

Este é um arquivo PDF de um artigo que sofreu alterações após sua aceitação, tais como adição de metadados e formatação para melhor legibilidade, mas que ainda não é a versão final. Essa versão ainda irá passar por edições adicionais, composições (paginação, formatação de elementos de texto e gráficos) e revisão antes de ser publicada em sua versão definitiva, entretanto providenciamos esse arquivo para uma prévia do que será o artigo.

**Como citar:** Bagatini OA, Bertin C, Guarita MLC, Hong F, Shinzato GT, Imamura M, et al. Uso da terapia por ondas de choque para o tratamento do linfedema associado ao câncer de mama: uma revisão sistemática. *Acta Fisiatr.* 2018;25(4). DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v25i4a163839>

## Article in Press

1 GNP 1151 | Artigo de Revisão

2

3 **Uso da terapia por ondas de choque para o tratamento do linfedema associado ao câncer**  
4 **de mama: uma revisão sistemática**

5

6 ***Use of shockwave therapy for the treatment of lymphedema associated to breast cancer:***  
7 ***a systematic review***

8

9 Otávio Augusto Bagatini<sup>1</sup>, Camila Bertin<sup>1</sup>, Maria Lucia Costacurta Guarita<sup>2</sup>, Fernando Hong<sup>1</sup>,  
10 Gilson Tanaka Shinzato<sup>1</sup>,  Marta Imamura<sup>3</sup>, Christina May Moran de Brito<sup>2</sup>,  Linamara Rizzo  
11 Battistella<sup>3</sup>

12

13 1 Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas – HCFMUSP

14 2 Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP

15 3 Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho, Faculdade  
16 de Medicina, Universidade de São Paulo – USP

17

### 18 **Correspondência**

19 Otávio Augusto Bagatini

20 E-mail: [otavio.bagatini@hc.fm.usp.br](mailto:otavio.bagatini@hc.fm.usp.br)

21

22 Submetido: 20 Junho 2019.

23 Aceito: 25 Junho 2019.

24

### 25 **RESUMO**

26 O linfedema associado ao câncer de mama é causa de prejuízo significativo da qualidade de  
27 vida deste grupo de pacientes e constitui complicação frequente das intervenções necessárias  
28 nesse tipo de câncer. Sabe-se que o tratamento utilizado no linfedema associado ao câncer de  
29 mama envolve a Terapia Física Complexa (TFC), cuja eficácia é limitada e não atua diretamente  
30 na patogênese dessa comorbidade. Conforme já demonstrado em alguns estudos, o uso da  
31 Terapia por Ondas de Choque (TOC) demonstra-se potencialmente benéfico para reduzir o  
32 linfedema pela indução de neoangiogênese e linfangiogênese. **Objetivo:** Avaliar o impacto da  
33 TOC no tratamento do linfedema associado ao câncer de mama comparado ao uso da TFC.  
34 **Métodos:** Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed/MedLine; BIREME; LILACS;  
35 The Cochrane Library e EMBASE, e através de busca manual de artigos. Adotou-se o método  
36 de pesquisa PICO e os descritores MeSH ajustados conforme a respectiva base de dados.  
37 **Resultados:** Foram encontrados um total de 262 artigos e selecionados por leitura do título ou  
38 resumo um total de 17 estudos. Seis foram excluídos por serem duplicatas, totalizando 11  
39 artigos eleitos para verificação dos critérios de inclusão. Destes, nenhum artigo atendeu ao  
40 delineamento da metodologia proposta para esta revisão. Três deles se destacaram por se  
41 aproximarem mais da temática proposta e foram discutidos. **Conclusão:** É necessária a  
42 realização de estudos com qualidade metodológica adequada para avaliar o potencial benefício  
43 do uso da TOC, visando contribuir para a composição de um tratamento mais eficaz, seguro e  
44 que atue na patogênese da doença.

45

## Article in Press

46 **Palavras-chave:** Linfedema Relacionado a Câncer de Mama, Tratamento por Ondas de  
47 Choque Extracorpóreas, Drenagem Linfática Manual, Reabilitação

48  
49 **ABSTRACT**

50 Lymphedema associated with breast cancer is a cause of significant impairment of the quality  
51 of life and is a frequent complication of the necessary interventions in this type of cancer. It is  
52 known that the treatment used in lymphedema associated with breast cancer involves Complex  
53 Physical Therapy (CPT), whose efficacy is limited and does not act directly in the pathogenesis  
54 of this comorbidity. As demonstrated in some studies, the use of Shock Wave Therapy (TSWT)  
55 is potentially beneficial in reducing lymphedema by inducing neoangiogenesis and  
56 lymphangiogenesis. **Objective:** To evaluate the impact of TSWT on the treatment of  
57 lymphedema associated with breast cancer compared to the use of CPT. **Methods:** The  
58 following databases were used: PubMed / MedLine; BIREME; LILACS; The Cochrane Library  
59 and EMBASE, and through manual article search. We adopted the PICO search method and  
60 the Mesh descriptors were adjusted according to the respective database. **Results:** A total of  
61 262 articles were found and selected by reading the title or abstract a total of 17 studies. Six  
62 were excluded because they were duplicates, totaling 11 articles elected to verify the inclusion  
63 criteria. Of these, no article met the outline of the methodology proposed. Three of them were  
64 closer to the proposed theme and were discussed. **Conclusion:** It is necessary to carry out  
65 studies with adequate methodological quality to evaluate the potential benefit of the use of  
66 TSWT, in order to contribute to the composition of a more effective and safe treatment, that acts  
67 in the pathogenesis of the disease.

68  
69 **Keywords:** Breast Cancer Lymphedema, Extracorporeal Shockwave Therapy, Manual  
70 Lymphatic Drainage, Rehabilitation

71  
72 **INTRODUÇÃO**

73  
74 O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência na população feminina mundial e na  
75 população brasileira, quando se exclui o câncer de pele não-melanoma. O tratamento do câncer  
76 de mama envolve intervenções locais e sistêmicas, utilizadas de forma independente ou  
77 concomitante. Tais tratamentos estão associados a comorbidades com impacto significativo na  
78 qualidade de vida das pacientes.<sup>1</sup>

79  
80 O tratamento cirúrgico e a linfadectomia axilar podem provocar limitação da amplitude de  
81 movimento do membro superior e da cintura escapular, diminuição de força muscular e o  
82 desenvolvimento de linfedema. O tratamento radioterápico e quimioterápico adjuvantes podem  
83 constituir agravantes adicionais. Dentre os fatores correlacionados ao maior risco para o  
84 desenvolvimento de linfedema, destacam-se: obesidade, extensão da cirurgia local, radiação  
85 local (regiões axilar, supraclavicular), retardo na cicatrização no local de abordagem cirúrgica,  
86 cicatrização dos ductos linfáticos subclávios esquerdo ou direito, por cirurgia ou radiação.<sup>2</sup>

87  
88 Estima-se que cerca de 10-80% das pacientes submetidas ao tratamento para neoplasia de  
89 mama desenvolvam linfedema.<sup>3</sup> Esta variação na prevalência encontrada na literatura pode ser  
90 explicada devido à variedade do tipo de tratamento empregado e da classificação utilizada para  
91 definição de linfedema.<sup>4</sup> O linfedema é uma condição não fisiológica caracterizada pelo  
92 acúmulo excessivo de líquido rico em proteínas no interstício.<sup>2,5</sup> O linfedema secundário  
93 desenvolve-se após a ruptura ou obstrução do sistema linfático, como consequência, por  
94 exemplo, da cirurgia e/ou radioterapia empregadas no tratamento da neoplasia de mama.

## Article in Press

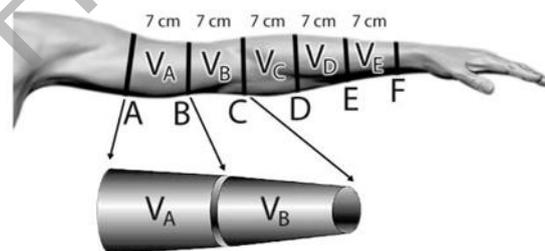
95 Daqueles que desenvolvem linfedema, 80% apresentam o quadro até três anos após a cirurgia.  
96 Após três anos, a taxa de ocorrência é de 1% ao ano.<sup>2</sup>

97  
98 O linfedema é diagnosticado por achados clínicos, como edema no membro, geralmente com  
99 envolvimento dos dedos, sensação de peso, desconforto, e levando-se em conta fatores de  
100 risco previamente conhecidos. Deve-se excluir outras causas de edema, entre elas,  
101 tromboembolismo venoso, malignidade e infecção.<sup>2,6</sup> O linfedema pode ser classificado em três  
102 graus, conforme preconizado pela Sociedade Internacional de Linfologia: o grau I é  
103 caracterizado por suavidade à palpação e reversibilidade por elevação do membro; o grau II se  
104 caracteriza pela progressão do edema, que se torna fibrótico, irreversível e firme à palpação; o  
105 grau III manifesta-se por endurecimento cartilaginoso e hiperqueratose da pele.

106  
107 Devido as suas características, os graus I e II são frequentemente relacionados ao câncer de  
108 mama.<sup>7</sup> Outra classificação muito utilizada é a Classificação do Comitê de Especialistas em  
109 Linfedema da Organização Mundial da Saúde,<sup>8,9</sup> sendo: 0- linfedema subclínico; 1- linfedema  
110 reversível espontaneamente; 2- irreversível, mas possível de ser controlado com medidas  
111 terapêuticas apropriadas; 3- irreversível e com presença de complicações como fibrose,  
112 papilomatose, queratose, fístulas linfáticas e angiomas.

113  
114 O método mais utilizado para diagnosticar o linfedema é a medida circunferencial (perimetria)  
115 da extremidade superior, usando referências anatômicas específicas. Consideram-se como  
116 clinicamente significativas diferenças de dois ou mais centímetros entre os membros. Realiza-  
117 se a medida a cada 7 cm do olécrano, em dois níveis acima da fossa cubital/olécrano e três  
118 níveis abaixo, conforme mostra a Figura 1.<sup>10-15</sup> Uma vez feitas as medidas, além da comparação  
119 das perimetrias a cada lado, pode-se estimar o volume do membro tratando cada segmento do  
120 membro como um par de circunferências (cone truncado). O volume do segmento é dado por:  
121  $V = h \cdot (C_2 + C_1 + c_2) / (\rho \cdot 12)$ , em que V é o volume do segmento do membro, C e c são as das  
122 pontas circunferências medidas, e h a distância entre as circunferências (C,c). Aplica-se a  
123 fórmula para cada um dos cinco segmentos e a soma resulta no volume total, conforme  
124 representado na figura abaixo:

125



$$V_{\text{Limb}} = V_A + V_B + V_C + V_D + V_E$$

126

127

128 **Figura 1.** Fórmula do Cone Truncado

129

130 Conforme já avaliado em estudos publicados, trata-se de método válido para a avaliação e  
131 quantificação do linfedema.<sup>13,16,17</sup> Entre os outros métodos disponíveis, há também a medida  
132 pelo deslocamento do volume de água e pelo uso do perômetro, sendo este último mais acuraz,  
133 mas indisponível para uso clínico no Brasil,<sup>14,15</sup> uma vez que ainda não apresenta registro  
134 ANVISA (em nosso país é utilizado, por enquanto, por alguns centros, para fins de pesquisa).

135

## Article in Press

136 Sabe-se que os tratamentos disponíveis para abordagem do linfedema associado ao câncer de  
137 mama incluem: a drenagem linfática manual, as manobras ganglionares, o enfaixamento  
138 compressivo funcional, a cinesioterapia, a compressão pneumática, o uso do ultrassom, de  
139 microcorrente e do laser de baixa intensidade.<sup>18</sup> Entretanto, apesar dos avanços recentes nas  
140 melhorias das técnicas disponíveis, as opções para o tratamento do linfedema são ainda  
141 limitadas e consideradas insuficientes.<sup>19</sup> Mais além, nenhum destes métodos descritos atuam  
142 diretamente na patogênese do linfedema. Nesta linha, estão em estudo diferentes técnicas de  
143 transplante cirúrgico de linfonodos.

144  
145 Atualmente, a abordagem considerada mais efetiva para o tratamento do linfedema é a terapia  
146 física complexa (TFC), que inclui a drenagem linfática manual, o enfaixamento compressivo  
147 funcional, as manobras ganglionares e o uso de vestes compressivas, além da  
148 cinesioterapia.<sup>11,20</sup> A TFC é realizada por fisioterapeutas, geralmente, em duas sessões  
149 semanais, e é dividida em fase redutora (com duração usual de seis semanas) e fase de  
150 manutenção (seis semanas adicionais). Na fase redutora, são utilizados os enfaixamentos  
151 compressivos funcionais e, na fase de manutenção, são utilizadas as vestes e luvas longas  
152 compressivas.

153  
154 Pelo exposto acima, destaca-se a necessidade de definição de outros métodos efetivos,  
155 economicamente sustentáveis, não invasivos e seguros para o tratamento do linfedema, que  
156 tanto afeta a população submetida ao tratamento cirúrgico e clínico da neoplasia de mama, com  
157 considerável prejuízo funcional e da qualidade de vida desta população.

158  
159 A Terapia por Ondas de Choque (TOC) apresenta potencial de constituir método adjuvante de  
160 tratamento por desencadear um estímulo mecânico que é conduzido por pulsos de ondas  
161 acústicas, sendo convertido em uma série de sinais bioquímicos dentro dos tecidos-alvo  
162 (mecanotransdução), aumentando a regeneração tecidual.<sup>21-23</sup> Consequentemente, ocorre  
163 produção de proteínas, óxido nítrico e fatores de crescimento específicos, implicando no  
164 aumento da neoangiogênese, proliferação de tenócitos, fibroblastos e síntese de colágeno,  
165 aumentando ainda mais o catabolismo tecidual, a cicatrização e a remodelação.<sup>23,24-30</sup>

166  
167 A cavitação acústica formada na fase negativa (tração) da onda de choque é o segundo efeito;  
168 este também promove a regeneração do tecido aumentando a permeabilidade da membrana  
169 celular, e desfaz de maneira eficaz os depósitos de calcificação nos tecidos moles.<sup>21,22,24,31</sup>  
170 Desta forma, as citadas cascatas de eventos biológicos sustentam que as ondas de choque  
171 podem ser empregadas para reduzir a dor, aumentar o fluxo sanguíneo nos tecidos isquêmicos,  
172 suavizar os tecidos calcificados, tratar a fibrose tecidual e liberar aderências.

173  
174 Divide-se o uso das ondas de choque em dois tipos: tratamento por ondas de choque focal  
175 (FoSWT) e tratamento por ondas de choque radial (RaSWT).<sup>24,31-33</sup> No entanto, ainda não está  
176 claro se existe alguma diferença significativa nos efeitos terapêuticos do FoSWT e do RaSWT  
177 para essa finalidade, entre outras.<sup>24,32,34-37</sup>

178  
179 Como já demonstrado em animais, o uso da TOC tem sua aplicabilidade ao atuar diretamente  
180 no processo de linfangiogênese por promover expressão do fator de crescimento endotelial  
181 vascular-C (VEGF-C), intimamente ligado ao processo de proliferação de vasos linfáticos.  
182 Desta forma, as evidências disponíveis indicam que a via de sinalização do VEGF-C e seu  
183 receptor, o receptor 3 de VEGF (VEGFR3), são extremamente importantes na regulação da  
184 indução de proliferação dos vasos linfáticos.<sup>5,19,38</sup> O uso deste método para indução de

## Article in Press

185 linfangiogênese já tem sido descrito em outras diversas patologias, como disfunção erétil,  
186 doença arterial coronariana terminal e angina pectoris.<sup>39,40</sup>

187  
188 Estudos realizados com TOC em pacientes que apresentam doença coronariana terminal sem  
189 indicação de intervenção percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio revelaram  
190 melhora sintomática e da perfusão miocárdica. Não foram observadas complicações ou efeitos  
191 adversos no procedimento.<sup>39,41</sup> Da mesma forma, demonstrou-se também que a TOC é segura  
192 e eficaz como uma modalidade de tratamento para disfunção erétil.<sup>40,42</sup>

193  
194 Baseado no mecanismo de ação do método terapêutico das ondas de choque com possível  
195 atuação na neoangiogênese e linfangiogênese, podemos intuir que esse tratamento possa  
196 atuar na patogênese do linfedema, diferentemente das atuais propostas destacadas que agem  
197 apenas nos sintomas, de forma limitada e, muitas vezes, com necessidade de manutenção  
198 periódica. Sendo assim, uma avaliação dessa intervenção para o linfedema associado ao  
199 câncer de mama se faz necessária.

200

### 201 **OBJETIVO**

202

203 O presente estudo tem como objetivo a realização de uma revisão sistemática da literatura,  
204 comparando o impacto da TOC no tratamento do linfedema associado ao câncer de mama,  
205 visando responder a seguinte pergunta: "Quais os efeitos da TOC e sua eficácia no tratamento  
206 do linfedema associado ao câncer de mama?". Para responder a esta pergunta partiu-se da  
207 metodologia PICO (Population/População; Intervention/Intervenção; Comparison/Comparação  
208 e Outcome/Desfecho):

209

210 *P- Pacientes com linfedema associado ao câncer de mama (breast cancer-related*  
211 *lymphedema);*

212 *I - Terapia por Ondas de Choque (shockwave therapy);*

213 *C - Terapia Física Complexa - linfoterapia (lymphotherapy);*

214 *O - Redução do linfedema (lymphedema improvement).*

215

216 Além disso, comparar o quanto a TOC agrega no resultado final da técnica de tratamento mais  
217 utilizada, atualmente, a TFC, e seus desfechos.

218

### 219 **MÉTODOS**

220

221 Antes do início do projeto de pesquisa foi realizada a inscrição do protocolo de estudo no  
222 Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), aceito sob o  
223 número CRD42018105500 em 13 de agosto de 2018. A revisão da literatura foi realizada  
224 utilizando-se as seguintes bases de dados científicos: PubMed/MedLine; BIREME; LILACS;  
225 The Cochrane Library e EMBASE, além de busca em "literatura cinzenta", incluindo relatórios  
226 técnicos e outros documentos de agências governamentais, grupos científicos ou comitês e  
227 apresentações e pôsteres de reuniões científicas, anais de congressos e/ou manuscritos não  
228 publicados. Os seguintes termos em inglês foram utilizados: ((Lymphedema) OR  
229 (Lymphangiogenesis) OR (Lymphatic Vessels) OR (Lymphatic Diseases) OR (Lymphatic  
230 System) OR (Hemic and Lymphatic Diseases) OR (Postoperative Complications)) AND ((Breast  
231 Cancer Lymphedema) OR (Breast Neoplasms)) AND ((Lithotripsy) OR (Ultrasonic Therapy) OR  
232 (Extracorporeal shockwave therapy) OR (High-Energy Shock Waves)), e seus respectivos  
233 termos em português adaptados as diferentes bases de dados.

234

## Article in Press

235 A seleção e avaliação dos artigos ocorreu por dois revisores independentes com reunião para  
236 consenso sobre inclusão ou exclusão dos mesmos na revisão. Caso houvesse desacordo entre  
237 os revisores, uma terceira pessoa seria solicitada para analisar as diferenças, porém isto não  
238 foi necessário. Após o processo de seleção, foi aplicado o Teste Estatístico Kappa para  
239 avaliação da medida de concordância interobservador, no entanto, como não houve diferenças,  
240 manteve-se um Kappa de 1 (um). Foram incluídos nesta revisão apenas estudos longitudinais,  
241 observacionais ou experimentais (ensaios clínicos controlados randomizados) em humanos,  
242 com artigos apresentados na íntegra, sem delimitação de tempo ou restrição de idioma. Foram  
243 excluídas as duplicatas nas bases de dados, estudos em animais, estudos transversais, relatos  
244 de casos, linfedema secundário a outras causas e utilização de terapias alternativas que não  
245 se enquadravam na estratégia PICO de busca proposta (TFC vs. TFC + TOC).

246  
247 Ficou definido que os artigos que atendessem aos critérios supracitados teriam sua qualidade  
248 metodológica e risco de viés avaliados pelos dois autores com o uso da ferramenta da Cochrane  
249 (Cochrane Risk of Bias Tool) e os critérios incluiriam o cegamento do estudo; presença de grupo  
250 controle; randomização; relato do cálculo do tamanho da amostra; relato de perdas; uso de  
251 instrumentos válidos para avaliação e diagnóstico do linfedema e descrição dos métodos  
252 estatísticos.

253  
254 Foram analisados parâmetros referentes ao perfil de pacientes, que incluem dados de número  
255 de participantes (N), idade, sexo, diagnóstico, duração do linfedema, grau do linfedema,  
256 quantificação do linfedema e status funcional. Análise da intervenção, englobando o modelo de  
257 aparelho utilizado para aplicação da TOC e a forma de atuação (focal x radial), número de  
258 sessões, número de disparos, periodicidade, energia, frequência e pressão. E análise dos  
259 desfechos, que abrangem as perdas, eventos adversos, resultados volumétricos, análise  
260 estatística e o comparativo (TFC vs. TFC + TOC).

## 261 **RESULTADOS**

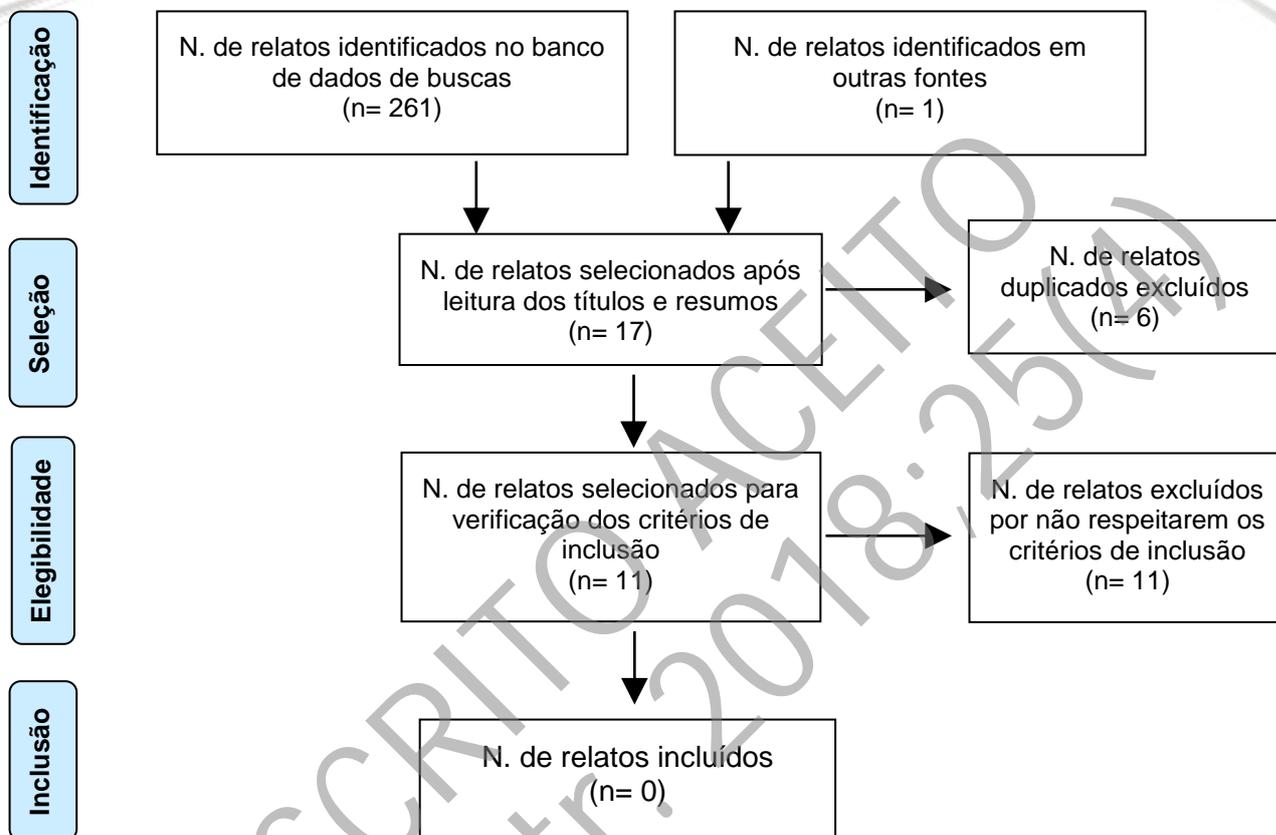
262  
263 Nas pesquisas realizadas foram encontrados um total de 261 artigos identificados por meio da  
264 busca bibliográfica nas bases de dados, mais 01 (um) estudo incluído por busca manual na  
265 sessão de referências dos artigos. Destes, foram selecionados por meio da leitura do título ou  
266 resumo 17 estudos, sendo seis excluídos por serem duplicados, totalizando 11 selecionados  
267 para verificação dos critérios de inclusão, conforme demonstrado (Figura 2).

268  
269 Dentre os estudos encontrados, o que foi incluído através da busca manual foi o artigo intitulado  
270 “Extracorporeal shock wave therapy ameliorates secondary lymphedema by promoting  
271 lymphangiogenesis”.<sup>19</sup> Amplamente citado nos diversos estudos revisados, foi excluído desta  
272 revisão por ter sido realizado em animais, não preenchendo os critérios iniciais de inclusão.

273  
274 Nas bases de dados, o artigo “Ultrasound therapy of chronic arm lymphedema after surgical  
275 treatment of breast cancer”<sup>43</sup> foi encontrado através de busca no PubMed e na The Cochrane  
276 Library. Este estudo foi excluído por abordar meios alternativos de tratamento que não a TOC.  
277 Da mesma forma, os estudos “What physiotherapeutic method for the treatment of post-  
278 mastectomy lymphedema is the most effective?”,<sup>18</sup> encontrado no PubMed; “Prospective  
279 randomized comparison of conventional instruments and the Harmonic Focus® device in breast-  
280 conserving therapy for primary breast cancer”,<sup>44</sup> publicado no PubMed e na The Cochrane  
281 Library; “Breast cancer-related lymphedema: Risk factors, prevention, diagnosis and treatment”  
282<sup>45</sup> e “Lymphedema of the breast: Diagnostics and controlling the therapeutic results”<sup>46</sup> citados  
283 no EMBASE; e por fim, “Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients  
284

## Article in Press

285 with breast cancer”,<sup>47</sup> achado nas plataformas do MedLine e da EMBASE, também foram  
286 excluídos pelo mesmo motivo.  
287



311 **Figura 2.** Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão sistemática

312

313 Baseados nos critérios de inclusão, um dos estudos selecionados (“Computed Tomography as  
314 an Objective Measurement Tool for Secondary Lymphedema Treated With Extracorporeal  
315 Shock Wave Therapy”),<sup>48</sup> encontrado no PubMed, foi excluído por se tratar de um relato de  
316 caso que não cumpre com a estratégia PICO de metodologia proposta inicialmente, por não  
317 incluir em casos controle as pacientes submetidas à TOC associada à TFC. Da mesma forma,  
318 pelo mesmo motivo já descrito, os artigos “Extracorporeal Shock Wave Therapy for Breast  
319 Cancer-Related Lymphedema: A Pilot Study”,<sup>6</sup> encontrado nas bases PubMed, MedLine e  
320 EMBASE; “Clinical outcomes of extracorporeal shock wave therapy in patients with secondary  
321 lymphedema: a pilot study”,<sup>49</sup> encontrado no PubMed; e “Extracorporeal shock wave therapy  
322 for lymphedema after axillary lymphadenectomy”,<sup>50</sup> citado na The Cochrane Library e EMBASE,  
323 não foram incluídos.  
324

325

326 Ao final das buscas, não foi possível incluir nenhum estudo que cumprisse com o delineamento  
327 da metodologia desta presente revisão. Ainda assim, estes que mais se aproximaram da  
328 temática de interesse foram considerados quanto ao seu conteúdo para discussão.

329

## DISCUSSÃO

330

331 A TFC é uma modalidade terapêutica cujos benefícios já estão estabelecidos no tratamento do  
332 linfedema, porém ainda são insuficientes e possuem eficácia limitada quanto ao seu resultado  
333 a curto e longo prazo.<sup>18,19</sup> Como alternativa, têm sido estudados novos métodos que incluem a  
334 TOC, além do ultrassom, da microcorrente e do laser de baixa intensidade.<sup>18</sup>

## Article in Press

335 Desde a década de 1980 a TOC tem sido utilizada para o tratamento de litíase renal, sendo  
336 que a partir dos anos 90 passou a ser aplicada também em doenças osteomusculares, como  
337 fasciíte plantar, tendinopatias, entre outros.<sup>51</sup> Com isso, novas pesquisas foram sendo  
338 realizadas com enfoque no tratamento de doenças vasculares, que incluem doença  
339 coronariana, angina pectoris, disfunção erétil e linfedema.<sup>39,40</sup> A partir de 2010, com o estudo  
340 de Kubo et al.<sup>19</sup> foi verificado em coelhos o efeito positivo da TOC, justificado por meio da  
341 ativação de linfangiogênese terapêutica por promover expressão do fator de crescimento  
342 endotelial vascular-C (VEGF-C), extremamente importante para indução e regulação da  
343 proliferação dos vasos linfáticos.

344  
345 O linfedema após cirurgia oncológica de mama é uma complicação de alta prevalência e  
346 impacto significativo na funcionalidade e na qualidade de vida desta população.<sup>1,3,4</sup> Dentre os  
347 métodos diagnósticos e de avaliação utilizados na prática clínica destacam-se a medida  
348 circunferencial da extremidade superior (Fórmula do Cone Truncado),<sup>13,16,17</sup> deslocamento do  
349 volume de água e o uso do perômetro (ainda não disponível para uso assistencial no Brasil).  
350 <sup>14,15</sup>

351  
352 Durante a pesquisa foi encontrado um relato de caso<sup>50</sup> sobre duas pacientes com linfedema de  
353 membro superior secundário à cirurgia oncológica de mama, submetidas à TOC como  
354 modalidade terapêutica. A proposta do estudo foi analisar o uso da tomografia computadorizada  
355 como forma de avaliação diagnóstica e de seguimento. O desfecho descrito pelos autores foi  
356 positivo, porém não se trata de um estudo com alto nível de evidência, somando-se os riscos  
357 de exposição a radiação<sup>52</sup> e altos custos, além de não ser superior aos métodos clínicos de  
358 avaliação já descritos,<sup>14,15</sup> o que compromete os resultados quanto ao efeito das TOC e a  
359 generalização dos achados.

360  
361 Hasuk Bae et al.<sup>49</sup> publicaram em 2013 um estudo piloto envolvendo sete pacientes com  
362 linfedema grau 3 de membro superior secundário à cirurgia oncológica de mama, cujo  
363 diagnóstico foi realizado pela diferença de membro a membro de 2 cm ou mais em uma única  
364 medida local associado a outros parâmetros (linfocintilografia e presença de alteração  
365 dermatofibrocítica). Estas pacientes foram alocadas sem randomização, cegamento ou  
366 definição de grupo controle em duas formas de tratamento: TOC (n=3) e TFC + TOC (n=4). Tal  
367 metodologia prejudicou a interpretação dos resultados do estudo.

368  
369 Cebicci et al.<sup>6</sup> em 2016 publicaram um estudo piloto envolvendo 11 pacientes com linfedemas  
370 grau 1 (n=1), grau 2 (n=2) e grau 3 (n=8) de membro superior, secundários à cirurgia oncológica  
371 de mama, em que o diagnóstico foi realizado pela diferença de volume maior que 200mL e uma  
372 circunferência maior que 2 cm entre seus dois membros superiores. Todas as pacientes foram  
373 submetidas a TOC, sem grupo comparativo, prejudicando a avaliação dos desfechos  
374 encontrados.

375  
376 Os manuscritos trouxeram uma variedade de padrões de intervenções diferentes. Houve  
377 heterogeneidade no tempo de intervenção, número de pulsos e na frequência das sessões,  
378 bem como na quantidade de sessões, além da densidade de energia aplicada. Nenhum estudo  
379 avaliado trouxe como método a utilização de método sham (uso de adaptador de silicone no  
380 transdutor) das ondas de choque. Os parâmetros utilizados variavam entre a aplicação semanal  
381 dos impulsos até três vezes por semana. Tal diferença também foi observada no que se refere  
382 ao tempo de intervenção, que variou entre duas e dez semanas de aplicação. A frequência  
383 utilizada, citada em apenas um trabalho, foi de 4 Hz; o número de impulsos variou de 2000 a  
384 2500, sem distribuição padronizada dos locais de aplicação; o tempo de reavaliação também

## Article in Press

385 não foi o mesmo, ao incluir um período apenas logo após o término de tratamento, e após um,  
386 três e seis meses.

387  
388 Conforme já descrito, divide-se o uso da TOC em dois tipos: tratamento por ondas de choque  
389 focal (FoSWT) e tratamento por ondas de choque radial (RaSWT).<sup>24,31-33</sup> Conforme já  
390 mencionado, ainda não está claro se existe alguma diferença nos efeitos terapêuticos do  
391 FoSWT e do RaSWT.<sup>24,32,34-37</sup> Nos estudos encontrados foram utilizados os dois tipos de  
392 aparelhos.

393  
394 Dentre a análise dos desfechos, no artigo de Hasuk Bae et al.<sup>49</sup> o volume médio da extremidade  
395 superior afetada antes do tratamento foi de 2,332,9 ± 580,9mL e após o tratamento foi de  
396 2.144,3 ± 544,4mL. O volume de redução foi de 188,6 mL, o qual foi determinado ser  
397 significativo (p = 0,018). A taxa de redução média foi de 37,23%. A comparação entre os dois  
398 grupos, que foram tratados simultaneamente com TFC ou sem, revelou a taxa de redução de  
399 39,46% e 34,25%, respectivamente. A diferença foi de 5%, mas não foi significativo.

400  
401 No artigo de Cebicci et al.<sup>6</sup> o deslocamento médio do volume antes do tratamento foi de 870,45  
402 ± 115,10 mL; após seis meses de tratamento foi de 604,54 ± 115,10 mL. Houve resultado  
403 significativo também em um, três e seis meses após o tratamento versus pós-tratamento  
404 (p=0,02, p=0,002 e p=0,001, respectivamente). Os dois artigos mostraram também uma  
405 melhora significativa na qualidade de vida e funcionalidade das pacientes submetidas ao  
406 tratamento, medidas através de escalas específicas, respectivamente, WHOQOL-BREF 51 e  
407 QuickDASH.<sup>6</sup>

408  
409 Durante o processo de revisão de artigos, foi encontrado um resumo publicado nos Anais do  
410 Simpósio de Câncer de Mama de San Antonio, em 2013.<sup>50</sup> Neste estudo, foi realizada a  
411 randomização de pacientes com linfedema de membros superiores após cirurgia para  
412 tratamento de neoplasia de mama em um grupo tratamento versus placebo para aplicação de  
413 TOC. Foram expostos apenas os resultados parciais, o que impossibilita a análise do desfecho.  
414 Não conseguimos identificar a publicação do estudo na íntegra. Após contato com os autores  
415 realizado via e-mail em 21 de agosto de 2018, fomos informados sobre a ausência de eventos  
416 adversos nocivos associados ao tratamento, porém não houve manutenção do benefício  
417 encontrado inicialmente.

### 418 419 **CONCLUSÃO**

420  
421 Ao final desta revisão nenhum dos artigos analisados foi incluído para análise de qualidade  
422 metodológica e risco de viés, pois não foram cumpridos os critérios de elegibilidade delineados  
423 e registrados na plataforma PROSPERO.

424  
425 Levando-se em conta o impacto na funcionalidade gerado pelo linfedema e a necessidade de  
426 intervenções terapêuticas mais efetivas para esta frequente e incapacitante complicação,  
427 ressalta-se a importância da elaboração de estudos de melhor qualidade metodológica sobre o  
428 uso da TOC como uma possível alternativa que atue na patogênese da doença. Acrescenta-se  
429 o fato de que nos trabalhos disponíveis não evidenciaram a ocorrência de efeitos colaterais  
430 significativos com o uso desta modalidade terapêutica.

431  
432 Dessa forma, a TOC deve ser estudada com metodologia rigorosa (estudos prospectivos,  
433 randomizados e com presença de grupo-controle) para a análise de seus efeitos, sua eficácia  
434 e segurança nesta população.

## Article in Press

### 435 REFERÊNCIAS

436

437 1. Paiva C, Dutra C. Prevalência de linfedema após tratamento de câncer de mama em  
438 pacientes com sobrepeso. *Fisioter Pesq.* 2016;23(3):263-7. DOI:  
439 <https://doi.org/10.1590/1809-2950/15214123032016>

440

441 2. National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Bethesda: National Cancer Institute;  
442 c2015 [cited 2018 Oct 15]. Available from: [https://www.cancer.gov/about-](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/lymphedema/lymphedema-hp-pdq#link/20_toc)  
443 [cancer/treatment/side-effects/lymphedema/lymphedema-hp-pdq#link/ 20 toc](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/lymphedema/lymphedema-hp-pdq#link/20_toc)

444

445 3. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for  
446 breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM.* 2005;98(5):343-8. DOI:  
447 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci053>

448

449 4. Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, Cheville AL, Boughey JC. Breast cancer-related  
450 lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone: results  
451 from a large cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):2972-80. DOI:  
452 <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5960-x>

453

454 5. Meneses KD, McNees MP. Upper extremity lymphedema after treatment for breast cancer:  
455 a review of the literature. *Ostomy Wound Manage.* 2007;53(5):16-29.

456

457 6. Cebicci MA, Sutbeyaz ST, Goksu SS, Hocaoglu S, Oguz A, Atilabey A. Extracorporeal  
458 shock wave therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot study. *Arch Phys Med*  
459 *Rehabil.* 2016;97(9):1520-1525. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.02.019>

460

461 7. Paz I, Fréz A, Schiessl L, Ribeiro L, Preis C, Guérios L. Terapia complexa descongestiva  
462 no tratamento intensivo do linfedema: revisão sistemática. *Fisioter Pesq.* 2016;23(3):311-  
463 17. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-2950/15002623032016>

464

465 8. Korpan MI, Crevenna R, Fialka-Moser V. Lymphedema: a therapeutic approach in the  
466 treatment and rehabilitation of cancer patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(5 Suppl  
467 1):S69-75. DOI: <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31820be160>

468

469 9. Lymphatic filariasis. Fourth report of the WHO Expert Committee on Filariasis. *World*  
470 *Health Organ Tech Rep Ser.* 1984;702:3-112.

471

472 10. Markowisk J, Wilcon J, Helm P. Lymphedema incidence after specific postmastectomy  
473 therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1981;62(9):449-52.

474

475 11. Bevilacqua JL, Kattan MW, Changhong Y, Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ, et al.  
476 Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast  
477 cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(8):2580-9. DOI: [https://doi.org/10.1245/s10434-012-](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2290-x)  
478 [2290-x](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2290-x)

479

480 12. Brito CMM, Velar CM, Andrade LCTO. Lourencao MIP, Santos PP, Leite VD, et al.  
481 Tratamento do linfedema. In: Brito CMM, Bazan M, Pinto C, Baia WM, Battistella LR.  
482 *Manual de Reabilitação em Oncologia do ICESP.* São Paulo: Manole; 2014. p. 415-25.

483

## Article in Press

- 484 13. Casley-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations.  
485 Lymphology. 1994;27(2):56-70.  
486
- 487 14. Sander AP, Hajer NM, Hemenway K, Miller AC. Upper-extremity  $\pi$ -volume measurements  
488 in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water  
489 displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther.* 2002;82(12):1201-12.  
490
- 491 15. Sitzia J. Volume measurement in lymphoedema treatment: examination of formulae. *Eur J*  
492 *Cancer Care.* 1995;4:11-16.  
493
- 494 16. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Exercise for women with or  
495 at risk for breast cancer-related lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86(10):1398-405. DOI:  
496 <https://doi.org/10.2522/ptj.20050328>  
497
- 498 17. Ridner SH, Montgomery LD, Hepworth JT, Stewart BR, Armer JM. Comparison of upper  
499 limb volume measurement techniques and arm symptoms between healthy volunteers and  
500 individuals with known lymphedema. *Lymphology.* 2007;40(1):35-46.  
501
- 502 18. Grushina TI. What physiotherapeutic method for the treatment of post-mastectomy  
503 lymphedema is the most effective? *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2017;94(4):59-66.  
504 DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort201794459-66>  
505
- 506 19. Kubo M, Li TS, Kamota T, Ohshima M, Shirasawa B, Hamano K. Extracorporeal shock  
507 wave therapy ameliorates secondary lymphedema by promoting lymphangiogenesis. *J*  
508 *Vasc Surg.* 2010;52(2):429-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.017>  
509
- 510 20. Baxter GD, Liu L, Petrich S, Gisselman AS, Chapple C, Anders JJ, et al. Low level laser  
511 therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic  
512 review. *BMC Cancer.* 2017;17(1):833. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3852-x>  
513
- 514 21. Ioppolo F, Rompe JD, Furia JP, Cacchio A. Clinical application of shock wave therapy  
515 (SWT) in musculoskeletal disorders. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014;50:217-30.  
516
- 517 22. Loske AM. Medical and biomedical applications of shock waves. Cham: Springer; 2017.  
518
- 519 23. Romeo P, Lavanga V, Pagani D, Sansone V. Extracorporeal shock wave therapy in  
520 musculoskeletal disorders: a review. *Med Princ Pract.* 2014;23(1):7-13. DOI:  
521 <https://doi.org/10.1159/000355472>  
522
- 523 24. Liao CD, Xie GM, Tsauo JY, Chen HC, Liou TH. Efficacy of extracorporeal shock wave  
524 therapy for knee tendinopathies and other soft tissue disorders: a meta-analysis of  
525 randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):278. DOI:  
526 <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2204-6>  
527
- 528 25. Girolamo L, Stanco D, Galliera E, Viganò M, Lovati AB, Marazzi MG, et al. Soft-focused  
529 extracorporeal shock waves increase the expression of tendon-specific markers and the  
530 release of anti-inflammatory cytokines in an adherent culture model of primary human  
531 tendon cells. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(6):1204-15. DOI:  
532 <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.003>  
533

## Article in Press

- 534 26. Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy  
535 (eswt) on tendon tissue. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012;2(1):33-7.  
536
- 537 27. Vetrano M, d'Alessandro F, Torrisi MR, Ferretti A, Vulpiani MC, Visco V. Extracorporeal  
538 shock wave therapy promotes cell proliferation and collagen synthesis of primary cultured  
539 human tenocytes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(12):2159-68. DOI:  
540 <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1534-9>  
541
- 542 28. Visco V, Vulpiani MC, Torrisi MR, Ferretti A, Pavan A, Vetrano M. Experimental studies on  
543 the biological effects of extracorporeal shock wave therapy on tendon models. A review of  
544 the literature. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(3):357-61.  
545
- 546 29. Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung*  
547 *Med J.* 2003;26(4):220-32.  
548
- 549 30. Waugh CM, Morrissey D, Jones E, Riley GP, Langberg H, Screen HR. In vivo biological  
550 response to extracorporeal shockwave therapy in human tendinopathy. *Eur Cell Mater.*  
551 2015;29:268-80. DOI: <https://doi.org/10.22203/eCM.v029a20>  
552
- 553 31. Ogden JA, Toth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop*  
554 *Relat Res.* 2001;(387):8-17. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003086-200106000-00003>  
555
- 556 32. van der Worp H, van den Akker-Scheek I, van Schie H, Zwerver J. ESWT for tendinopathy:  
557 technology and clinical implications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*  
558 2013;21(6):1451-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-012-2009-3>  
559
- 560 33. Cheing GL, Chang H. Extracorporeal shock wave therapy. *J Orthop Sports Phys Ther.*  
561 2003;33(6):337-43. DOI: <https://doi.org/10.2519/jospt.2003.33.6.337>  
562
- 563 34. Foldager CB, Kearney C, Spector M. Clinical application of extracorporeal shock wave  
564 therapy in orthopedics: focused versus unfocused shock waves. *Ultrasound Med Biol.*  
565 2012;38(10):1673-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.06.004>  
566
- 567 35. Storheim K, Gjersing L, Bolstad K, Risberg MA. Extracorporeal shock wave therapy  
568 (ESWT) and radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) in chronic musculoskeletal  
569 pain. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2010;130(23):2360-4. DOI:  
570 <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.0654>  
571
- 572 36. Schmitz C, Császár NB, Milz S, Schieker M, Maffulli N, Rompe JD, et al. Efficacy and  
573 safety of extracorporeal shock wave therapy for orthopedic conditions: a systematic review  
574 on studies listed in the PEDro database. *Br Med Bull.* 2015;116:115-38. DOI:  
575 <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv047>  
576
- 577 37. Speed C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing  
578 on the evidence. *Br J Sports Med.* 2014;48(21):1538-42. DOI:  
579 <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091961>  
580
- 581 38. Zhou H, Wang M, Hou C, Jin X, Wu X. Exogenous VEGF-C augments the efficacy of  
582 therapeutic lymphangiogenesis induced by allogenic bone marrow stromal cells in a rabbit

## Article in Press

- 583 model of limb secondary lymphedema. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(7):841-6. DOI:  
584 <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr055>  
585
- 586 39. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, et al. Extracorporeal cardiac  
587 shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary  
588 artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17(1):63-70. DOI:  
589 <https://doi.org/10.1097/00019501-200602000-00011>  
590
- 591 40. Katz JE, Molina ML, Clavijo R, Prakash NS, Ramasamy R. A phase 2 randomized trial to  
592 evaluate different dose regimens of low-intensity extracorporeal shockwave therapy for  
593 erectile dysfunction: clinical trial update. *Eur Urol Focus.* 2018;4(3):336-337. DOI:  
594 <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.07.011>  
595
- 596 41. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal  
597 cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial  
598 dysfunction in pigs in vivo. *Circulation.* 2004;110(19):3055-61. DOI:  
599 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148849.51177.97>  
600
- 601 42. Chung E, Cartmill R. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after  
602 low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile  
603 dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. *BJU Int.*  
604 2015;115 Suppl 5:46-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.13035>  
605
- 606 43. Balzarini A, Pirovano C, Diazzi G, Olivieri R, Ferla F, Galperti G, et al. Ultrasound therapy  
607 of chronic arm lymphedema after surgical treatment of breast cancer. *Lymphology.*  
608 1993;26(3):128-34.  
609
- 610 44. Böhm D, Kubitza A, Lebrecht A, Schmidt M, Gerhold-Ay A, Battista M, et al. Prospective  
611 randomized comparison of conventional instruments and the Harmonic Focus® device  
612 in breast-conserving therapy for primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(2):118-  
613 24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.11.003>  
614
- 615 45. Gillespie TC, Sayegh HE, Brunelle CL, Daniell KM, Taghian AG. Breast cancer-related  
616 lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. *Gland Surg.*  
617 2018;7(4):379-403. DOI: <https://doi.org/10.21037/gq.2017.11.04>  
618
- 619 46. Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment.  
620 *Turk J Surg.* 2017;33(2):51-57. DOI: <https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2017.3870>  
621
- 622 47. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, et al. Extracorporeal high intensity  
623 focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*  
624 2005;92(1):51-60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-004-5778-7>  
625
- 626 48. Kim SY, Bae H, Ji HM. Computed Tomography as an Objective Measurement Tool for  
627 Secondary Lymphedema Treated With Extracorporeal Shock Wave Therapy. *Ann Rehabil*  
628 *Med.* 2015;39(3):488-93. DOI: <https://doi.org/10.5535/arm.2015.39.3.488>  
629
- 630 49. Bae H, Kim HJ. Clinical outcomes of extracorporeal shock wave therapy in patients with  
631 secondary lymphedema: a pilot study. *Ann Rehabil Med.* 2013;37(2):229-34. DOI:  
632 <https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.2.229>

## Article in Press

- 633 50. Imboden S, Herzig D, Rabaglio M, Hohermuth R, Mueller MD, Günthert AR, et al. Abstract  
634 P1-01-14: Extracorporeal shock wave therapy for lymphedema after axillary  
635 lymphadenectomy. *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl):P1-01-14.  
636
- 637 51. Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop*  
638 *Relat Res.* 2001;(387):8-17. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003086-200106000-00003>  
639
- 640 52. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure.  
641 *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-84. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra072149>

MANUSCRITO ACETITO  
Acta Fisiatr. 2018;25(4)