

**Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do linfedema: revisão narrativa****Pathophysiology, diagnosis and treatment of lymphedema: narrative review**

DOI:10.34119/bjhrv5n4-042

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

**Mariana França Bandeira de Melo**

Médica

Instituição: Hospital Regional de Sobradinho

Endereço: Q 12, Sobradinho, Brasília - DF, CEP: 70297-400

E-mail: marifrancabm@gmail.com

**Eduardo Carvalho Horta Barbosa**

Cirurgião Vascular

Instituição: Hospital Regional de Sobradinho

Endereço: Q 12, Sobradinho, Brasília - DF, CEP: 70297-400

E-mail: eduardochbarbosa@gmail.com

**Conrado Carvalho Horta Barbosa**

Médico de Família e Comunidade

Instituição: Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Endereço: STN, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70086-900

E-mail: conrado.barbosa@ceub.edu.br

**Janine Silva Pires Horta Barbosa**

Pediatra

Instituição: Hospital Regional de Sobradinho

Endereço: Q 12, Sobradinho, Brasília - DF, CEP: 70297-400

E-mail: janinesphbarbosa@gmail.com

**Patricia de Melo Faria Horta Barbosa**

Médica

Instituição: Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Endereço: STN, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70086-900

E-mail: pathymello@gmail.com

**RESUMO**

Linfedema é uma condição clínica debilitante, incurável e progressiva, sendo resultado do acúmulo do fluido extracelular rico em proteína no espaço intersticial. A longo prazo, o acúmulo de linfa desencadeia um processo inflamatório crônico no membro acometido. Com a progressão da doença, os vasos linfáticos tornam-se sobrecarregados, gerando fibrose tecidual e diminuindo consideravelmente a funcionalidade do sistema. Considerando isto, a realização de tratamentos cirúrgicos que visam restabelecer a fisiologia linfática podem não provocar resultados satisfatórios. A implementação de técnicas de supermicro cirurgia amplia as possibilidades terapêuticas e permite a melhora da qualidade de vida de muitas pessoas. No entanto, faz-se necessário estudos longitudinais para melhor compreender a resposta terapêutica a longo prazo.

**Palavras chave:** linfedema, microcirurgia, anastomose linfovenosa.

## ABSTRACT

Lymphedema is a debilitating, incurable, progressive clinical condition resulting from the accumulation of protein-rich extracellular fluid in the interstitial space. In the long term, lymph accumulation triggers a chronic inflammatory process in the affected limb. As the disease progresses, the lymphatic vessels become overloaded, generating tissue fibrosis and considerably decreasing the system's functionality. Considering this, surgical treatments that aim to re-establish the lymphatic physiology may not bring satisfactory results. The implementation of supermicro surgery techniques expands the therapeutic possibilities and allows the improvement of the quality of life of many people. However, longitudinal studies are needed to better understand the long-term therapeutic response.

**Keywords:** lymphedema, microsurgery, lymphovenous anastomosis.

## 1 INTRODUÇÃO

Linfedema é uma condição clínica debilitante, incurável e progressiva<sup>1</sup>, caracterizada por edema, fibrose e deposição de gordura no espaço celular subcutâneo. Acomete, aproximadamente, de 140 a 200 milhões de pessoas no mundo<sup>2</sup>, apesar de ser difícil estimar a real incidência uma vez que os estágios iniciais são subnotificados até que seja necessário algum tratamento. A doença é resultado do acúmulo do fluido extracelular rico em proteína no espaço intersticial, decorrente do desbalanço entre a produção e a capacidade do organismo em transportar o líquido para a circulação sistêmica. A longo prazo, o acúmulo de linfa estimula o recrutamento de fibroblastos, adipócitos e neutrófilos, desencadeando um processo inflamatório crônico no membro acometido<sup>3</sup>.

## 2 FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÁTICO

O sistema linfático é classificado em superficial (primário) e profundo (secundário)<sup>4</sup>. Histologicamente, vasos linfáticos superficiais não possuem camada muscular e são dependentes do gradiente osmótico e da diferença de pressão hidrostática para absorver e movimentar o fluido intersticial. Os vasos linfáticos profundos são maiores e possuem a camada muscular em sua composição histológica, permitindo a autopropulsão do líquido. Estes são ainda dotados de válvulas, que auxiliam no direcionamento aferente da linfa<sup>4,5</sup>. O fluido coletado retorna à circulação sistêmica pelo ducto torácico, à esquerda, e pelo ducto linfático, à direita<sup>28</sup>. Há também evidências de que a linfa adentre a circulação venosa diretamente através dos linfonodos<sup>6</sup>.

### 3 FISIOPATOLOGIA DO LINFEDEMA

O linfedema é classificado em primário e secundário<sup>1</sup>. O primário está relacionado à erros no desenvolvimento embrionário. Habitualmente, acomete os membros inferiores, embora em casos raros possa também ocorrer em outras localizações. Pode ser subdividido em congênito (início antes dos 2 anos), precoce (início entre os 2 e os 35 anos) e tardio (após os 35 anos)<sup>4,8, 10</sup>. Entre as etiologias congênicas, está a Doença de Milroy, que se caracteriza por ser uma condição genética de transmissão dominante, causada por uma mutação no gene FLT4 que codifica o receptor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR-3)<sup>9</sup>. Na Doença de Milroy não existe um defeito macroscópico grosseiro nos vasos linfáticos, mas há um déficit funcional na absorção da linfa pelos vasos linfáticos superficiais<sup>11,12</sup>. O Linfedema Precoce é o subtipo primário mais comum<sup>13</sup>. São exemplos a Doença de Meige (DM) e a Síndrome Linfedema-Distichiasis (SLD), duas patologias que cursam com linfedema clinicamente indistinguível, mas que se diferenciam em vários aspectos<sup>13</sup>. A DM tem causa desconhecida e se caracteriza por hipoplasia dos vasos linfáticos. É mais prevalente no sexo feminino<sup>1</sup> e cursa habitualmente com linfedema assimétrico dos membros inferiores<sup>13</sup>. A SLD corresponde a uma mutação genética no gene FOXC2, que condiciona agenesia das válvulas intraluminais dos vasos linfáticos, levando ao refluxo de linfa<sup>14,15</sup>. O gene FOXC2 está também expresso nas válvulas venosas, o que pode explicar o fato de cerca de 1/3 dos doentes manifestarem também a insuficiência venosa<sup>16</sup>. A doença pode ainda estar associada a outras alterações, como ptose palpebral, fenda palatina e malformações cardíacas<sup>7,16</sup>. O Linfedema Tardio acomete indivíduos com fragilidade congênita dos vasos linfáticos que, quando expostos a fatores precipitantes (como traumatismo ou infecção), poderão desenvolver linfedema<sup>17</sup>.

Por outro lado, o linfedema secundário resulta da obstrução ou alterações morfofuncionais do sistema linfático adquiridas por outras doenças ou condições<sup>7</sup>. Tendem a afetar apenas um dos membros. Entre as causas mais frequentes estão Filariose, infecções do tecido subcutâneo, radioterapia, trauma, neoplasia, linfadenectomia, insuficiência venosa e lipedema<sup>18,19</sup>. A maioria das pacientes submetidas a tratamento de neoplasia mamária, seja por cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia que desenvolvem linfedema o fazem nos primeiros 8 meses após tratamento e 75% apresentarão o edema dentro dos 3 primeiros anos<sup>2,20</sup>.

### 4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A avaliação do linfedema se inicia com a anamnese, pela qual é possível diferenciar o linfedema primário do secundário<sup>8,28</sup>. Comorbidades e medicações causadoras de edema devem ser identificadas. A quantificação do linfedema pode ser realizada através de várias ferramentas

de medição, sendo a volumetria (pletismografia) e a medição da circunferência do membro (perimetria manual) as mais usadas, embora a primeira seja pouco reprodutível<sup>41,46</sup>. Na avaliação da circunferência dos membros, o perímetro deve ser aferido de forma padronizada, distanciando 10cm a cada medida<sup>2</sup>. O critério diagnóstico para determinação do linfedema é estabelecido pela diferença de 2 cm ou mais de circunferência ou 200 ml ou mais na volumetria entre os membros<sup>4,21</sup>. No entanto, a análise isolada do critério pode levar a erros. A prática clínica exige a compreensão dos possíveis diagnósticos diferenciais, como malformações vasculares, doenças reumatológicas e insuficiência cardíaca congestiva<sup>22</sup>.

Figura 1: perimetria



Em estudo conduzido por Maclellan et al<sup>22</sup>, apenas 75% dos pacientes diagnosticados com linfedema e referenciados para o tratamento especializado tinham de fato a doença.

A perimetria pode ser usada para detectar alterações de volume no membro, de forma precisa, utilizando tecnologia infravermelha. Seu uso rotineiro é limitado devido ao custo e tamanho do aparelho<sup>27</sup>.

A Bioimpedância por espectrometria também pode ser utilizada de forma complementar. Ela utiliza o princípio de resistência elétrica para determinar a presença de fluido intersticial. No entanto, a bioimpedância pode falhar na diferenciação de fluido intersticial e outras

aletrações subcutâneas próprias do membro linfedematoso, como a fibrose, entregando, assim, resultados falsos<sup>46, 47, 50</sup>.

Clinicamente, o linfedema pode ser estadiado em 4 fases, conforme a Sociedade Internacional de Linfologia<sup>18</sup>:

Estádio 0	subclínico, no qual já existe comprometimento linfático sem gerar edema
Estádio 1	Edema suave, reversível, depressível, que regride 24h de elevação do membro
Estádio 2	Fibrose presente, com edema depressível, que raramente regride com elevação do membro
Estádio 3	Acentuada deposição de fibrose, com edema não depressível e alterações tróficas da pele

Uma vez que o diagnóstico de linfedema é estabelecido, a avaliação complementar se faz necessária para determinar a extensão da doença e o status funcional do sistema linfático.

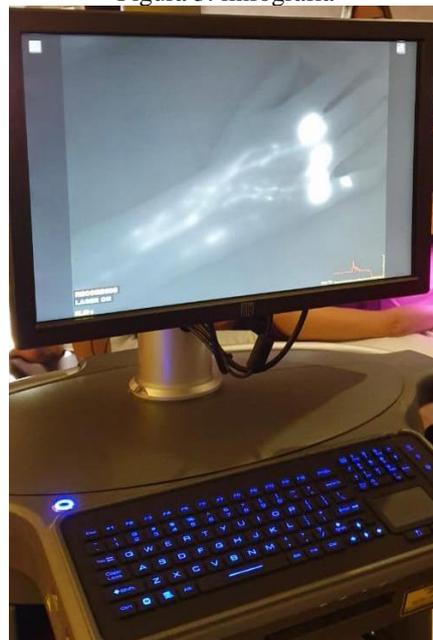
O exame padrão ouro para avaliar a funcionalidade do tecido linfático é a linfocintilografia<sup>1</sup>. A injeção distal de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) permite estudar a dinâmica do fluido linfático no membro, determinar possíveis oclusões da via linfática e/ou refluxo de linfa<sup>25</sup>. Tais informações permitem a equipe assistente traçar o plano terapêutico mais apropriado para cada paciente<sup>53,54</sup>.

Figura 2: linfocintilografia



Outra modalidade importante para avaliação dinâmica do linfedema é a linfografia, utilizando Indocianina Verde. Após a injeção subdérmica deste contraste fluorescente nos segundo e quarto espaços interdigitais das extremidades, uma câmera de captação infravermelho é utilizada para mapear o escoamento da linfa pelo membro<sup>26</sup>. Essa técnica contribui para a avaliação e estadiamento do linfedema, auxilia como guia para a drenagem linfática manual<sup>4</sup> e revela informações fundamentais para a abordagem cirúrgica, quando indicado. A visualização em tempo real, através da câmera infravermelha, permite o cirurgião identificar o local preciso para pequenas incisões sobre vias linfáticas funcionais, tornando possível a confecção de anastomoses linfovenosas minimamente invasivas (<sup>27 – ref 17 apg 175</sup>).

Figura 3: linfografia



De forma complementar, a Tomografia Computadorizada e a Ressonância nuclear magnética podem fornecer excelentes visualizações da árvore linfática, apesar de terem seu uso limitado devido ao custo.

## 5 TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DO LINFEDEMA

O manejo clínico do linfedema é baseado na Terapia Descongestiva Complexa (TDC), ou CPT- Complex Physical Therapy ou Terapia Física Complexa (TFC) ou Fisioterapia descongestiva e suas variantes, que é, didaticamente, dividido em duas fases: uma inicial e outra de manutenção.<sup>31</sup>

### 5.1 TERAPIA DESCONGESTIVA COMPLEXA

A terapia Descongestiva Complexa (TFC) é um método de tratamento, que tem por objetivo principal, reduzir o edema causado pela insuficiência do sistema linfático, devolvendo, assim, a funcionalidade do membro ou região do corpo comprometido.

A TFC é composta por drenagem linfática manual, cuidados com a pele, bandagens compressivas multicamadas e exercícios miolinfocinéticos<sup>59</sup>.

### 5.2 FASES DO TRATAMENTO

O tratamento é dividido em duas fases, sendo que a primeira é uma fase intensiva cujo objetivo é a redução do volume do membro, tendo a duração de 2 a 8 semanas. A segunda é a fase de manutenção e controle do linfedema.

A drenagem linfática manual é utilizada com o objetivo de melhorar o fluxo linfático, remover o excesso de líquido e estimular os vasos linfáticos.

O enfaixamento compressivo é realizado aplicando uma compressão excêntrica, por meio de bandagens multicamadas de baixa elasticidade ou inelásticas que promovem o aumento do retorno venoso e linfático, melhorando a função das válvulas nestes vasos. É específico e deve ser realizado por profissional capacitado.

Os exercícios miolinfocinéticos são exercícios que visam maximizar os efeitos de drenagem propiciados normalmente pelas bombas musculares, articulares e respiratórias. Os exercícios são específicos e diferem de paciente para paciente.

A fase de manutenção é realizada com compressão elástica apropriada, cuidados com a pele e exercícios miolinfocinéticos, na qual o paciente deve manter o volume retirado. Progredir para a fase de manutenção envolve fazer o paciente compreender que o linfedema é uma doença

inflamatória e progressiva e que manter os cuidados com membro é importante para evitar a formação de fibrose e lipogênese.

O Consenso Internacional de Linfologia de 2015 da ISL e o 5º Consenso Latinoamericano para o Tratamento do Linfedema trazem outros recursos a serem associados à TFC como terapias complementares, como laserterapia, taping elástico funcional, pressoterapia e o uso de autovestimentas e vestimentas noturnas<sup>59</sup>.

Os resultados da TFC dependem do estágio em que se encontra a doença e de quando se inicia o tratamento.

### 5.3 EDUCAÇÃO EM AUTOCUIDADOS

Promover a educação em linfedema é imprescindível para que se obtenha êxito no tratamento e para que se reduza a incidência de complicações

O primeiro pilar do autocuidado para o portador da doença é fazê-lo compreender a auto vigilância e a detecção precoce de complicações<sup>23,24,29</sup>, dando oportunidade para que as mesmas sejam tratadas em tempo oportuno. É importante que os pacientes entendam a fisiologia e a fisiopatologia da doença, os sinais e sintomas de alerta e quando buscar ajuda médica<sup>30</sup>.

Outro ponto fundamental a ser explorado com a pessoa portadora do linfedema é encorajá-la à autoconfiança, fazendo-a entender que ela pode e deve viver uma vida normal, executando, sem medo, as atividades rotineiras do dia a dia<sup>28</sup>.

Promover a redução de riscos envolve práticas simples, que todos os pacientes devem conhecer. Deve-se atentar aos cuidados com a pele, mantendo o membro sempre limpo, fazendo uso diário de loções hidratantes e repelentes de insetos e cuidando das unhas. Se possível, evita-se a coleta de sangue no membro acometido.

Controlar o ganho de peso é fundamental. Na fase de manutenção, a realização atividades físicas deve ser estimulado. O programa de treinamento físico deve ser individualizado e adaptado para cada indivíduo<sup>51,52</sup>.

## 6 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO LINFEDEMA

As técnicas utilizadas para tratamento cirúrgico do linfedema tem sido aprimoradas desde o começo do século XX<sup>4</sup> e, há bastante tempo, não são mais consideradas como tratamento experimental<sup>31</sup>. A significativa redução da necessidade diária do uso de meias e bandagens após o tratamento cirúrgico é amplamente corroborada pela literatura.

As opções cirúrgicas para o tratamento do linfedema são divididas em duas categorias: excisionais e fisiológicas. Os procedimentos excisionais envolvem a redução volumétrica

mecânica do membro, seja por lipoaspiração ou excisão direta do tecido subcutâneo e pele, procedimento este conhecido como Cirurgia de Charles. Os tratamentos ditos fisiológicos visam restaurar a drenagem linfática. Destes, os mais utilizados atualmente são a Anastomose Linfovenosa e o Retalho Linfonodal Vascularizado.

Em estudo retrospectivo, Jay et. al demonstrou importante melhora após a intervenção cirúrgica no linfedema. Pacientes submetidos à anastomose linfovenosa e ao Retalho Linfonodal Vascularizado obtiveram significativa redução da necessidade de compressão extrínseca diária do membro acometido, assim como diminuição da frequência de episódios de celulite. Dessa forma, se reduz a morbidade, taxas de hospitalização e uso de antibióticos neste grupo de pacientes.

### 6.1 ANASTOMOSE LINFOVENOSA

A Anastomose Linfovenosa foi descrita, inicialmente, em 1969<sup>32</sup> e teve seus resultados aprimorados com o avanço tecnológico da microscopia óptica e do surgimento de instrumentos atraumáticos super finos, que possibilitaram o desenvolvimento das técnicas de micro e supermicro cirurgia<sup>8</sup>. O procedimento tem como objetivo superar as obstruções da via linfática a partir da construção de derivações do sistema linfático para o sistema venoso, proximalmente à área acometida. A técnica de Anastomose Linfovenosa é utilizada quando se consegue determinar vias linfáticas pérvias e funcionantes. Pode ser realizada em todos os estádios do linfedema, desde que se consiga determinar vias linfáticas pérvias e funcionantes<sup>8,33</sup>. No entanto, é consenso que a realização da mesma tem melhores resultados quando realizadas em estádios mais precoces da doença<sup>34</sup>.

A cirurgia é realizada sob anestesia local. Se inicia com o mapeamento dos vasos linfáticos por meio da linfografia com Indocianina Verde. Pequenas incisões de até 2 cm são precisamente realizadas e os vasos linfáticos são identificados e dissecados após a injeção de corante azul patente próximo às incisões. Após a dissecação de veias com diâmetros compatíveis, a anastomose é executada sob auxílio do microscópio<sup>34</sup>. Técnicas de supermicrocirurgia são exigidas, uma vez que a maioria dos vasos linfáticos possuem diâmetros que variam de 0.1 a 0.6 mm<sup>35</sup>. Veias menores são preferíveis, uma vez que oferecem menor risco de refluxo venoso para o sistema linfático derivado<sup>38,58</sup>. Não há consenso na literatura a respeito do número de anastomoses a serem realizadas, assim como da configuração técnica utilizada<sup>2,55</sup>. Numerosos estudos demonstram a importante redução volumétrica do membro tratado, podendo reduzir mais de 60% da diferença de volume entre os membros após um ano<sup>34</sup>. A realização da anastomose linfovenosa no mesmo tempo cirúrgico da dissecação linfonodal axilar demonstrou redução de

30% no desenvolvimento de linfedema em 18 meses<sup>37</sup>. Complicações são incomuns após o procedimento, mas, quando ocorrem, se limitam a infecções locais, pequenas úlceras e deiscência de ferida.<sup>39,40</sup>

## 6.2 RETALHO LINFONODAL VASCULARIZADO

É o autotransplante de linfonodos, incluindo seu pedículo vascular. Técnicas de microcirurgia são utilizadas para executar as anastomoses entre o pedículo e os vasos receptores. As cadeias linfonodais mais usadas como doadoras são a torácica lateral, inguinal, submentoniana, supraclavicular e mesentérica<sup>4</sup>. Não se sabe ao certo o mecanismo fisiológico pelo qual a transferência de linfonodos para um membro acometido pode provocar a melhora do edema. Dentre as várias teorias, duas são mais aceitas pela literatura. Na primeira, a melhora é atribuída à angiogênese linfática estimulada pelas citocinas, em especial a VEGF-C, o que leva à novas conexões entre o tecido linfático transplantado e o presente na área receptora<sup>35</sup>, melhorando, assim, a drenagem da linfa. A segunda teoria propõe que o linfonodo doado atua com bomba, promovendo, por si só, a coleta do líquido extracelular, e devolvendo-o para a circulação venosa<sup>42</sup>. As indicações para a realização do Retalho Linfonodal Vascularizado incluem pacientes em estádios II a V do linfedema, oclusão total das vias linfáticas, celulite de repetição e falha do tratamento conservador<sup>2,56</sup>. A literatura estima que a redução de volume do membro edematoso submetido a tratamento com o Retalho Linfonodal possa chegar a 47%<sup>36</sup>. A complicação mais temida após a realização do retalho linfonodal vascularizado é o edema secundário no membro doador<sup>57</sup>. Uma das formas de tentar evitar sua ocorrência é realizar o chamado Mapeamento Reverso, no qual a injeção de Tecnécio-99 na região distal do membro doador permite inferir, por meio de uma Sonda Gama, os linfonodos que drenam a linfa do próprio membro<sup>4</sup>.

## 6.3 QUANDO INTERVIR

Historicamente, o manejo do linfedema no mundo ocidental se baseia na regra de que a conduta cirúrgica só seria válida após exaurir as possibilidades de melhora advindas com o tratamento clínico. Ao longo dos últimos anos, este princípio se mostrou falho e questionável. Alguns autores advogam que a melhor janela terapêutica pode ser perdida se a cirurgia for considerada como de última escolha e, assim, podemos não estar oferecendo a oportunidade para que os pacientes atinjam os melhores resultados<sup>4</sup>. À medida em que a doença progride, os vasos linfáticos antes funcionantes tornam-se sobrecarregados, gerando fibrose tecidual e diminuindo consideravelmente a funcionalidade do sistema. Sob essa ótica, a realização de

tratamentos cirúrgicos que visam restabelecer a fisiologia linfática podem não provocar resultados satisfatórios<sup>43</sup>.

Baseado nisto, a literatura atual embasa a realização de procedimentos fisiológicos em estádios precoces da doença<sup>44,45 – ref49 da ref 9</sup>.

## 7 CONCLUSÃO

O tratamento do linfedema tem se desenvolvido e aprimorado nas últimas décadas. Ainda assim, é um grande desafio tanto para os médicos, quanto para os doentes.

A introdução das técnicas de supermicro cirurgia ampliou as possibilidades terapêuticas e permitiu a melhora da qualidade de vida de muitas pessoas. No entanto, estudos longitudinais se fazem necessários para entender a resposta terapêutica a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- Borman P. Lymphedema diagnosis, treatment, and follow-up from the view point of physical medicine and rehabilitation specialists. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2018;64(3):179-197.
- Gallagher K, Marulanda K, Gray S. Surgical Intervention for Lymphedema. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):195-215.
- Michelini S. Lymphedema etiology, epidemiology and clinical staging. In: Michelini S, Failla A, Moneta G, Cardone M, editors. Compression therapy in lymphatic Insufficiency. Milano: Cizeta-Medicali; 2010. p. 14-8.
- Garza R 3rd, Skoracki R, Hock K, Povoski SP. A comprehensive overview on the surgical management of secondary lymphedema of the upper and lower extremities related to prior oncologic therapies. *BMC Cancer.* 2017;17(1):468.
- Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest.* 2014;124(3):915-21.
- Cheng MH, Huang JJ, Wu CW, Yang CY, Lin CY, Henry SL, Kolios L. The mechanism of vascularized lymph node transfer for lymphedema: natural lymphaticovenous drainage. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(2):192e-8e.
- Greene AK Epidemiology and morbidity of lymphedema. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. Lymphedema Presentation, Diagnosis and Treatment. Switzerland: Springer; 2015. p. 33-50.
- Allen RJ Jr, Cheng MH. Lymphedema surgery: Patient selection and an overview of surgical techniques. *J Surg Oncol.* 2016;113(8):923-931.
- Evans AL, Brice G, Sotirova V, Mortimer P, Beninson J, Burnand K, et al. Mapping of primary congenital lymphedema to the 5q35.3 region. *Am J Hum Genet.* 1999;64(2):547-55.
- Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F, Campisi C, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Med.* 2012;125(2):134-40.
- Pérez-Pereira A, González-Movilla C. Primer Curso Intensivo de Revisión em Medicina Física Rehabilitación. Vigo: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; 2008;56:671-83.
- Witte MH, Erickson R, Bernas M, Andrade M, Reiser F, Conlon W, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in familial Milroy lymphedema. *Lymphology.* 1998;31(4):145-55.
- Táboas Maria Inês, Torres Ana, Popik Igor, Casalta Paulo, Lima Luís, Linfedema: revisão e integração de um caso clínico. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação.* V.n.23 p70-78 2013
- Connel F, Brice G, Mortimer P. Phenotypic characterization of primary lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:140-6.
- Erickson RP. Lymphedema-distichiasis and FOXC2 gene mutations. *Lymphology* 2001;34(1):1.

Rezaie T, Ghoroghchian R, Bell R, Brice G, Hasan A, Burnand K, et al. Primary non-syndromic lymphoedema (Meige disease) is not caused by mutations in FOXC2. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(3):300-4

17.Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G. Lower extremity lymphedema. Update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:324-31.

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2003 Consensus of the International Society of Lymphology Executive. *Lymphology.* 2003;36(2):84-91.

Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM, et al. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010;116(22):5138-49.

Petrek JA, Senie RT, Peters M, et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92(6):1368–77.

Armer JM, Stewart BR. Post-breast cancer lymphedema: incidence increases from 12 to 30 to 60 months. *Lymphology* 2010;43(3):118–27.

MacLellan RA, Couto RA, Sullivan JE, Grant FD, Slavin SA, Greene AK. Management of primary and secondary lymphedema: analysis of 225 referrals to a center. *Ann Plast Surg.* 2015;75(2):197–200.

Schimitz KH, Troxel AB, Chevillat, et al. Physical Activity and Lymphedema (the PAL trial): assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. *Contemp Clin Trials* 2009;30(3):233-45

Radina E, Armer J, Daunt D, et al. self-reported information management of breast cancer-related lymphedema. *J Lymphoedema* 2007;2(2):12-21

Armer JM, Hulett JM, Bernas M, et al.: Best practice guidelines in assessment, risk reduction, management, and surveillance for post-breast cancer lymphedema. *Curr Breast Cancer Rep* 2013;5:134–144.

Moffatt C, Franks P, Doherty D, et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM* 2003;96(10):731-8

Ohberg F, Zachrisson A, Holmner-Rocklöv A. Three-dimensional camera system for measuring arm volume in women with lymphedema following breast cancer treatment. *Lymphat Res Biol.* 2014;12(4):267–74.

Cheng, Ming-Huei et Al. *Lymphedema Surgery.* 1 ed. Elsevier. 2016

Stout NL, Binkley JM, Schimitz KH, et al. A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 2012;118:2191-200

McLaughlin SA, Bagaria S, Gibson T, et al. Trends in risk reduction practices for the prevention of lymphedema in the first 12 months after breast cancer surgery. *J Am Coll Surg* 2013;206(3):380-9

Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. An effective system of surgical treatment of lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1189-1194.

Yamada Y: The studies on lymphatic venous anastomosis in lymphedema. *Nagoya J Med Sci* 1969;32:1-21.

Koshima I, Narushima M, Yamamoto Y, et al.: Recent advancement on surgical treatments for lymphedema. *Ann Vasc Dis* 2012;5:409-415.

Chang DW, Suami H, Skoracki R: A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:1305-1314.

O'Brien BM, Sykes P, Threlfall GN, Browning FS. Microlymphaticovenous anastomoses for obstructive lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 1977;60(2):197-211.

Cormier JN, Rourke L, Crosby M, et al. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):642-51

Feldman S, Bansil H, Ascherman J, et al. Single institution experience with lymphatic microsurgical preventive healing approach (LYMPHA) for the primary prevention of lymphedema 2015;22(10):3296-301.

Papadopoulou MC, Tsiouri I, Salta-Stankova R, Drakou A, Rousas N, Roussaki-Schulze AV, et al. Multidisciplinary lymphedema treatment program. *Int J Low Extrem Wounds* 2012;11:20-7.

Carl H, Walia G, Bello R, et al. Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg* 2017;33:212.

Narushima M, Mihara M, Yamamoto Y, et al. The intravascular stenting method for treatment of extremity lymphedema with multiconfiguration lymphaticovenous anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(3):935-43.

Lu G, DeSourza G, Armer J, et al. Comparing Limb-Volume Measurement Techniques: 3D Models from an Infrared Depth Sensor versus Water Displacement. *Innovation an Research in Biomedical Engineering*. 2013; Proceedings of the 2013 Internacional Conference e-Health Networking, Applications and Services.

Raju A, Chang DW. Vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: a comprehensive literature review. *Ann Surg*. 2015;261(5):1013-23.

Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(6):1853-63.

Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg*. 2006;243(3):313-5.

Campisi C, Boccardo F. Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic-venous microsurgery. *World J Surg*. 2004;28(6):609-13.

Mahrer A, Ramchandani P, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, Itkin M. Sclerotherapy in the management of postoperative lymphocele. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:1050-1053

Akhan O, Karcaaltincaba M, Ozmen MN, Akinci D, Karcaaltincaba D, Ayhan A. Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy and catheter drainage of postoperative pelvic lymphoceles. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:237- 240

Zuther JE, Norton S, editors. *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners*. 3rd ed. Stuttgart: ThiemeVerlag KG; 2013. p. 165-342.

Ridner SH. Pathophysiology of lymphedema. *Semin Oncol Nurs* 2013;29:4-11.

Lee EW, Shin JH, Ko HK, Park J, Kim SH, Sung KB. Lymphangiography to treat postoperative lymphatic leakage: a technical review. *Korean J Radiol*. 2014;15(6):724-732.

Sagen A, Kåresen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol*. 2009;48(8):1102–10.

Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2765–72.

Kitai T, Inomoto T, Miwa M, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005;12(3):211–5.

Suami H, Chang DW, Yamada K, et al. Use of indocyanine green fluorescent lymphography for evaluating dynamic lymphatic status. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(3):74e–6e.

Chang DW. Lymphaticovenular bypass for lymphedema management in breast cancer patients: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(3):752–8.

Cheng M-H, Chen S-C, Henry SL, et al. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema: flap anatomy, recipient sites, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(6):1286–98.

Lee GK, Perrault DP, Bouz A, et al. Surgical treatment modalities for lymphedema. *J Aesthet Reconstr Surg* 2016;2(2).

Olszewski WL, Engeset A: Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Am J Physiol* 1980;239:H775–H783.

BAIOCCHI, Jaqueline Munaretto Timm. *Fisioterapia em oncologia*. 1 ed. Curitiba: Appris, 2017