o grau de comprometimento, a topografia e as alterações biofísicas do tecido subcutâneo do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama por meio de ultrassonografia. Foram avaliadas 42 mulheres com média de idade de $58(\pm 9,7)$ anos, com linfedema unilateral decorrente de tratamento do câncer de mama. Os membros superiores foram divididos em acometido (afetado pelo linfedema) e controle (membro contralateral). Cada membro foi subdividido em sete áreas, definidas por perimetria, avaliadas de forma pareada. As características biofísicas espessura, entropia, e ecogenicidade foram avaliadas por meio de ultrassonografia. Os resultados apontam diferença significativa para as variáveis ecogenicidade e espessura apresentaram entre o membro superior afetado e não afetado pelo linfedema, em toda extensão do membro superior, enquanto a entropia não apresentou diferença significativa. Os achados indicam que os dados apresentados foram consistentes tanto na identificação quanto na mensuração do grau de comprometimento e das alterações biofísicas do tecido subcutâneo do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama.

Palavras chave: Neoplasia de mama; linfedema; ultrassonografia; modo B

ABSTRACT

The treatment of breast cancer is often complicated by lymphedema of the upper limbs. Standard lymphedema evaluation methodologies are not able to measure tissue fibrosis. The ultrasound aspects related to tissue microstructures of lymphedema are neglected in clinical evaluations. The objective of this study was to identify and measure the degree of impairment, topography, and biophysical alterations of subcutaneous lymphedema tissue secondary to the treatment of breast cancer by ultrasonography. Forty-two women at a mean age of 58 (± 9.7) years, with unilateral lymphedema due to breast cancer treatment, were evaluated. The upper limbs were divided into affected (affected by lymphedema) and control (contralateral limb). Each limb was subdivided into seven areas, defined by perimetry, evaluated in pairs. The biophysical characteristics thickness, entropy, and echogenicity were evaluated by ultrasonography. The results showed a significant difference in the echogenicity and thickness variables between the affected and unaffected upper limb, in all the extent of the upper limb, while entropy showed no significant difference. The findings indicate that the data presented were consistent both in identifying and measuring the degree of impairment and biophysical changes in the subcutaneous tissue of lymphedema secondary to the treatment of breast cancer.

Keywords: Breast cancer; Lymphedema; Ultrasonography; B mode

INTRODUÇÃO

Linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama é uma condição crônica e recorrente, que envolve o sistema linfático e sanguíneo (Matheus e Guirro 2011; Bray et al., 2018). O sistema linfático disfuncional torna-se menos capaz de realizar a reabsorção completa de grandes moléculas de proteína, e estas permanecem no espaço intersticial. A consequente fibrose tecidual e acúmulo crescente de fluido e proteínas neste espaço, pode desencadear alterações neurológicas como dor ou parestesia, distorção na forma do membro, e aumento do risco de complicações relacionadas (Harris et al., 2001; Lawenda et al., 2009). O linfedema crônico acarreta deficiências físicas e estresse psicológico, que se agrava com a progressão da disfunção, para reduzir o desconforto do paciente e melhorar a qualidade de vida, um diagnóstico preciso do linfedema é essencial para o prognóstico e o planejamento do tratamento (Bok et al., 2018).

A avaliação do volume do membro é considerada “padrão ouro” para mensuração de edemas irregulares, sendo a principal medida de rotina para o diagnóstico e avaliação da evolução de tratamentos no linfedema (Petrek et al., 2000; Hidding et al., 2016). No entanto, estas medidas apenas caracterizam a forma externa do membro superior relacionado, não tendo sensibilidade necessária para identificar as alterações intrínsecas do tecido afetado. O diagnóstico exclusivamente clínico do linfedema não aponta limiares consistentes para diferença entre os membros superiores, ou entre diferentes avaliadores. Medidas subjetivas como palpação e percepção do paciente não são consistentes para avaliação do linfedema (Johnson et al., 2016).

Outras modalidades de imagem médica são aplicadas para diagnosticar o linfedema (O'Donnell et al., 2017; Koo et al., 2019). Entre estas, a linfocintografia é a principal modalidade de imagem para avaliar disfunções circulatórias do sistema linfático, considerado padrão há décadas (Munn e Padera 2014). Porém, não identifica

alterações biofísicas como rigidez, topografia e dimensão do membro com linfedema, sendo esta uma das principais causas de desconforto e comprometimento da função dos membros em pacientes (De Brucker et al., 2016).

O linfedema crônico induz complicações como inflamação, hipertrofia do tecido adiposo, fibrose e infecções recorrentes (Ly et al., 2017). Estas variáveis podem ser consideradas na análise da imagem de ultrassom do tecido afetado (Ashikaga et al., 2005; Johnson et al., 2016).

A topografia, textura e rigidez tecidual que podem influenciar diretamente nas respostas decorrentes de diferentes intervenções terapêuticas, ainda não estão estabelecidas. O controle do linfedema é fundamental, uma vez que é considerado condição definitiva (Lawenda et al., 2009), com intuito de prevenir as comorbidades relacionadas, minimizando complicações com tratamento adequado, além de auxiliar no monitoramento da progressão da disfunção, auxiliando no prognóstico, bem como na avaliação de efeitos decorrentes de diferentes intervenções terapêuticas.

O objetivo deste estudo foi identificar e mensurar o grau de comprometimento, a topografia e as alterações biofísicas do tecido subcutâneo do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama por meio de ultrassonografia diagnóstica.

METODOLOGIA

Participantes

O delineamento da pesquisa é do tipo coorte de mulheres submetidas entre dezembro/2017 a dezembro/2018. Foram convidadas e eleitas a participar deste estudo 125 mulheres com linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama, sendo que dessas, 83 foram excluídas pelos critérios estabelecidos e 42 pacientes foram alocadas

neste estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), Processo CAAE 65981216.4.0000.5440.

A amostra foi calculada com base no estudo de Suehiro et al. (2014), com um poder estatístico de 80% e um erro alfa de 0,05. O programa utilizado foi o StateMate 2 (GraphPad Software® v 2.0), resultando em n=35, sendo que para compensar possíveis perdas, foi considerado uma amostra de 42.

Os critérios de inclusão foram mulheres com idade acima de 21 anos, submetidas tratamento para câncer de mama unilateral, apresentassem linfedema unilateral decorrente do tratamento para o câncer de mama, segundo critérios de Sander et al., (2001). Foram excluídas mulheres com afecções cutâneas; tratamento adjuvante em curso; diagnóstico de metástase ou edema inexplicável no braço não envolvido. Nenhum dos participantes estava em tratamento intensivo com linfedema.

Medidas do linfedema

Avaliação do volume do membro

O volume do membro foi avaliado por medida indireta, decorrente da avaliação da perimetria de ambos os membros superiores e a soma do volume aproximado de seis cones truncados, formado pelos pontos de medidas das circunferências dos sete pontos do braço e antebraço. A soma dessas seis partes forneceu o volume total do membro. O método de medida do volume indireto possui bons níveis de confiabilidade intra e inter-examinadores, com valores de coeficiente de correlação intraclassa (ICC) de 0.99 (Sander et al., 2002).

Avaliação das características biofísicas por meio de ultrassom

As imagens de ultrassom (US) foram obtidas por meio do equipamento de ultrassom Ultrasonics (Sonix RP, Richmond, BC, Canada), com o transdutor linear de 9-15 MHz, ganho de 70%, profundidade de 5,0 cm. Foram coletados simultaneamente a imagem modo B e o sinal de RF (radiofrequência). Um *phantom* (material mimetizador do tecido biológico), produzido a partir de um copolímero de estireno - etileno/ butileno – estireno (SEBS) de 2,5 cm de espessura foi utilizado entre o transdutor e a pele, ambas as superfícies acopladas com gel para ultrassom, com intuito de padronizar as coletas. O sinal foi coletado na região anterior do membro superior afetado e não afetado pelo linfedema nos sete pontos já pré-definidos para perimetria, considerou-se uma linha iniciando do acrômio e passando pelo ponto médio entre os epicôndilos e o processo estilóide do rádio e da ulna para padronização. Outros estudos que quantificam as características do tecido subcutâneo usam a região anterior do antebraço (Ashikaga et al., 2005; Johnson et al., 2016). Esta é uma superfície relativamente nivelada onde existe a conveniência de posicionamento do transdutor de US (Figura 1).

Fig. 1. a) Imagem ilustrativa dos pontos utilizados para realização da elastografia. b) Colocação do pad e do transdutor de US. **Fonte:** Arquivo Pessoal

Em cada imagem de US, a região de interesse (ROI) foi definida como a distância entre duas linhas ecogênicas, como descrito em trabalhos anteriores definindo o tecido subcutâneo, a espessura desta região, e as medidas de ecogenicidade e entropia (Rönkä et al., 2004; Adriaenssens et al., 2012).

Nos sete pontos pré-definidos para obtenção do sinal de ultrassom do membro superior afetado e não afetado pelo linfedema foram obtidos 30 frames para cada ponto. Estas imagens foram salvas tanto modo B como RF (*radio frequency*). Para esta análise foi utilizado o arquivo modo B (.b8). Para processamento das imagens de ultrassom, rotinas computacionais em ambiente *Matlab* (TheMathWorks, Inc., Natick, MA) foram utilizados a fim de obter três imagens para cada ponto e transformá-las em outra extensão para análise (.png). As imagens em (.png) foram analisadas por meio do *software Image J*. A função *Straight* presente no software para mensurar distância foi utilizada para

quantificar a espessura do tecido afetado pelo linfedema em *pixels*. Para análise da entropia e ecogenicidade, inicialmente a ROI foi definida por meio da ferramenta *Polygon selection*. Nesta ROI foram implementadas medidas padrão de entropia e ecogenicidade com um novo *plugin* que foi adicionado e utilizado no software (Figura 2).

Fig. 2. Imagem da avaliação da espessura, ecogenicidade e entropia no *software Image J*.

Fonte: Arquivo Pessoal

Análise Estatística

Os dados foram submetidos a análise exploratória que teve como objetivo básico sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo uma visão global da variação desses valores, organizando e descrevendo os dados de em tabelas com medidas descritivas.

Após a tabulação das variáveis foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para analisar a distribuição. As variáveis ecogenicidade e entropia apresentaram distribuição não paramétrica, sendo aplicado Wilcoxon. A variável espessura apresentou distribuição normal, portanto aplicou-se o teste T relacionado. Em todos os cálculos foi fixado o nível crítico de 5% ($p < 0,05$), sendo o processamento dos dados efetuado pelo

software SPSS, versão 17.0.

RESULTADOS

As características gerais e relativas ao tratamento cirúrgico das pacientes submetidas a avaliação do linfedema por meio de ultrassom estão presentes na Tabela 1.

Tabela. 1. Características gerais das pacientes com linfedema.

Características		
Idade (anos)	58 (9,7)	
IMC (Kg/m²)	31,86 (6,05)	
Tipo de cirurgia	Mastectomia	24
	Quadrantectomia	10
	Nodulectomia	8
Lado cirurgia	Direito	23
	Esquerdo	19
Linfadenectomia Axilar	Sim	42
	Não	0

*Valores apresentados em média (desvio-padrão). IMC = Índice de massa corpórea.

Os resultados referentes à ecogenicidade (capacidade do tecido em refletir um eco da onda de ultrassom, indicativo da densidade do tecido subcutâneo) do membro superior afetado e não afetado pelo linfedema estão presentes na Tabela 2. O membro superior afetado apresentou maior ecogenicidade em todos os pontos, exceto no ponto 7 (punho), provavelmente pela presença de tendões na região.

Tabela. 2. Valores referentes a ecogenicidade no membro superior afetado (MSA) e membro superior não afetado (MSNA) pelo linfedema nos sete pontos pré-determinados.

Pontos	MSA	MSNA	p
1	51,94 (41,51; 50,13)	44,91 (37,88; 63,87)	<0,001
2	56,76 (47,72; 78,74)	54,76 (45,68; 70,11)	0,001
3	61,55 (51,25; 81,28.)	57,07 (48,60; 73,35)	<0,001
4	55,34 (46,94; 93,82)	55,54 (42,08; 75,42)	0,004
5	52,28 (42,66; 83,55)	51,89 (42,08; 75,06)	0,040
6	53,49 (42,91; 89,31)	47,28 (39,05; 68,01)	0,001
7	62,32 (53,09; 88,69)	64,00 (53,70; 92,70)	0,161

*Valores apresentados em mediana (primeiro quartil, terceiro quartil).

Os resultados referentes à entropia (medida de desordem do tecido subcutâneo) do membro superior afetado e não afetado pelo linfedema, estão presentes na Tabela 3. Esta variável não variou de forma significativa entre os membros afetados ou não pelo linfedema.

Tabela. 3. Valores referentes a entropia no membro superior afetado (MSA) e membro superior não afetado (MSNA) pelo linfedema nos sete pontos pré-determinados.

Pontos	MSA	MSNA	<i>p</i>
1	1,87 (1,84; 1,99)	1,89 (1,83; 2,07)	0,061
2	1,89 (1,85; 2,08)	1,89 (1,85; 2,04)	0,472
3	1,89 (1,86; 2,07)	1,88 (1,85; 2,08)	0,091
4	1,89 (1,82; 1,99)	1,87 (1,85; 2,08)	0,738
5	1,88 (1,85; 2,03)	1,89 (1,85; 2,07)	0,965
6	1,88 (1,85; 2,03)	1,88 (1,83; 2,02)	0,574
7	1,87 (1,83; 2,01)	1,84 (1,82; 2,05)	0,213

*Valores apresentados em mediana (primeiro quartil, terceiro quartil).

Os dados referentes a espessura do tecido subcutâneo do membro superior afetado pelo linfedema foi significativamente maior em todos os pontos exceto no ponto 4 (cotovelo), comparado ao membro superior não afetado (Tabela 4).

Tabela. 4. Valores referentes a espessura em pixels do tecido subcutâneo no membro superior afetado (MSA) e membro superior não afetado (MSNA) pelo linfedema nos sete pontos pré-determinados.

Pontos	MSA	MSNA	<i>p</i>
1	99,36 (31,62)	84,59 (36,32)	<0,001
2	94,34 (32,94)	78,81 (38,37)	0,009
3	83,16 (34,39)	62,99 (34,98)	<0,001
4	60,45 (32,35)	50,60 (26,32)	0,110
5	87,73 (32,46)	56,61 (25,47)	<0,001
6	102,87 (35,80)	74,90 (40,44)	<0,001
7	69,24 (34,22)	48,56 (34,36)	<0,001

*Valores apresentados em média (desvio-padrão).

DISCUSSÃO

A fibrose é uma característica histológica do linfedema, no entanto sua mensuração no paciente ainda é feita alguma vezes por medidas clínicas, como palpação

(Warren et al., 2007). O objetivo deste estudo foi mensurar a textura do tecido subcutâneo no linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama por meio de ultrassonografia.

Os resultados mostraram que tanto a mensuração da espessura quanto da ecogenicidade são medidas que claramente diferem entre o membro superior afetado pelo linfedema e o membro superior não afetado, mostrando todo o grau de comprometimento do tecido afetado seja pelo aumento de tamanho, no caso da espessura, e a fibrose desenvolvida, inferida por meio da variável ecogenicidade. Estes achados mostram como o uso de imagens de ultrassom pode ser um diferencial no diagnóstico e no tratamento do linfedema. Por se tratar de uma condição definitiva, que repercute de forma negativa no bem-estar físico, psicológico e emocional, o linfedema deve ser controlado com o objetivo de prevenir as comorbidades (Lawenda et al., 2009). A ultrassonografia é apontada como um método promissor (Johnson et al., 2016), e estes resultados confirmam esta ferramenta como eficaz na avaliação e caracterização das alterações biofísicas inerentes ao linfedema.

A compreensão do grau de envolvimento estrutural do tecido afetado pelo linfedema, de forma aprofundada, pode auxiliar no monitoramento da progressão da disfunção, auxiliando no prognóstico, bem como na avaliação de efeitos decorrentes de diferentes intervenções terapêuticas. No presente estudo, houve a preocupação de analisar a topografia de distribuição do linfedema, os achados mostraram que as regiões mais próximas ao cotovelo apresentaram maiores diferenças, diferente do punho para a quantificação da textura na variável ecogenicidade.

Devido à fibrose e o bloqueio dos canais linfáticos nas regiões próximas ao cotovelo de um membro superior afetado pelo linfedema, existe um importante comprometimento da circulação linfática. O trajeto linfático deste membro apresenta diferenças significativas como: obliteração de vasos linfáticos superficiais, refluxo

dérmico, incomum comunicação entre o superficial e profundo linfáticos e linfonodomegalia intervalares. Essas alterações parecem facilitar a drenagem linfática após o bloqueio esporádico da linfa, especialmente na região proximal do membro superior (Suami et al., 2007).

A função circulatória é influenciada pela drenagem de vasos linfáticos superficiais e profundos, sendo frequentemente interrompida em algumas regiões no linfedema, desencadeando colateralização superficial com fluxo retrógrado para os vasos linfáticos da pele. A estase do líquido linfático está associada ao acúmulo de líquido intersticial no tecido subcutâneo e na pele e também acúmulo de proteínas e glicosaminoglicanos, o líquido intersticial retido estimula subsequentemente a produção de colágeno, o que leva ao espessamento da pele e à fibrose subcutânea dos tecidos moles (Szuba et al., 2002).

Medidas subjetivas como palpação e percepção do paciente não são consistentes para avaliação da fibrose no linfedema. Ainda, o diagnóstico baseado exclusivamente no volume não aponta limiares consistentes para diferença entre os membros superiores, ou entre a avaliação dos profissionais (Johnson et al., 2016). Em teste com *phantom* em um número reduzido de pacientes utilizando ultrassom 2D, houve resultados iniciais encorajadores, valores de deformação dos braços afetados pelo linfedema foram muito maiores do que os dos braços normais (Bianchi et al., 2007). No presente estudo, é possível observar diferença da espessura do tecido subcutâneo por ultrassom. Embora o volume e a palpação sejam medidos de rotina para o diagnóstico e avaliação da evolução de tratamentos, estes são muito inconsistentes, suportando o argumento de que não devem ser a única medida objetiva do linfedema.

Tanto a entropia, medida de aleatoriedade dentro da imagem de ultrassom que reflete o grau de organização ou desorganização de um tecido, quanto à ecogenicidade, medida da capacidade do tecido para refletir um eco da onda de ultrassom, sendo um

indicativo da densidade do tecido, podem ser capazes de discriminar o lado afetado e não afetado pelo linfedema (Ashikaga et al., 2005; Johnson et al., 2016). Ashikaga et al. (2005) apresentou preferência pela medida de entropia para caracterizar textura de imagem, que foi vista por meio de aumento dos valores de entropia no lado afetado. Entretanto, Johnson et al. (2016) observaram uma entropia menor. A diferença entre estes estudos são tipos cirúrgicos avaliados.

As medidas de entropia foram menos variáveis no presente estudo, logo não foi significativa entre os membros. Os estudos anteriormente apontados avaliaram apenas uma *ROI* (região de interesse) pré-determinado de poucos milímetros.

O presente estudo é pioneiro em avaliar toda a área do tecido subcutâneo dos pontos avaliados. Esta escolha pode ter sido determinante para a diferença entre os membros não ter sido significativa na variável entropia, já que esta é uma medida de aleatoriedade da imagem de ultrassom, que reflete o quanto o tecido é organizado ou não (Yang et al., 2017). Portanto, regiões maiores poderiam ter mais variações, pois no tecido subcutâneo também estão presentes outras estruturas como gordura, e não somente a fibrose. Importante notar que a maior parte da população estudada apresenta sobrepeso ou obesidade, o que é comum em pacientes sobreviventes do câncer de mama (Tassenoy et al., 2011; De Brucker et al., 2016).

A ecogenidade é uma medida da capacidade do tecido em refletir um eco da onda de ultrassom, maior ecogenidade indica que o tecido tem maior densidade sugestivo de maior fibrose. Estudos (Devoogdt et al., 2014; Oliveira et al., 2018) mostraram que membros superiores com linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama aumentaram ou alteraram a ecogenidade no tecido subcutâneo. No entanto, os autores não quantificaram a variável.

A medida de ecogogenicidade por ultrassonografia subcutânea pode melhorar a precisão do diagnóstico, e pode ser usada para monitorar o progresso e a gravidade do linfedema no antebraço (Yang et al., 2018). O presente estudo quantificou e demonstrou que a análise da ecogogenicidade pode ser uma importante ferramenta na avaliação do tecido subcutâneo no linfedema do membro superior afetado.

Estudos prévios (Ashikaga et al., 2015; Yang et al., 2017) avaliaram apenas dois pontos de medida, sendo um em braço e outro no antebraço, ou ainda mais uma medida próxima ao cotovelo (Johnson et al., 2016). Para contemplar os objetivos propostos, o presente estudo incluiu sete pontos de medidas, necessários para avaliar edemas irregulares como o linfedema. Diferenças foram observadas em nossos resultados como o aumento significativo da espessura do tecido subcutâneo mensurado por meio da ultrassonografia no membro superior, diferente em diferentes áreas afetadas pelo linfedema.

Estudos anteriores (Ashikaga et al., 2015; Johnson et al., 2016) utilizaram 4 mm de profundidade para análise de suas imagens, porém esta *ROI* por ser pequena, registra apenas pele e a região mais superficial do tecido subcutâneo, limitação por Johnson et al (2016), que considera que informações importantes a respeito do tecido subcutâneo, podem ter sido perdidas consideradas. No presente estudo, optou-se pela utilização da profundidade de 5,0 cm excluindo assim a possibilidade de perda de informações a respeito do tecido subcutâneo. A espessura do *phantom* de 2,5 cm, é outro motivo da opção pela utilização da profundidade de 5,0 cm.

Uma limitação do tecido foi a utilização de um transdutor menor que 20 MHz, que apresenta uma menor resolução espacial e consequente visualização de estruturas próximas a ele. Como resolução para esta limitação foi a confecção de um *phantom* utilizado como espaçador, entre o transdutor e a pele, a fim de minimizar potenciais

problemas de resolução que afetariam a precisão das imagens, por se tratar de um transdutor menor que 20 MHz.

O entendimento do envolvimento do tecido afetado pelo linfedema, de forma aprofundada, pode auxiliar no monitoramento da progressão da disfunção, auxiliando no prognóstico, bem como na avaliação de efeitos decorrentes de diferentes intervenções terapêuticas. Desta forma, a análise da imagem de ultrassom parece ser uma ferramenta promissora tanto para avaliação quanto para acompanhamento de diferentes intervenções.

CONCLUSÃO

Os achados indicaram que os dados apresentados foram consistentes tanto na identificação quanto na mensuração do grau de comprometimento e das alterações biofísicas do tecido subcutâneo do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama. A espessura do tecido subcutâneo estava aumentada em todas as medidas, exceto no cotovelo, que não é uma região tão complacente. No entanto, a entropia nestes parâmetros ainda não mostrou diferença entre os membros superiores afetado e não afetado. A ecogenicidade estava aumentada em todo o membro superior, exceto punho.

REFERÊNCIAS

Adriaenssens N, Belsack D, Buyl R, Ruggiero L, Breucq C, De Mey J, Lievens P, Lamote J. Ultrasound elastography as an objective diagnostic measurement tool for lymphoedema of the treated breast in breast cancer patients following breast conserving surgery and radiotherapy. *Radiol Oncol*. 2012;46(4):284-95.

Ashikaga T, Burns D, Brien P, Schaberg KB, Huston D. Texture analysis of post breast cancer lymphedema ultrasound images obtained using a portable device--a pilot study. *Lymphat Res Biol*. 2005;3(3):147-55.

Bianchi S, Martinoli C. *Ultrasound of the Musculoskeletal System: Diagnostic Imaging*. New York: Springer; 2007.

Bok SK, Jeon Y, Lee JA, Ahn SY. Evaluation of stiffness in postmastectomy lymphedema using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective randomized controlled study for identifying the optimal pneumatic compression pressure to reduce stiffness. *Lymphat Res Biol*. 2018;16:36-42.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394-424.

Chen YW, Tsai HJ, Hung HC, Tsao JY. Reliability study of measurements for lymphedema in breast cancer patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(1):33–38.

De Brucker B, Zeltzer A, Seidenstuecker K, Hendrickx B, Adriaenssens N, Hamdi M. Breast Cancer-Related Lymphedema: Quality of Life after Lymph Node Transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):1673-80.

Devoogdt N, Pans S, De Groef A, Geraerts I, Christiaens MR, Neven P, Vergote I, Van Kampen M. Postoperative evolution of thickness and echogenicity of cutis and subcutis of patients with and without breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2014;12(1):23–31.

Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001;1(64):191–199.

Hidding JT, Viehoff PB, Beurskens CH, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sande MW, van der Wees PJ et.al. Measurement Properties of Instruments for Measuring of Lymphedema: Systematic Review. *Phys Ther* 2016; 96(12):1965-198.

Johnson KC, DeSarno M, Ashikaga T, Henry SM. Ultrasound and clinical measures for lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016;14(1):8-17.

Kim W, Chung SG, Kim TW, Seo KS. Measurement of soft tissue compliance with pressure using ultrasonography. *Lymphology* 2008;41(4):167–177.

Koo K-i, Ko M-H, Lee Y, Son HW, Lee S, Hwang CH. Comparison of a novel algorithm quantitatively estimating epifascial fibrosis in three-dimensional computed tomography images to other clinical lymphedema grading methods. *PLoS ONE*. 2019; 14(12): e0224457.

Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):8-24.

Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory manifestations of lymphedema. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):171.

Matheus CN, Guirro, ECO. Change in blood flow velocity demonstrated by Doppler ultrasound in upper limb after axillary dissection surgery for the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 12(7): 697-704

Munn LL, Padera TP. Imaging the lymphatic system. *Microvasc Res* 2014;96(0):55-63.

O'Donnell TF Jr, Rasmussen JC, Sevic-Muraca EM. New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5 (2):261-73.

Oliveira MMF, Gurgel MSC, Amorim BJ, Ramos CD, Derchain S, Furlan-Santos N, et al. Long-term effects of manual lymphatic drainage and active exercises on physical morbidities, lymphoscintigraphy parameters and lymphedema formation in patients operated due to breast cancer: A clinical trial. *PLoS ONE*. 2018;13(1): e0189176.

Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(5):292-307.

Rönkä RH, Pamilo MS, von Smitten KAJ, Leidenius MHK. Breast lymphoedema after breast conserving treatment. *Acta Oncol* 2004;43(6):551-7.

Sander AP. Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: A comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther*. 2002;8(2):1201-1212.

Suami H, Pan WR, 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.

Suehiro K, Nakamura K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Ueda K, Samura M, Hamano K. Real-time tissue elastography assessment of skin and subcutaneous tissue strains in legs with lymphedema. *J Med Ultrason.* 2014;41(3):359-64.

Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role or adjunctive inter- mittent pneumatic compression. *Cancer.*2002; 95(11): 2260-2267.

Tassenoy A, De Mey J, De Ridder F, Van Schuerbeeck P, Vanderhasselt T, Lamote J, Lievens P. Postmastectomy lymphoedema: Different patterns of fluid distribution visualized by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging. *Physiotherapy.* 2011;97(3):234–243.

Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: A comprehensive review. *Ann. Plast. Surg.*2007;59(4):464–472.

Wratten CR, O'Brien PC, Hamilton CS, ill D, Kilmurray J, Denham JW. Breast oedema in patients undergoing breast-conserving treatment for breast cancer: assessment via High Frequency Ultrasound. *Breast J.*2007;13(3):266-73.

Yang EJ, Kim SY, Lee WH, Lim JY, Lee J. Diagnostic Accuracy of Clinical Measures Considering Segmental Tissue Composition and Volume Changes of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphat Res Biol.*2018;16(4):368-376.

Yang X, Torres M, Kirkpatrick S, Curran WJ, Liu T. Ultrasound 2D strain measurement for arm lymphedema using deformable registration: A feasibility study. *PLoS ONE.* 2017; 12(8):e0181250.

Estudo III

**CARACTERIZAÇÃO ELASTOGRÁFICA DE MEDIDAS E ACHADOS
CLÍNICOS DA FIBROSE TECIDUAL DO LINFEDEMA DECORRENTE DO
CÂNCER DE MAMA**

**ELASTOGRAPHIC CHARACTERIZATION OF MEASURES AND CLINICAL
FINDINGS OF TISSUE FIBROSIS OF LYMPHEDEMA ARISING FROM
BREAST CANCER**

Carla S. Perez^{1,2}, Carolina Mestriner¹, Leticia T. N. Ribeiro³, Felipe W Grillo³, Tenyson W. Lemos², Antônio A. Carneiro³, Rinaldo R. J. Guirro^{1,2}, Elaine C.O. Guirro^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Ciências das Saúde, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP, Brasil

³ Departamento de Física, Faculdade de Filosofia, ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Submetido no periódico “*Journal of Medical Systems*”

RESUMO

A fibrose é uma característica intrínseca da pele e do tecido subcutâneo linfedematoso, logo, técnicas que avaliem e quantifiquem o tecido do linfedema são necessárias tanto para o estadiamento quanto para acompanhar a evolução de tratamentos, entre estas técnicas destaca-se a elastografia, método não invasivo, capaz de avaliar o tecido afetado pelo linfedema e a rigidez tecidual. O objetivo do estudo foi introduzir uma nova forma de avaliação do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama utilizando a elastografia, avaliar a textura do tecido subcutâneo e sua relação topográfica e relacionar a textura do membro superior afetado pelo linfedema com membro superior não afetado. Para tanto, foram avaliadas 42 mulheres com média de idade de 58 ($\pm 9,7$) anos, com linfedema unilateral decorrente de tratamento do câncer de mama. Os membros divididos em acometido (afetado pelo linfedema), e controle (membro contralateral). Os membros foram subdivididos em sete áreas, definidas por perimetria, avaliadas de forma pareada. As imagens de ultrassom foram coletadas com auxílio de um *pad*, que teve suas características biofísicas determinadas, sendo referência para as medidas de deslocamento. Com relação a elastografia dos membros superiores, a região de antebraço apresentou maior rigidez, e, portanto, maior fibrose. Pode-se concluir que o modo elastografia *free hand (quasi static)* associado a um *pad* de medidas biofísicas conhecidas, foi uma ferramenta válida para avaliação da fibrose tecidual. A relação topográfica e comparação com o membro superior contralateral mostrou que a fibrose é distribuída de forma irregular, sendo o antebraço a região mais afetada.

Palavras – chave: Câncer de mama; linfedema; ultrassonografia, elastografia

ABSTRACT

Fibrosis is an intrinsic characteristic of the skin and lymphedematous subcutaneous tissue, so techniques that evaluate and quantify the lymphedema tissue are necessary both for staging and to accompany the evolution of treatments. Among these techniques, elastography stands out. Invasive, able to assess the tissue affected by lymphedema and tissue stiffness. The study aimed to introduce a new way of evaluating lymphedema secondary to the treatment of breast cancer using elastography and to evaluate the texture of the subcutaneous tissue and its topographic relationship, relating the texture of the upper limb affected by lymphedema with an unaffected upper limb. For this purpose, 42 women with an average age of 58 (9.7) years, with unilateral lymphedema resulting from breast cancer treatment, were evaluated. The limbs were divided into affected (affected by lymphedema), and control (contralateral limb). The members were subdivided into seven areas, defined by perimetry, evaluated in a paired way. The ultrasound images were collected with a phantom that had its biophysical characteristics characterized, being a reference for the displacement measurements. Regarding the elastography of the upper limbs, it is the forearm region that presents the greatest stiffness, therefore, greater fibrosis. We concluded that the freehand elastography (quasi-static) mode associated with a pad of characterized biophysical measures was a valid tool for assessing tissue fibrosis. The topographic relationship and comparison with the contralateral upper limb showed that fibrosis is irregularly distributed, being the forearm of the most affected region.

Keywords: Breast cancer; Lymphedema; Ultrasonography; Elastography

INTRODUÇÃO

O linfedema de membros superiores é a morbidade mais comum associada ao tratamento do câncer e ocorre homolateral a cirurgia (Denlinger et al., 2018). O risco de desenvolver linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama (LCM) assola as sobreviventes por um longo período, isto devido à incerteza do tempo de surgimento que pode variar de meses a anos após o tratamento (Disipio et al., 2013). Há estimativas de 14 - 40% de risco de surgimento do linfedema nos casos de linfanectomia axilar (Rockson et al., 2008), e de 6-10% de risco quando realizado apenas a biópsia do linfonodo sentinela (Hayes et al., 2005).

As manifestações clínicas do LCM variam e podem incluir edema, dor, desconforto, diminuição da amplitude de movimento, rigidez da pele e tecido subcutâneo devido à fibrose, bem como risco aumentado de infecção (Denlinger et al., 2018). Até recentemente, pensava-se que a fisiopatologia do linfedema secundário estivesse relacionada apenas a uma lesão linfática e circulatória, sendo a fibrose consequência disto. No entanto, estudos mostraram que a fibrose induzida por inflamação crônica desempenha um papel fundamental na fisiopatologia dessa doença (Ly et al., 2017, Kataru et al., 2019). Em princípio, o aumento da rigidez nos membros com linfedema implica na existência de alterações nas microestruturas internas, e o linfedema crônico induz complicações como inflamação, hipertrofia do tecido adiposo, aumento da fibrose e infecções recorrentes (Warren et al., 2007).

A fibrose é uma característica intrínseca da pele e do tecido subcutâneo linfedematoso (Warren et al., 2007). Atualmente, o estadiamento do linfedema relativo à fibrose tecidual, consiste em um procedimento de avaliação clínica subjetiva, envolvendo avaliação do tecido a resposta ao teste de pressão (ISS 2003; Rockson et al., 2008). Essa

técnica é subjetiva, carece de precisão e, principalmente, não dá uma visão objetiva do que ocorre no tecido intrínseco à disfunção. Assim, métodos mais sofisticados foram explorados, com o intuito de avaliar o tecido afetado pelo LCM, são eles: a ressonância magnética, a tomografia computadorizada e ultrassonografia diagnóstica (Denlinger et al, 2018, He et al., 2020).

A utilidade clínica da ressonância magnética e tomografia computadorizada apresentam limitação devido ao seu alto custo e disponibilidade limitada (O'Donnel et al., 2017). Por outro lado, a ultrassonografia diagnóstica (USD) pode fornecer medidas em tempo real, é portátil e não emite radiação ionizante. A imagem de ultrassom pode ser usada para investigar alterações no tecido subcutâneo associadas ao linfedema, que incluem aumento da espessura da derme, mudança da hipoeogenicidade para hipereogenicidade do tecido subcutâneo, e organização tecidual (Doldi et al., 1992; Dimakakos et al., 1997, Ashikaga et al., 2005), sendo que o ultrassom vem se mostrando uma ferramenta promissora nestas medidas, sendo superior à avaliação clínica (Johnson et al., 2016).

Elastografia por ultrassom é uma ferramenta de imagem que avalia a rigidez do tecido para caracterizar a textura do linfedema (Gennisson et al., 2013). Tem sido estudada na avaliação de linfedemas, principalmente em estágios moderados e avançados da disfunção, entretanto, existem poucos estudos bem executados deste novo método de diagnóstico que elevar a técnica para um padrão-ouro (Forte et al., 2019).

A USD é considerada operador dependente, e na avaliação por elastografia é apontada subjetividade da pressão aplicada durante o procedimento, fato que pode afetar os resultados (Yang et al., 2014). Portanto, protocolos de avaliação e quantificação da utilização do US modo elastografia no LCM devem ser estabelecidas.

O objetivo deste estudo foi introduzir uma nova forma de avaliação do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama utilizando a elastografia por ultrassom e propor o uso de ferramentas que sejam confiáveis para mensuração da textura do tecido subcutâneo; avaliar a textura do tecido subcutâneo e sua relação topográfica.

MATERIAL E MÉTODOS

O delineamento da pesquisa é do tipo coorte de mulheres submetidas a avaliação entre dezembro/2017 a dezembro/2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), Processo CAAE 65981216.4.0000.5440.

O estudo foi realizado em duas etapas: 1) desenvolvimento e caracterização de um *pad* e de um *phantom* simulador clínico para testes preliminares, seguido do processamento dos dados adquiridos por ultrassom para obtenção dos mapas de deformação e análise dos resultados; 2) estudo clínico da aplicação do protocolo de medida desenvolvido em pacientes afetados por LCM.

As imagens de ultrassom (US) foram obtidas por meio do equipamento de ultrassom Ultrasonics (Sonix RP, Richmond, BC, Canadá), com o transdutor linear de 9-15 MHz, ganho de 70%, profundidade de 5,0 cm. Foram coletados simultaneamente a imagem modo B, o sinal de RF (radiofrequência), e o mapa de deslocamento. Foi utilizado o modo elastografia em tempo real (RTE). Essa técnica coloca pressão sobre um material, essa tensão pode ser calculada a partir de alterações nos sinais adquiridos antes e após o deslocamento. No *freehand*, a compressão manual repetida foi aplicada usando a sonda de ultrassom, o mapeamento da rigidez foi estimado a partir da análise da deformação no tecido sob estresse (método *quasi-static*) (Gennisson et al., 2013). Durante

a compressão manual repetida, uma curva contínua aparece no monitor, indicando a tensão instantânea média geral na janela da coleta dos dados elastograficos, e assim a pressão foi controlada durante todo o tempo da coleta dos dados.

Elaboração e caracterização de um *pad* e de um *phantom* simulador clínico de membro superior com linfedema para testes preliminares

Para desenvolvimento do *pad* de referência foi utilizando um material produzido a partir de um copolímero em bloco de estireno - etileno/ butileno - estireno (SEBS) - Shore 64, com 10% em massa. No simulador clínico, um *phantom* simulador do tecido com linfedema, foram criadas duas camadas (M e L): a camada M com 9% de SEBS (Shore 72), mais rígida que o material de background, que mimetiza o tecido subcutâneo com a presença de fibrose e a camada L com 9% de SEBS (Shore 72) mais 5% de polietileno, para aumentar a rigidez do material.

A Figura 1a apresenta um esquema da disposição dos materiais utilizados, sendo que foram incorporadas 0,1% de micropartículas de PVC no preparo de cada material, para mimetizar o espalhamento das ondas ultrassônicas ao observado em tecidos biológicos, bem como deixar a imagem de ultrassom modo B com aparência equivalente.

Figura. 1. a) Ilustração do ordenamento dos materiais utilizados, onde (P) é o Pad de referência, feito a base de SEBS (Shore 64), (M) a camada do simulador clínico preparada com SEBS (Shore 72) e (L) a camada mais rígida do simulador feita com SEBS (Shore 72) e polietileno. b) Imagem do pad acoplado ao simulador clínico. **Fonte:** Arquivo Pessoal

A caracterização do Módulo de Young, que define a rigidez dos materiais, foi efetuada a partir de um ensaio mecânico em três amostras cilíndricas (com 2,5 cm de diâmetro e 2 cm de altura) de cada material, utilizando um texturômetro Modelo TA.XT Plus Texture Analyzer (Stable Micro Systems, Surrey, UK). O teste mecânico consistiu em comprimir cada amostra ao longo do seu eixo axial em 15% de sua altura com uma ponta de prova específica para sua geometria. O texturômetro forneceu por meio do software Exponet, gráficos de deformação em função da tensão mecânica aplicada; e o módulo de Young foi estimado calculando-se o coeficiente angular do gráfico obtido através deste software mesmo software.

Para gerar os mapas de deslocamento foi empregada a técnica de *block matching*, cujo algoritmo é utilizado para determinar os deslocamentos das estruturas internas dos tecidos, quando deformados. A técnica de *block matching* foi aplicada em mapas sinais se US coletados em modo RF para detectar a deformação relativa de um tecido afetado por linfedema em relação à deformação do *phantom* de referência (*Pad*) desenvolvido e caracterizado. O algoritmo de *block matching* implica que ao menos dois mapas de RF sejam obtidos, um antes da aplicação de uma tensão e o outro após a aplicação desta tensão.

Na técnica empregada, um kernel, dado por:

$$(t)=K(r(i,j,t)) \quad (1)$$

em um tempo t , é definido como um grupo de pontos, localizados em uma janela que inclui um ponto de referência $r(0,0,t)$. Considerando que a região de interesse foi submetida a uma tensão, que acarretou em sua deformação, cada ponto $r_1(i,j,t)$ irá deslocar-se para uma nova posição $r_2(i,j,t)$, dada por:

$$r(i,j,t+1)=r(i,j,t)+D(i,j,t), \quad (2)$$

em que $D_r(i,j,t)$ representa o deslocamento da estrutura $r_1(i,j,t)$ nas direções i e j . O deslocamento $D_r(i,j,t)$ de cada ponto $r_n(i,j,t)$ é determinado através da correlação cruzada ($f*g$) entre os dois mapas, dada por:

$$(f * g)(x) = h(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(u) \cdot g(x - u) du \quad (3)$$

A letra f representa o sinal do eco gerado pré-compressão e g , pós-compressão. Feito isto obtemos a função $f*g$, que representa a área de intersecção entre ambos os sinais em função da translação de um dos sinais; e o deslocamento $D_r(i,j,t)$ é obtido pegando o valor máximo desta função.

Aplicação do protocolo de medida em pacientes afetados por linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama

Participantes

Foram convidadas e eleitas a participar deste estudo 125 mulheres com LCM, sendo que dessas, 83 foram excluídas pelos critérios estabelecidos e 42 pacientes foram alocadas neste estudo. A amostra foi calculada com base no estudo de Suehiro et al. (2014), com um poder estatístico de 80% e um erro alfa de 0,05. O programa utilizado foi o StateMate 2 (GraphPad Software® v 2.0), resultando em n=35, sendo que para compensar possíveis perdas, foi considerado uma amostra de 42.

Os critérios de inclusão foram mulheres com idade acima de 21 anos, que tivessem recebido tratamento para câncer de mama unilateral, apresentassem linfedema unilateral decorrente do tratamento para o câncer de mama, segundo critérios de Sander et al., (2001). Foram excluídas mulheres com afecções cutâneas; tratamento adjuvante em curso; diagnóstico de metástase ou edema inexplicável no braço não envolvido. Nenhum dos participantes estava em tratamento intensivo com linfedema.

Medidas do linfedema

Avaliação do volume do membro

O volume do membro foi avaliado por medida indireta, decorrente da avaliação da perimetria de ambos os membros superiores e a soma do volume aproximado de seis cones truncados, formado pelos pontos de medidas das circunferências dos sete pontos do braço e antebraço. A soma dessas seis partes forneceu o volume total do membro (Andersen et al., 2000). O linfedema foi considerado como uma diferença > 200 mL entre o volume do membro afetado e o volume do membro contralateral (Sander et al., 2002).

O método de medida do volume indireto possui bons níveis de confiabilidade intra e inter-examinadores, com valores de coeficiente de correlação intraclass (ICC) de 0.99 (Taylor et al., 2006).

Medida da fibrose do tecido afetado por linfedema

Após ter desenvolvido e caracterizado o *phantom* de referência (*Pad*) o protocolo adotado para geração dos mapas elastográficos consistiu em 2 etapas: (1) Estabelecer os 7 pontos de medida distribuídos ao longo do membro superior afetado por linfedema como mostra a Figura 2; (2) acoplar o *Pad* ao membro no ponto de interesse e adquirir a imagem em modo B, os mapas de RF e os mapas elastográficos de ambos os membros superiores (afetado pelo linfedema e não afetado pelo linfedema)

O sinal foi coletado na região anterior do membro superior afetado e não afetado pelo linfedema nos sete pontos já pré-definidos para perimetria, considerou-se uma linha iniciando do acrômio e passando pelo ponto médio entre os epicôndilos e o processo estilóide do rádio e da ulna para padronização destes pontos. Estes pontos foram numerados de 1 a 7 para apresentação nos resultados (Figura 2). Outros estudos que quantificam as características do tecido subcutâneo usam a região anterior do antebraço (Chen et al., 2018, Kim et al., 2018). Esta é uma superfície relativamente nivelada onde existe a conveniência de posicionamento do transdutor de US e do *pad* (Figura 2).

Em cada imagem de US, a região de interesse (ROI) foi definida como a distância entre duas linhas ecogênicas, como descrito em trabalhos anteriores definindo o tecido subcutâneo, onde foi mensurada a textura (Rönkä 2004, Warren 2007).

Figura. 2. a) Imagem ilustrativa dos pontos utilizados para realização da elastografia. b) Colocação do pad e do transdutor de US.

Fonte: Arquivo Pessoal

Nos sete pontos pré-definidos para obtenção do sinal de ultrassom do membro superior afetado e não afetado pelo linfedema foram obtidos 30 frames para cada ponto. Para esta análise foi utilizado o arquivo com o mapa elastográfico (.elo). Para cada ponto, foram realizadas três análises, ao final foi realizada a média destas análises para cada paciente. Por meio do *software Image J[®]* com a adição de um novo *plugin* foram selecionadas as três imagens. Em seguida, para cada imagem, foi realizada a mensuração da textura (Módulo de Young) em Quilopascal (kPa) do tecido subcutâneo em relação ao *pad* na mesma imagem (Figura 3). Lembrando que o *pad* teve suas propriedades biofísicas caracterizadas, seu padrão de espalhamento de eco foi o mesmo em todas imagens de US coletadas.

O tecido subcutâneo nos membros superiores em cada ponto foi mensurado em comparação com um padrão de textura conhecido, o *pad*. Desta forma, mais do que ver a relação da elasticidade do tecido subcutâneo, este método permitiu de forma segura comparar os pontos em uma relação topográfica da textura no mesmo membro superior, e também permitiu comparar ponto a ponto do membro superior afetado e membro superior não afetado pelo linfedema.

Figura. 3. Avaliação da elastografia no software *Image J*®
Fonte: Arquivo Pessoal

Análise Estatística

Os dados foram submetidos a uma análise exploratória que teve como objetivo básico sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo uma visão global da variação desses valores, organizando e descrevendo os dados de em tabelas com medidas descritivas.

Após a tabulação das variáveis da elastografia foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para analisar a distribuição dos dados que foi paramétrica. A relação topográfica dos sete pontos foi realizada para cada membro superior (afetado e não afetado) por meio de ANOVA seguido do teste de Tukey. A comparação ponto a ponto entre o membro superior afetado pelo linfedema e o membro superior contralateral, não afetado pelo linfedema, foi realizada por meio do teste T relacionado. Em todos os cálculos foi fixado o nível crítico de 5% ($p < 0,05$), sendo o processamento dos dados efetuado pelo software SPSS, versão 17.0.

RESULTADOS

Elaboração e caracterização de um *pad* e de um *phantom* simulador clínico de membro superior com linfedema para testes preliminares

A Tabela 1 mostra os valores obtidos da caracterização mecânica de cada material. No *Pad*, utilizado como referência para as medidas, e no simulador clínico, onde estão presentes as camadas L, mimetizando pele e músculos e camada M, mimetizando o tecido subcutâneo com fibrose.

Tabela. 1. Caracterização mecânica dos materiais utilizados no desenvolvimento do *phantom* de referência, *Pad*, e do simulador clínico do linfedema.

		Materiais	Módulo de Young (kPa)
<i>Pad (Phantom de referência)</i>		SEBS (Shore 64)	$38,7 \pm 0,7$
Simulador Clínico	Camada M	SEBS (Shore 72)	$72,2 \pm 1,5$
	Camada L	SEBS (Shore 72) e polietileno	141 ± 3

O *Strain Ratio* foi calculado fazendo a razão entre os valores alcançados para a deformação mediana de cada ROI, o qual resultou em 0,31. Por outro lado, ao calcular a razão entre os Módulos de *Young* caracterizados para comparação pois, a deformação é proporcional ao módulo de *Young* se considerarmos que a distribuição de tensões é constante. Logo, o valor obtido para a razão dos Módulos de Young dos respectivos materiais, foi de 0,27, que está próximo do valor calculado para *Strain Ratio*. Portanto, o protocolo desenvolvido apresenta resultados condizentes com o esperado e pode ser adotado como um método para quantificar o grau de rigidez de tecidos afetados por linfedema.

Aplicação do protocolo de medida em pacientes afetados por linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama.

As características gerais e relativas ao tratamento cirúrgico das pacientes submetidas a avaliação do linfedema por meio de ultrassom estão presentes na Tabela 2.

Tabela. 2. Características gerais das pacientes com linfedema.

Características		
Idade (anos)	58 (9.7)	
IMC (Kg/m²)	31,86 (6.05)	
Tipo de cirurgia	Mastectomia	24
	Quadrantectomia	10
	Nodulectomia	8
Lado cirurgia	Direito	23
	Esquerdo	19
Linfadenectomia Axilar	Sim	42
	Não	0

*Valores apresentados em média (desvio-padrão). IMC = Índice de massa corpórea.

Os resultados referentes à elastografia, apresentadas como módulo de *Young*, do membro superior afetado e não afetado pelo linfedema estão presentes na Tabela 3. Na análise topográfica (relação dos sete pontos no mesmo membro superior), no membro superior não afetado pelo linfedema os pontos P1, P3, P5,P6 e P7 são maiores estatisticamente que o P4 (cotovelo), já o ponto P1 é maior estatisticamente que o P2. No membro superior afetado pelo linfedema, o P4 continua sendo significativamente menor que a maioria dos pontos (P1,P5,P6,P7), no entanto, diferente do membro superior não afetado, o antebraço (P5) apresenta maiores valores, ou seja, maior rigidez.

Na tabela 3, quando comparado ponto a ponto entre o membro superior afetado pelo linfedema e não afetado foram encontradas diferenças significativas para um ponto na região no braço (P2), mas esta diferença é ainda mais representativa nos pontos do

antebraço (P5, P6, P7) em todas estas análises o membro superior linfedematoso apresentou maior valor, ou seja, uma textura mais rígida.

Tabela. 3.Valores referentes a elastografia em kPa do tecido subcutâneo no membro superior afetado (MSA) e membro superior não afetado (MSNA) pelo linfedema nos sete pontos pré-determinados.

PONTOS	MAS	MSNA	p
P1	67,34 (27,10) ^a	66,14 (16,62) ^c	0,103
P2	61,92 (30,22) ^b	51,10 (9,90) ^c	0,019
P3	58,98 (16,79) ^b	56,60 (16,69) ^c	0,456
P4	47,34 (16,55)	43,01 (19,74)	0,124
P5	79,69 (27,20) ^a	55,84 (13,05) ^d	<0,001
P6	71,87 (13,26) ^a	55,39 (18,25) ^c	<0,001
P7	73,13 (35,30) ^a	57,67 (23,24) ^c	0,013
TOPOGRAFIA	F ¹	F ²	
	9,151	6,30	

*Valores apresentados em média (desvio-padrão), kPa.

^a Difere de P4 no MSA (p <0.001, ANOVA de medidas repetidas post hoc LSD)

^b Difere de P5 no MSA (p <0.001, ANOVA de medidas repetidas post hoc LSD)

^c Difere de P4 no MSNA (p <0.001, ANOVA de medidas repetidas post hoc LSD)

^d Difere de P4 no MSNA (p <0.005, ANOVA de medidas repetidas post hoc LSD)

^e Difere de P1 no MSNA (p <0.001, ANOVA de medidas repetidas post hoc LSD)

DISCUSSÃO

Métodos quantitativos da mensuração tecidual do linfedema de membros superiores decorrente do tratamento do câncer de mama são limitados (O'Donnell et al., 2018). Com o objetivo de fomentar a literatura e a avaliação clínica consistente do tecido fibrótico do linfedema, este estudo trouxe um método capaz de avaliar o tecido subcutâneo fibrótico do linfedema por meio do ultrassom modo elastografia, trazendo medidas quantitativas úteis tanto para estudos futuros quanto para a prática clínica e também uma relação topográfica da elastografia dos membros superiores e a comparação entre eles.

A elastografia é uma ferramenta quantitativa objetiva que avalia a elasticidade do tecido e pode estimar modificações da elasticidade do tecido subcutâneo (Adriaenssens et al., 2012). A elastografia em tempo real no método *quasi-static* detecta a rigidez e a dureza dos tecidos por meio da visualização do deslocamento relativo dos tecidos

(distribuição da tensão) nos tecidos moles (Havre et al., 2011). O principal conceito desse método no linfedema é que a fibrose da pele e do tecido subcutâneo progride com o linfedema e, como resultado, presume-se que esses tecidos afetados sejam mais rígidos, o que significa ter uma maior rigidez devido à menor deformidade do que o tecido não afetado (Havre et al., 2011). A elastografia *freehand* é operador dependente, exigindo compressão manual (Gennisson et al., 2013, He et al., 2017). No entanto, neste estudo a compressão foi monitorada por meio de mapa de deslocamento no monitor do ultrassom e todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo profissional treinado e habilitado para este tipo de avaliação.

Diferentes algoritmos são aplicados para estimar a deformação de parâmetros mecânicos, ou elasticidade, e mapear a elasticidade em uma imagem. Os resultados são comumente relatados como uma descrição subjetiva da apresentação de cores no elastograma, variando de vermelho (tecido mais rígido) a azul, tecido mais macio (Gaspari et al., 2009) ou como uma taxa de deformação, que é a área de interesse sobre o tecido não afetado circundante dentro do mesmo campo de visão (Suehiro et al., 2015).

É importante salientar que as estimativas encontradas no presente estudo ocorrem na mesma imagem, por exemplo em uma comparação do tecido subcutâneo com a musculatura, desta forma, consegue-se inferir sobre a rigidez tecidual. O estudo traz um importante método de padronização das medidas com a utilização do *phantom*, e desta forma possibilita quantificar e relacionar as medidas, sendo importante base para outros estudos.

Em estudos que tem por objetivo avaliar os resultados inerentes a determinada intervenção terapêutica, o emprego deste método permite realizar comparações pré e pós-intervenção.

Os resultados obtidos neste estudo, sugerem que a elaboração e utilização de um *pad*, produzido com um material cujo Módulo de Young é conhecido, permite a obtenção de parâmetros quantitativos para estimar a rigidez do tecido avaliado,

O Estudo (Forte et al., 2019) concluiu que a avaliação por meio do ultrassom é interessante para pacientes em estágios moderados a avançados do linfedema. No entanto, são necessários métodos mais eficazes para avaliar as etapas anteriores.

O ultrassom e elastografia podem ser ferramentas úteis para o diagnóstico de linfedema de membros relacionados ao câncer de mama em estágio inicial, e no estágio latente. Nos pacientes com linfedema latente, os valores de espessura e rigidez do tecido cutâneo e subcutâneo do antebraço foram superiores aos do antebraço. Nos pacientes com linfedema clínico, os valores de espessura e rigidez do tecido cutâneo e subcutâneo no membro afetado foram maiores que os do membro contralateral (Polat et al., 2020). No entanto, apenas dois pontos foram avaliados um em braço, e outro no antebraço. Os resultados deste estudo mostram que o linfedema afeta de forma diferente o membro superior, a região de antebraço do membro superior com linfedema apresentou valores muito maiores na elastografia, o mesmo não ocorreu no contralateral. Portanto, deve-se existir a preocupação de avaliar o membro superior como um todo.

A avaliação de um número maior de pontos no membro superior em estudo (Hashemi 2019) encontrou uma taxa de deformação mais alta no membro superior não afetado em comparação com o membro superior afetado em todos os locais de tecido adiposo subcutâneo. Também observou locais específicos para avaliar o linfedema de membros superiores pós tratamento do câncer de mama que apresentavam uma maior diferença nas taxas de deformação, sugerindo que a diferença das propriedades mecânicas dos tecidos não se limita a uma única área. No entanto, este estudo avaliou um número pequeno de pacientes, a avaliação foi realizada na região posterior dos membros superiores.

Estudos das alterações intrínsecas no linfedema mostram que as principais alterações são encontradas na região anterior do membro superior (Suami et al., 2007), inclusive o primeiro local comum de edema é o antebraço anterior, que geralmente é mais complacente (Denlinger et al., 2018).

Estudos (Hashemi et al., 2019; Polat et al., 2020) avaliaram a aplicabilidade do US no modo elastografia como método de diagnóstico, estadiamento e avaliação do linfedema no pós tratamento do câncer de mama. No entanto, estes empregaram biomarcadores de imagem específicos para comparar os resultados. Por esses motivos, são necessários mais estudos testando esses métodos de US e, eventualmente, outras técnicas de imagem, em tamanhos maiores de amostra e em mais pontos no membro superior para estabelecer a localização exata do a ser avaliada, e os melhores biomarcadores de imagem e os pontos de corte específicos que podem diferenciar o diagnóstico e o grau da doença (Forte et al., 2019).

Dentre os estudos sobre o uso de elastografia em membros inferiores (Forte et al., 2019), apenas Suehiro et al. (2014) não encontraram diferença significativa nas deformações entre as membros afetados e não afetados, independentemente da região. Possivelmente a divergência de resultados pode estar relacionada a teorias discutidas em estudos (Mihara et al., 2011, Suehiro 2015), que apontam que o US não é capaz de diferenciar grandes quantidade de água (alta tensão), e pouca fibrose (baixa tensão), possivelmente presentes em linfedemas, podendo ocasionar sobreposição de imagens, e pode ter interferido nos achados em regiões com maior quantidade de líquido, dificultando a avaliação da textura.

Os achados estão limitados a reprodução a determinados tipos de equipamentos de ultrassom que realizam uma compressão linear das imagens.

CONCLUSÃO

O modo elastografia *freehand* (*quasi-static*), associado a um *pad* de medidas biofísicas caracterizadas, foi considerado uma ferramenta válida para avaliação da fibrose tecidual do linfedema relacionado ao câncer de mama. A relação topográfica e comparação com o membro superior contralateral mostrou que a fibrose é distribuída de forma irregular, sendo o antebraço a região mais afetada, mostrando a importância de se analisar mais pontos no membro superior.

REFERÊNCIAS

- Adriaenssens N, Belsack D, Buyl R, Ruggiero L, Breucq C, De Mey J, Lievens P, Lamote J. Ultrasound elastography as an objective diagnostic measurement tool for lymphoedema of the treated breast in breast cancer patients following breast conserving surgery and radiotherapy. *Radiol Oncol*. 2012;46(4):284-95.
- Ashikaga T, Burns D, O'Brien P, Schaberg KB, Huston D. Texture analysis of post breast cancer lymphedema ultrasound images obtained using a portable device--a pilot study. *Lymphat Res Biol*. 2005;3(3):147-55.
- Chen YW, Tsai HJ, Hung HC, Tsao JY. Reliability study of measurements for lymphedema in breast cancer patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(1):33–38.
- Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, Goldman M, Hudson M, Khakpour N, King A, et al. Survivorship, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* . 2018; 16: 1216-1247.
- Dimakakos PB, Stefanopoulos T, Antoniadis P, Antoniou A, Gouliamos A, Rizos D. MRI and ultrasonographic findings in the investigation of lymphedema and lipedema. *Int Surg*. 1997;82:411–416.
- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(6): 500-15
- Doldi SB, Lattuada E, Zappa MA, Pieri G, Favara A, Micheletto G. Ultrasonography of extremity lymphedema. *Lymphology*. 1992;25:129-133.
- Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Cinotto G, Ciudad P, Manrique OJ, Lu X, McLaughlin SA. The basics of ultrasound elastography for diagnosis, assessment, and staging breast cancer-related lymphedema: a systematic review of the literature. *Gland Surg* 2020;9(2):589-595
- Gaspari R, Blehar D, Mendoza M, et al. Use of ultrasound elastography for skin and subcutaneous abscesses. *J Ultrasound Med* 2009;28:855-60.
- Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):487-95.
- Hashemi HS, Fallone S, Boily M, et al. Assessment of Mechanical Properties of Tissue in Breast Cancer-Related Lymphedema Using Ultrasound Elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2019;66:541-50.

Havre RF, Waage JR, Gilja OH, Odegaard S, Nesje LB: Real-time elastography: strain ratio measurements are influenced by the position of the reference area. *Ultras chall*. 2011; 33(6):559-568.

Hayes S, Cornish B, Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 89: 221-226.

He L, Qu H, Wu Q, Song Y. Lymphedema in survivors of breast cancer (Review). *Onco Lett*. 2020;19(3):2085;2096.

ISL. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Lymphology*. 2003;36, (2) 84–91.

Johnson KC, DeSarno M, Ashikaga T, Dee J, Henry SM. Ultrasound and Clinical Measures for Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016;14(1):8-17.

Kataru RP, Wiser I, Baik JE, Park HJ, Rehal S, Shin JY, Mehrara BJ. Fibrosis and Secondary Lymphedema: Chicken or Egg? 2019;209:68-76.

Kim W, Chung SG, Kim TW, Seo KS. Measurement of soft tissue compliance with pressure using ultrasonography. *Lymphology* 2008;41(4):167–177.

Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory manifestations of lymphedema. *Int J Mol Sci*. 2017;18:171.

Mihara M, Hayashi Y, Murai N, et al.: Regional diagnosis of lymphoedema and selection of sites for lymphaticovenular anastomosis using elastography. *Clin Radiol*. 2011, 66:715-719.

O'Donnell Jr TF, Rasmussen JC, Sevic-Muraca EM. New Diagnostic Modalities in the Evaluation of Lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017; 5(2): 261–273.

Polat AV, Ozturk M, Polat AK, Karabacak U, Bekci T, Muran N. Efficacy of ultrasound and shear wave elastography for the diagnosis of breast cancer-related lymphedema. 2020;39(4):795-803.

Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1131: 147-154.

Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1131: 147-154.

Rönkä RH, Pamilo MS, von Smitten KAJ, Leidenius MHK. Breast lymphoedema after breast conserving treatment. *Acta Oncol* 2004;43(6):551-7.

Sander AP. Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: A comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther.* 2002;8(2):1201-1212.

Suami H, Pan WR, 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.

Suehiro K, Nakamura K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Ueda K, Samura M, Hamano K. Real-time tissue elastography assessment of skin and subcutaneous tissue strains in legs with lymphedema *J Med Ultrason.* 2014;41(3):359-64.

Suehiro K, Morikage N, Murakami M, et al. Skin and subcutaneous tissue strain in legs with lymphedema and lipodermatosclerosis. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1577-83.

Suehiro K, Morikage N, Murakami M, et al.: Skin and subcutaneous tissue strain in legs with lymphedema and lipodermatosclerosis. *Ultrasound Med Biol.* 2015, 41:1577-1583.

Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther* 2006;86:205–214.

Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: A comprehensive review. *Ann. Plast. Surg.* 2007; 59:464–472.

Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: A comprehensive review. *Ann. Plast. Surg.* 2007; 59:464–472.

Yang X, et al. Ultrasound 2D Strain Estimator Based on Image Registration for Ultrasound Elastography. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2014; 904018.

PARTE III

7. CONCLUSÃO

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

ANEXOS

Conclusão

7 CONCLUSÃO

Por meio dos dados e resultados expostos nesta tese, pode-se concluir que:

- A ocorrência de linfedema no total da população estudada após tratamento para o câncer de mama foi alta;
- O tempo médio de surgimento do linfedema foi muito irregular, variando de meses a anos;
- Na população com linfedema estudada foi identificada uma maior porcentagem de obesidade, mastectomia e radioterapia;
- Tanto na análise topográfica da perimetria quanto na volumetria, as regiões mais próximas ao cotovelo foram as que apresentaram a maior diferença quando comparado ao membro superior não afetado pelo linfedema;
- O *pad* elaborado como referência para a elastografia por ultrassom, permitiu a obtenção de parâmetros quantitativos para estimar a rigidez dos tecidos avaliados (simulador clínico e paciente);
- A espessura do tecido subcutâneo foi maior em todas as medidas do membro superior afetado pelo linfedema quando comparado ao membro contralateral, exceto no cotovelo;
- Os valores de entropia não mostraram diferença entre os membros superiores afetado e não afetado pelo linfedema.
- A ecogenicidade foi maior em todo o membro superior afetado pelo linfedema, exceto no punho;
- O modo elastografia *freehand* (*quase-static*) associado a um *pad* de medidas biofísicas caracterizadas foi uma ferramenta válida para avaliação da textura fibrose tecidual do tecido subcutâneo no linfedema;

- A relação topográfica e comparativa do membro superior com linfedema com o membro superior contralateral mostrou que a rigidez tecidual é distribuída de forma irregular, sendo o antebraço a região mais afetada.

Considerações Finais

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apresentados nesta tese demonstraram que apesar do surgimento de novas técnicas menos agressivas para o tratamento do câncer de mama, a morbidade linfedema ainda afeta muitos indivíduos, e a incerteza quanto à possibilidade de surgimento é fator preocupante para muitos pacientes.

A avaliação clínica padrão do linfedema possui algumas limitações, tanto pela confiabilidade, quanto pela reprodutibilidade das técnicas envolvidas.

O caráter definitivo do linfedema, decorre de alterações fisiopatológicas ainda não completamente esclarecidas, e a avaliação do controle da morbidade por meio de perimetria/volumetria, não consegue detectar alterações específicas do tecido acometido, diferenciando de outras questões, como por exemplo no caso de alterações teciduais inerentes ao emagrecimento.

O diagnóstico por imagem de ultrassom, além de ser não invasivo, é relativamente acessível, e possibilita identificar o envolvimento tecidual real por meio de medidas como espessura e ecogenicidade, que podem ser reaplicadas, além da forma precisa de avaliação de textura por meio da elastografia. Possibilita uma medida objetiva de diagnóstico para o controle adequado da disfunção. Desta forma, é possível avaliar o linfedema decorrente do tratamento do câncer de mama de forma mais adequada, bem como é possível verificar o efeito inerente a diferentes intervenções terapêuticas, proporcionando terapias mais assertivas e eficazes.

APÊNDICE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 11 de maio de 2017

Ofício nº 1386/2017
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **"AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS BIOMECÂNICAS DE VISCOSIDADE E ELASTICIDADE, E O EFEITO DA COMPRESSÃO ELÁSTICA NO TECIDO AFETADO POR LINFEDEMA DECORRENTE DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA" - versão 2, de 10/04/2017** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em sua 449ª Reunião Ordinária, realizada em 08/05/2017 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - versão 2, de 10/04/2017, de acordo com o Processo HCRP nº 3802/2017.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.
Atenciosamente.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras

CARLA SILVA PEREZ

PROFª.DRª.ELAINE CALDEIRA DE OLIVEIRA GUIRRO (Orientadora)

Depto. de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733, IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br