

Drenagem Linfática Manual em Pacientes Oncológicos: Quais as Evidências Científicas e as Recomendações Clínicas?

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n1.1055>

Manual Lymph Drainage in Cancer Patients: What is the Scientific Evidence and Clinical Recommendations?

Drenaje Linfático Manual en Pacientes Con Cáncer: ¿Cuál es la Evidencia Científica y las Recomendaciones Clínicas?

Anke Bergmann¹; Jaqueline Munaretto Timm Baiocchi²; Samantha Karlla Lopes de Almeida Rizzi³; Ruy Gonzalo Martinez Allende⁴

INTRODUÇÃO

O câncer é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Em 2020, no Brasil, foram estimados 450 mil novos casos (excluindo pele não melanoma), sendo o mais incidente entre os homens o câncer de próstata (29,2%); e, nas mulheres, o câncer de mama (29,7%)¹. Em razão da transição epidemiológica e, principalmente, do envelhecimento populacional, é previsto um aumento de mais de 70% dos casos de câncer no Brasil em 2040². Entretanto, em decorrência da incorporação de novas terapêuticas do tratamento oncológico, muitos pacientes sobrevivem ao câncer. Segundo dados disponíveis no Globocan², foi estimado aproximadamente 1,2 milhão de pessoas sobreviventes ao câncer em 2018 (casos prevalentes). Portanto, torna-se primordial estabelecer condutas que favoreçam não somente a cura, mas também a qualidade de vida dos sobreviventes ao câncer.

O papel do sistema linfático na função imunológica e na disseminação do câncer está sendo amplamente estudado. O comprometimento neoplásico dos linfonodos é o sítio mais comum de metástases de tumores sólidos e representa um importante marcador prognóstico e terapêutico³. Assim, o tratamento local dos tumores sólidos com cirurgia e/ou radioterapia envolve, de alguma maneira, a abordagem nos linfonodos regionais e um consequente dano a esse sistema. Além disso, o tratamento sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e/ou terapia-alvo) também pode colaborar com o aumento da carga linfática e a diminuição do transporte linfático, aumentando o risco de desenvolvimento de complicações linfáticas decorrentes do tratamento oncológico.

Nesse sentido, os pacientes oncológicos apresentam alta incidência de edemas, linfedemas, trombose venosa

profunda e outras alterações, como a síndrome da rede axilar, dor e complicações da ferida operatória, que podem estar relacionadas também com a piora da qualidade de vida dessa população³⁻⁸.

A fisioterapia nos pacientes oncológicos promove ações de prevenção, diagnóstico, recuperação e reabilitação durante todas as fases do tratamento do câncer, por meio da utilização de diversas técnicas, recursos e condutas fisioterapêuticas⁹. Entre estas, a terapia manual vem sendo amplamente utilizada, principalmente por meio da drenagem linfática manual (DLM).

A DLM consiste em uma terapia manual específica realizada sobre o sistema linfático superficial, por meio de manobras precisas, leves, suaves, lentas e rítmicas, que obedecem à anatomia e à fisiologia do sistema linfático. Tem como finalidade promover a melhora da absorção de líquido e proteína do interstício pelos capilares linfáticos, da contratilidade dos coletores linfáticos e da absorção de líquido nos linfonodos, aumentando, dessa forma, a quantidade de líquido que retorna ao sistema venoso por meio do sistema linfático¹⁰. Além disso, por serem manobras que envolvem o toque superficial, a DLM também pode promover melhora da qualidade de vida e redução da dor, ansiedade, náusea e outros sintomas decorrentes do câncer e de seu tratamento¹¹.

Entretanto, a DLM, na prática clínica e nos cursos de formação, começou a ser usada de forma indiscriminada e desconsiderando, muitas vezes, os princípios da prática baseada em evidências (melhor evidência científica, experiência clínica e as preferências e expectativas do paciente).

Nesse contexto, este artigo tem como objetivo discutir a realização da DLM na prevenção e tratamento das complicações advindas das intervenções oncológicas e da evolução do câncer. Espera-se que tal artigo de opinião

¹Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Pesquisa. Divisão de Pesquisa Clínica. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: abergmann@inca.gov.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1972-8777>

²Instituto Oncofísio. São Paulo (SP), Brasil. E-mail: jaqueline@oncofisio.com.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-5477-1634>

³Universidade Federal de São Paulo. Hospital São Paulo. São Paulo (SP), Brasil. E-mail: samantha.rizzi@unifesp.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5969-9499>

⁴Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Centro Vodder Argentina. Buenos Aires, Argentina. E-mail: ruymartinezallende@mac.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2916-1572>

Endereço para correspondência: Anke Bergmann. Rua André Cavalcanti, 37 – Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20231-050. E-mail: abergmann@inca.gov.br



possa contribuir na decisão do fisioterapeuta em realizar ou não a DLM em cada situação da prática clínica.

DESENVOLVIMENTO

DLM NA PREVENÇÃO DO LINFEDEMA SECUNDÁRIO AO TRATAMENTO DO CÂNCER

O linfedema é uma das principais complicações do tratamento oncológico. A DLM, realizada de forma preventiva após a linfadenectomia, objetiva direcionar o fluxo linfático superficial para as regiões não comprometidas, utilizando as anastomoses linfolinfáticas, principalmente as vias axiloaxilar, axiloinguinal, inguinoinguinal, chamadas de “linhas de água”¹².

Foi realizado um ensaio clínico incluindo 106 mulheres brasileiras submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama, alocadas em dois grupos: exercícios *versus* DLM. Essas mulheres foram tratadas duas vezes por semana, durante o primeiro mês de pós-operatório. Não foi observada alteração na incidência das complicações pós-operatórias entre os grupos na avaliação realizada 60 dias após a cirurgia¹³, assim como na avaliação após 30 meses¹⁴. Os autores concluíram que tanto os exercícios como a DLM são seguros e conferem resultados similares na ocorrência de complicações.

Ainda em mulheres após câncer de mama, duas revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados não relataram benefícios da DLM na redução do risco de linfedema quando comparadas com pacientes que não realizaram tal conduta^{15,16}.

Em relação ao linfedema de membros inferiores, um recente ensaio clínico randomizado foi realizado com o intuito de avaliar a eficácia da fisioterapia descongestiva complexa modificada na redução do risco de linfedema secundário dos membros inferiores após histerectomia radical laparoscópica com linfadenectomia pélvica no tratamento do câncer do colo do útero. As participantes foram aleatoriamente divididas no grupo de intervenção com fisioterapia descongestiva complexa modificada (autoDLM, meia compressiva, exercícios orientados e cuidados gerais) (n=60) ou grupo controle (cuidados gerais) (n=60). O grupo com fisioterapia descongestiva complexa teve 70% menor risco de linfedema, em comparação ao grupo controle (OR=0,30; IC 95%; 0,12 a 0,75; p=0,008)¹⁷. Os autores não controlaram o efeito da obesidade e de alterações venosas assintomáticas entre os grupos, além de terem usado definição de linfedema não usual (diferença de 2% entre os membros). Portanto, não é possível avaliar se o efeito obtido foi em razão de vieses introduzidos no estudo, ou ainda se o efeito se deve à DLM ou às demais condutas realizadas que fizeram parte da fisioterapia descongestiva complexa (uso de malhas compressivas e exercícios).

Com base nas evidências atualmente disponíveis, não é possível afirmar que a DLM é eficaz na prevenção do linfedema secundário ao tratamento oncológico. Mas, quando utilizada com outras condutas fisioterapêuticas, pode favorecer a aderência às orientações preventivas (como exercícios, controle do peso corporal e infecções), o diagnóstico precoce do linfedema e o controle de outros sintomas relacionados ao tratamento oncológico.

EFICÁCIA DA DLM NA REDUÇÃO DO VOLUME DO MEMBRO NO TRATAMENTO DO LINFEDEMA SECUNDÁRIO AO CÂNCER

A terapia descongestiva complexa é o tratamento padrão para o linfedema de qualquer origem¹⁸. Um dos componentes desse programa de tratamento é a DLM, que tem por características ser de alto custo financeiro, de longa duração e que exige terapeutas especializados. No entanto, ainda não está clara, na literatura científica, a eficácia da DLM na redução do volume do membro com linfedema.

Para tentar responder a essa pergunta, foi realizado um ensaio clínico randomizado em mulheres brasileiras com linfedema após câncer de mama, que foram divididas em dois grupos: terapia descongestiva complexa (DLM, enfaixamento compressivo, cuidados com a pele e exercícios ativos) e terapia descongestiva complexa sem DLM. Os dois grupos tiveram redução do volume do membro, porém sem diferença entre eles¹⁹. Outros ensaios clínicos recentes relataram resultados similares, nos quais não se observou diferença na resposta ao tratamento do linfedema com ou sem DLM^{20,21}.

Em uma revisão sistemática, que buscou avaliar a eficácia e a segurança da DLM no tratamento do linfedema após câncer de mama, concluiu-se que a DLM é segura e pode oferecer benefícios adicionais à terapia compressiva na redução do volume do membro²². Outra revisão sistemática com objetivo similar concluiu que os pacientes que realizam DLM têm melhor manutenção dos efeitos da terapia compressiva, melhor qualidade de vida e melhora dos sintomas decorrentes do linfedema²³.

Considerando os dados disponíveis no momento, a DLM não pode ser considerada o principal componente no tratamento do linfedema; mas, sempre que possível, deve ser realizada para minimizar os sintomas e aumentar a aderência à terapia compressiva.

DLM NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM LINFEDEMA

Para avaliar o impacto da DLM na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de adultos com linfedema ou edema misto, foi realizada uma revisão sistemática com a inclusão de cinco estudos com mulheres com linfedema após câncer de mama. Um estudo observou melhora da

QVRS, outros três relataram melhora da sensação de bem-estar, melhora do peso e diminuição nos problemas para dormir nos grupos que foram submetidos à DLM²⁴.

Serra-Añó et al.²⁵ estudaram o desfecho qualidade de vida em dois grupos de pacientes, um submetido à DLM e outro tratado com liberação miofascial. Ambas as técnicas tiveram aumento nos *scores* de QVRS, não havendo diferença estatística entre os grupos.

Outro estudo comparou, em conjunto com a terapia física complexa, o uso da DLM realizada pelo terapeuta e da autodrenagem linfática feita pelo próprio paciente. A análise intragrupo mostrou que a QVRS aumentou no fim do tratamento e até seis meses após o término do tratamento em ambos os grupos²⁶.

Devoogdt et al.²⁷ compararam dois grupos, um submetido a orientações e exercícios e outro à DLM mais exercícios. Ambos os grupos tiveram melhora da QVRS em todos os períodos de seguimento analisados (até 60 meses).

Uma revisão da Cochrane conclui que a heterogeneidade de estudos dificulta a compreensão do impacto da DLM na QVRS, mas ressalta que nenhum estudo relatou piora da QVRS ou eventos adversos graves decorrentes da DLM²².

DLM NA MELHORA DAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS PROVOCADAS PELO LINFEDEMA

Em pacientes com linfedema secundário ao câncer, pode ocorrer deposição progressiva do tecido fibroadiposo, aumento do risco de infecções e, em casos raros, malignidades secundárias. Estudos recentes mostraram que a fibrose induzida por inflamação crônica desempenha um papel fundamental na fisiopatologia e na resposta terapêutica do linfedema²⁸. Assim, surge a pergunta: a DLM pode colaborar não somente na redução do volume do membro, mas também na minimização das fibroses e processos inflamatórios decorrentes do acúmulo de líquido intersticial?

Em 16 mulheres com linfedema após câncer de mama, a ressonância nuclear magnética foi realizada para avaliar tanto a composição tecidual de membros com e sem linfedema quanto as alterações no microambiente tecidual após DLM. Os autores observaram diminuição das áreas de fibrose imediatamente após a DLM²⁸.

Em outro estudo realizado em pacientes com linfedema de membros inferiores, avaliados com ultrassonografia com compressão manual para observar o deslocamento do líquido intersticial, verificou-se que, na coxa, não houve diferença nas alterações da pele e do tecido subcutâneo antes e após a intervenção com DLM. Entretanto, na panturrilha, houve redução da densidade da pele e do tecido subcutâneo após a DLM²⁹.

Apesar de poucos estudos publicados até o momento, a DLM parece reduzir as áreas de fibrose linfoestática imediatamente após a sua realização. Os efeitos a longo prazo não foram avaliados.

DLM COMO FATOR DE AUMENTO DO RISCO DE RECIDIVA E METÁSTASE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A DLM faz parte da abordagem fisioterapêutica em diversas situações clínicas dos pacientes oncológicos, principalmente como um dos componentes da terapia descongestiva complexa no tratamento do linfedema^{8,18}. No entanto, existem relatos que, ao aumentar a absorção de líquido e proteínas do interstício, poderia também favorecer a ocorrência de metástases³⁰.

Em estudo realizado em 49 pessoas com linfedema de membro superior ou inferior, com ou sem câncer em progressão, o tratamento do linfedema com a inclusão de DLM não aumentou o risco de metástase e, entre aqueles com doença em atividade, não agravou o quadro³¹.

Resultado similar foi encontrado em um estudo com pacientes com câncer de mama após seis anos de seguimento. Não foi observado aumento do risco de evolução de doença (recidiva e metástase) ao comparar aquelas que realizaram ou não a DLM³².

Revisões não sistemáticas, publicadas sobre o tema, também concluem que a DLM não aumenta o risco de evolução neoplásica^{33,34}.

Em conclusão, a evolução de doença ocorre por causa de um microambiente adequado e de acordo com a sua biologia tumoral³⁴. Não existe, portanto, nenhuma evidência de que a DLM tenha algum impacto no aumento do risco de recidiva e metástase, podendo ser realizada com segurança nos pacientes oncológicos.

DLM NA MELHORA DOS SINTOMAS DO TRATAMENTO SISTÊMICO

A eficácia da terapia adjuvante sistêmica é um dos fatores associados ao aumento da sobrevivência de pacientes com câncer³⁵. No entanto, diversos efeitos colaterais das terapêuticas podem impactar na qualidade de vida dos pacientes, entre os quais, fogaços, distúrbios emocionais e de sono, dor muscular e articular, depressão e ansiedade^{35,36}.

Keser e Esmer³⁷ avaliaram o efeito da DLM no limiar e na tolerância à dor de 20 mulheres e dez homens sem disfunções linfáticas ou oncológicas. Após realização da DLM, pacientes apresentaram maior limiar de dor e tolerância à dor, em comparação à avaliação inicial. O estudo, no entanto, não teve grupo controle e somente incluiu pessoas saudáveis³⁷. O estímulo manual em receptores de pressão, como o realizado em técnicas de massagem, aumenta a atividade vagal e reduz os níveis

de cortisol, com efeito positivo no controle algico e na redução de ansiedade e depressão³⁸.

Listing et al.³⁹ realizaram um ensaio clínico randomizado com 86 mulheres com câncer de mama, cujo grupo intervenção recebeu massagem clássica de 30 minutos, duas vezes por semana, durante cinco semanas, havendo melhora significativa na redução da fadiga e nos distúrbios de humor em comparação ao grupo controle³⁹. Uma revisão narrativa de literatura sobre o efeito da massagem terapêutica no controle de dor, da ansiedade e da depressão de pacientes oncológicos em cuidados paliativos mostrou um efeito positivo da massagem no manejo desses sintomas⁴⁰.

Estudos encontrados em pacientes oncológicos são com uso de outras técnicas de massagem, que não a DLM. O efeito terapêutico do toque, no entanto, parece ser benéfico na melhora de sintomas resultantes do tratamento adjuvante sistêmico, sendo um amplo campo de pesquisa futura com utilização de DLM.

DLM NA MELHORA DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

É bem conhecido que o linfedema cursa com um aumento do risco de erisipela. A erisipela é uma infecção da derme que se manifesta como um quadro agudo de febre alta, mal-estar, calafrios e uma placa eritematosa com bordas bem definidas^{12,41,42}. Qual é a causa disso?

A linfoestase implica em uma diminuição do retorno linfático e, juntamente com ela, uma limitação à recirculação de linfócitos e ao retorno de macrófagos da pele para os linfonodos. Isso afetaria a capacidade de vigilância imune, diminuindo a capacidade de resposta e predispondo à infecção⁴³.

Portanto, a DLM, ao melhorar a linfangiomotricidade e a linfoestase, poderia também melhorar a circulação de linfócitos e macrófagos e, conseqüentemente, a capacidade de vigilância imunológica, minimizando o risco de erisipela⁴⁴.

Indiretamente, a DLM, melhorando o estado de bem-estar e retornando o contato físico ao paciente, mesmo que seja um contato terapêutico, também melhoraria as condições mentais do paciente e, com ele, a capacidade de resposta imune^{45,46}.

DLM NA REDUÇÃO DA MORTALIDADE E MELHORA DA SOBREVIVÊNCIA

Não é de nosso conhecimento estudos que tenham avaliado o impacto da DLM na redução da mortalidade e melhora da sobrevivência de pacientes oncológicos. Entretanto, algumas informações disponíveis podem gerar hipóteses de possíveis associações da DLM com esses desfechos, entre elas:

- Aumento da aderência ao tratamento oncológico que ocorre pela minimização dos efeitos colaterais produzidos pela DLM^{14,47,48}.

- Melhora da QVRS em pacientes submetidos à DLM, em virtude de a QVRS ser um possível preditor de mortalidade em pacientes oncológicos⁴⁹⁻⁵¹.
- Favorecimento da detecção precoce de evolução local e sistêmica do tumor pelo contato frequente do fisioterapeuta.
- Melhora das condições da vigilância imunológica e das condições para a renovação de líquidos intersticiais, contribuindo, assim, para tornar hostis as condições do microambiente tumoral^{45,46}.

CONCLUSÃO

Todos os estudos relatam que a DLM é uma conduta segura e com boa aceitação pelos pacientes.

Embora ainda haja pouca evidência científica sobre a sua eficácia na redução do volume dos membros, a DLM tem sido amplamente utilizada e com resultados favoráveis na melhora dos sintomas associados ao tratamento oncológico, das características evolutivas do linfedema, da QVRS e, como consequência, melhora do prognóstico dos pacientes oncológicos.

A decisão terapêutica de realizar ou não a DLM nos pacientes oncológicos deve ser baseada nas melhores evidências científicas disponíveis, nas situações clínicas individualizadas, na experiência do fisioterapeuta, no desejo do paciente e, também, nas condições econômicas e estruturais do local de atendimento.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; assim como na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

A autora Anke Bergmann declara potencial conflito de interesses pela condição de ser a editora científica da Revista Brasileira de Cancerologia do INCA. Os demais autores não possuem conflito de interesses.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [acesso 2020 mar 20]. Disponível em: <https://www.inca.gov>.

- br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil
2. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; c1965-2020 [cited 2020 mar 20]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
 3. Padera TP, Meijer EFJ, Munn LL. The lymphatic system in disease processes and cancer progression. *Annu Rev Biomed Eng.* 2016;18:125-58. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-112315-031200>
 4. Trugilho IA, Renni MJP, Medeiros GC, et al. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer. *Thromb Res.* 2020;185:49-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.009>
 5. Macedo FO, Bergmann A, Koifman RJ, et al. Axillary surgery in breast cancer: acute postoperative complications in a hospital cohort of women of Rio de Janeiro, Brazil. *Mastology.* 2018;28(2):80-6. doi: <https://doi.org/10.29289/2594539420180000377>
 6. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast.* 2017;36:67-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.09.006>
 7. Oliveira LL, Aguiar SS, Bender PFM, et al. Men have a higher incidence of seroma after breast cancer surgery. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(5):1423-7. doi: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.5.1423>
 8. Fabro EAN, Bergmann A, do Amaral E Silva B et al. Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. *Breast.* 2012;21(3):321-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.01.019>
 9. Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (BR). Resolução nº 397, de 03 de agosto de 2011. Disciplina a Especialidade Profissional de Fisioterapia Oncológica e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF; 2011 nov 24. [acesso 2020 mar 20]. Disponível em: <https://www.abfo.org.br/legislacao>
 10. Williams A. Manual lymphatic drainage: exploring the history and evidence base. *Br J Community Nurs.* 2010;15(4):S18-S24. doi: <https://doi.org/10.12968/bjcn.2010.15.Sup5.78111>
 11. Tabatabaee A, Tafreshi MZ, Rassouli M, et al. Effect of therapeutic touch in patients with cancer: a literature review. *Med Arch.* 2016;70(2):142-7. doi: <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.142-147>
 12. Földi M, Földi E, editors. Földi's textbook of lymphology. 2nd ed. München, Germany: Urban & Fischer; 2006.
 13. de Oliveira MM, de Rezende LF, do Amaral MT, et al. Manual lymphatic drainage versus exercise in the early postoperative period for breast cancer. *Physiother Theory Pract.* 2014;30(6):384-9. doi: <https://doi.org/10.3109/09593985.2013.876695>
 14. Oliveira MME, Gurgel MSC, Amorim BJ, 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. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189176>
 15. Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, et al. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD009765. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009765.pub2>
 16. Huang TW, Tseng SH, Lin CC, et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol.* 2013;11:15. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-15>
 17. Wang X, Ding Y, Cai HY, et al. Effectiveness of modified complex decongestive physiotherapy for preventing lower extremity lymphedema after radical surgery for cervical cancer: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(6):757-63. doi: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000911>
 18. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2016;49(4):170-84.
 19. Bergmann A, da Costa Leite Ferreira MG, de Aguiar SS, et al. Physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a randomized study. *Lymphology.* 2014;47(2):82-91.
 20. Tambour M, Holt M, Speyer A, et al. Manual lymphatic drainage adds no further volume reduction to Complete Decongestive Therapy on breast cancer-related lymphoedema: a multicentre, randomised, single-blind trial. *Br J Cancer.* 2018;119(10):1215-22. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0306-4>
 21. Gradalski T, Ochalek K, Kurpiewska J. Complex decongestive lymphatic therapy with or without vodder II manual lymph drainage in more severe chronic postmastectomy upper limb lymphedema: a randomized noninferiority prospective study. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50(6):750-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.06.017>
 22. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD003475. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003475.pub2>
 23. Lasinski BB, McKillip Thrift K, Squire D, et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema

- from 2004 to 2011. *PM R*. 2012;4(8):580-601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.05.003>
24. Müller M, Klingberg K, Wertli MM, et al. Manual lymphatic drainage and quality of life in patients with lymphoedema and mixed oedema: a systematic review of randomised controlled trials. *Qual Life Res*. 2018;27(6):1403-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1796-z>
 25. Serra-Añó P, Inglés M, Bou-Catalá C, et al. Effectiveness of myofascial release after breast cancer surgery in women undergoing conservative surgery and radiotherapy: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2633-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4544-z>
 26. Bahtiyarca ZT, Can A, Ekşioğlu E, et al. The addition of self-lymphatic drainage to compression therapy instead of manual lymphatic drainage in the first phase of complex decongestive therapy for treatment of breast cancer-related lymphedema: a randomized-controlled, prospective study. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2019;65(4):309-17. doi: <https://doi.org/10.5606/tftrd.2019.3126>
 27. Devoogdt N, Geraerts I, Van Kampen M, et al. Manual lymph drainage may not have a preventive effect on the development of breast cancer-related lymphoedema in the long term: a randomised trial. *J Physiother*. 2018;64(4):245-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.08.007>
 28. Donahue PMC, Crescenzi R, Scott AO, et al. Bilateral changes in deep tissue environment after manual lymphatic drainage in patients with breast cancer treatment-related lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2017;15(1):45-56. doi: <https://doi.org/10.1089/lrb.2016.0020>
 29. Suehiro K, Kakutani H, Nakamura K, et al. Immediate changes to skin and subcutaneous tissue strains following manual lymph drainage in legs with lymphedema. *Ann Vasc Dis*. 2016;9(1):30-4. doi: <https://doi.org/10.3400/avd.oa.15-00093>
 30. Vereecken P, Mathieu A, Laporte M, et al. Spread of melanoma after lymphatic drainage: relaunching the debate. *Int J Clin Pract*. 2003;57(5):444-5.
 31. Flor EM, Flor EM, Flor AM. Manual lymph drainage in patients with tumoral activity. *J Phlebol Lymphology*. 2009;2:13-15.
 32. Hsiao PC, Liu JT, Lin CL, et al. Risk of breast cancer recurrence in patients receiving manual lymphatic drainage: a hospital-based cohort study. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:349-58. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79118>
 33. Godette K, Mondry TE, Johnstone PA. Can manual treatment of lymphedema promote metastasis?. *J Soc Integr Oncol*. 2006;4(1):8-12.
 34. Vries D, Piller N, Dawson R, et al. Is there a link between LE treatment and breast cancer reoccurrence? *J Lymphoedema*. 2011;6(1):85-6.
 35. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>
 36. Morales L, Neven P, Timmerman D, et al. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs*. 2004;15(8):753-60. doi: <https://doi.org/10.1097/00001813-200409000-00003>
 37. Keser I, Esmer M. Does Manual lymphatic drainage have any effect on pain threshold and tolerance of different body parts? *Lymphat Res Biol*. 2019;17(6):651-4. doi: <https://doi.org/10.1089/lrb.2019.0005>
 38. Satija A, Bhatnagar S. Complementary therapies for symptom management in cancer patients. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(4):468-79. doi: https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_100_17
 39. Listing M, Reissshauer A, Krohn M, et al. Massage therapy reduces physical discomfort and improves mood disturbances in women with breast cancer. *Psychooncology*. 2009;18(12):1290-9. doi: <https://doi.org/10.1002/pon.1508>
 40. Falkensteiner M, Mantovan F, Müller I, et al. The use of massage therapy for reducing pain, anxiety, and depression in oncological palliative care patients: a narrative review of the literature. *ISRN Nurs*. 2011;2011:929868. doi: <https://doi.org/10.5402/2011/929868>
 41. Zawieja DC. Contractile physiology of lymphatics. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(2):87-96. doi: <https://doi.org/10.1089/lrb.2009.0007>
 42. Chakraborty S, Davis MJ, Muthuchamy M. Emerging trends in the pathophysiology of lymphatic contractile function. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;38:55-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2015.01.005>
 43. Mak T, Saunders M, Jet B. Primer to the immune response, 2nd ed. London: Elsevier; 2014. Part II, Lymphocyte Recirculation; p. 50.
 44. Mislin H. Die Lymphdrainage als biotechnisches Problem. *Erfahrungsheilkunde*. 1984;9:573-7.
 45. Mizrahi A, Fulder S, Sheinman N, editors. Potentiating health and the crisis of the immune system [Internet]. Boston, MA: Springer; 1997. Chapter, 22. Cool V. Parasympathetic stimulation through the Vodder original Manual Lymphatic Drainage; p. 213-21. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0059-3_22
 46. Ryan TJ. The skin and its response to movement. *Lymphology*. 1998;31(3):128-9.
 47. Zhang L, Fan A, Yan J, et al. Combining manual lymph drainage with physical exercise after modified radical mastectomy effectively prevents upper limb lymphedema.

- Lymphat Res Biol. 2016;14(2):104-8. doi: <https://doi.org/10.1089/lrb.2015.0036>
48. Cho Y, Do J, Jung S, et al. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary web syndrome following axillary dissection. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2047-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3005-1>
49. Lee CK, Hudson M, Simes J, et al. When do patient reported quality of life indicators become prognostic in breast cancer?. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:13. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0834-2>
50. De Aguiar SS, Bergmann A, Mattos IE. Quality of life as a predictor of overall survival after breast cancer treatment. *Qual Life Res*. 2014;23(2):627-37. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0476-8>
51. Hwang TJ, Gyawali B. Association between progression-free survival and patients' quality of life in cancer clinical trials. *Int J Cancer*. 2019;144(7):1746-51. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.31957>

Recebido em 21/5/2020
Aprovado em 22/9/2020