BMJ Best Practice Linfedema

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Apr 11, 2018

Tabela de Conteúdos

nes	umo	3
Fun	damentos	4
	Definição	4
	Epidemiologia	4
	Etiologia	4
	Fisiopatologia	5
	Classificação	5
Prev	venção	6
	Prevenção primária	6
	Prevenção secundária	6
Diag	gnóstico	7
	Caso clínico	7
	Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
	Fatores de risco	9
	Anamnese e exame físico	10
	Exames diagnóstico	12
	Diagnóstico diferencial	13
	Critérios de diagnóstico	15
Trat	amento	16
	Abordagem passo a passo do tratamento	16
	Visão geral do tratamento	19
	Opções de tratamento	20
	Novidades	25
Aco	mpanhamento	26
	Recomendações	26
	Complicações	26
	Prognóstico	27
Dire	etrizes	28
	Diretrizes de diagnóstico	28
	Diretrizes de tratamento	28
Rec	ursos online	29
Refe	erências	30
lma	gens	36
Avis	so legal	39

Resumo

- Edema crônico e progressivo de tecidos com fluido rico em proteínas como consequência de interrupção no desenvolvimento do sistema linfático (linfedema primário) ou adquirida (linfedema secundário). Os membros são mais comumente afetados, seguidos pela genitália.
- A maioria dos casos é secundária a infecção por nematódeos (filariose), malignidade ou tratamento relacionado ao câncer.
- Apresenta-se tipicamente com inchaço unilateral e indolor dos membros; o edema depressível está presente no início da doença, ao passo que o edema não depressível é um achado sensível mas inespecífico na doença avançada.
- O diagnóstico geralmente é feito com base nos exames clínicos e confirmado por linfocintilografia.
- O tratamento de primeira linha envolve compressão, variando de malhas estáticas a massagens complexas e dispositivos de compressão pneumática. Os procedimentos cirúrgicos são reservados para pacientes refratários a medidas conservadoras e/ou com morbidade significativa.
- Não existe cura. Cuidado bem-sucedido requer abordagem colaborativa em longo prazo entre paciente e profissionais de saúde.

Definição

O edema progressivo de uma parte do corpo, geralmente um membro, seguido da interrupção no desenvolvimento do sistema linfático (linfedema primário) ou adquirida (linfedema secundário) resultando em acúmulo de linfa (fluido rico em proteínas) no espaço intersticial. Os membros são mais comumente envolvidos, seguidos pela genitália.

Epidemiologia

Embora provavelmente seja subestimado, aproximadamente 140 milhões a 250 milhões de pessoas em todo o mundo têm linfedema.[3] Apesar dos avanços recentes, estima-se que mais de 16 milhões de casos de linfedema sejam atribuíveis a infecção por nematódeos (filariose).[5]

A carga global de linfedema não está clara. Linfedema primário em crianças é raro; a prevalência foi estimada em 1.15 por 100,000 pessoas.[6] Pessoas do sexo masculino e feminino são igualmente afetadas; contudo, as do sexo masculino normalmente apresentam a doença na primeira infância, ao passo que as do sexo feminino a apresentam na adolescência.[1] A incidência de linfedema tardio é difícil de discernir por causa da sobreposição temporal com o linfedema secundário.[7]

A maioria dos pacientes que desenvolvem linfedema secundário tem história de neoplasia maligna. Após tratamento de câncer de mama, o risco de linfedema é proporcional à extensão do tratamento e ao estádio do câncer.[7] [8] De 936 mulheres com câncer de mama, a prevalência de linfedema 5 anos após biópsia do linfonodo sentinela foi de 5%, comparado com 16% em mulheres que realizaram biópsia do linfonodo sentinela seguida por dissecção dos linfonodos axilares.[9]

Etiologia

Linfedema resulta da incapacidade do sistema linfático para transportar o fluido linfático. Aproximadamente 80% da drenagem linfática deve estar não funcionante antes de o linfedema tornar-se clinicamente evidente.[3] O fluxo anormal de linfa pode resultar de hipoplasia linfática, obstrução ou fibrose. Tratamento de câncer (especialmente o tratamento de câncer de mama), malignidade, infecção por nematódeos (filariose) e trauma são responsáveis por >90% dos casos no mundo inteiro.[3]

Dissecção de linfonodo, radioterapia e infiltração neoplásica podem prejudicar o sistema linfático (por exemplo, massas pélvicas ou ressecção de linfonodos podem causar linfedema nos membros inferiores ou na genitália).[10] Nematódeos parasitários, como Wuchereria bancrofti e Brigia malayi, disseminados por um mosquito vetor causam filariose linfática por obstrução direta dos canais linfáticos ou por inflamação regional.[11] Até 120 milhões de pessoas em regiões infestadas por mosquitos desenvolvem linfedema como resultado de infecção por nematódeos.[11] [12] Traumatismo penetrante significativo, principalmente na axila ou na virilha, pode causar danos ao sistema linfático com consequente linfedema. Além disso, cicatrizes curvilíneas podem reter fluido linfático, resultando em área elevada e edemaciada e em linfedema de cicatriz.[13]

O linfedema primário provavelmente é responsável por menos de 1% de pacientes com linfedema e geralmente é decorrente de desenvolvimento de hipoplasia linfática.[3] [6] A maioria dos casos é esporádica; no entanto, aproximadamente 10% a 15% dos pacientes têm linfedema familiar ou sindrômico.[1] Uma mutação causadora foi identificada em algumas síndromes associadas a linfedema: doença de Milroy

(VEGFR3), síndrome de linfedema-distiquíase (FOXC2), hipotricose-linfedema-telangiectasia (SOX18) e síndrome de Hennekam (CCBE1).[14] [15] [16] [17] [18]

A herança autossômica dominante é mais comum (por exemplo, doença de Milroy, doença de Meige, síndrome de linfedema-distiquíase),[3] [6] mas também pode ocorrer herança autossômica recessiva (por exemplo, hipotricose-linfedema-telangiectasia, síndrome de Hennekam).[17] [19] Diversas outras doenças (por exemplo, síndrome de Noonan, síndrome de Turner) também têm aumento do risco de linfedema primário.[20]

Fisiopatologia

Os canais linfáticos são vasos revestidos por endotélio derivados de protrusão de veias com fluxo distal para proximal.[3] Os canais linfáticos superficiais e profundos drenam fluido proteico (linfa) para os linfonodos regionais. O sistema linfático retorna fluido intersticial e proteínas para o sistema circulatório. Material particulado e micro-organismos são filtrados nos linfonodos para o quadro imunológico. A disfunção de canais ou linfonodos causa acúmulo de linfa no espaço intersticial superficial. Estase linfática causa hipertrofia de gordura, com espessamento associado do tecido subcutâneo, bem como disfunção imunológica.[3] [21] [22] Concentrações elevadas de proteína intersticial provocam inflamação e fibrose, causando um ciclo de danos adicionais.[3]

Classificação

Tipos de linfedema

Linfedema primário é idiopático e geralmente esporádico, sem história familiar evidente. Os membros inferiores são mais comumente envolvidos. É classificado com base na idade do início da doença.[1] [2]

- Primeira infância: mais comum em pacientes do sexo masculino, geralmente bilateral, a doença de Milroy é um subconjunto conhecido com padrão familiar de hereditariedade.
- Infância: período menos comum de início.
- Adolescência: mais comum em pacientes do sexo feminino, geralmente unilateral, a doença de Meige é um subconjunto conhecido com padrão familiar de hereditariedade.
- Fase adulta: forma rara de linfedema primário.

Linfedema secundário ocorre após lesão no sistema linfático, geralmente em decorrência de infecção por nematódeos (filariose), malignidade ou tratamento relacionado ao câncer.[3] [4]

Prevenção primária

A prevenção do linfedema é difícil. Consciência da doença e cuidado ao operar perto da axila ou da virilha podem diminuir o risco de linfedema pós-operatório. Minimizar a extensão do procedimento cirúrgico e a quantidade de radioterapia oferecida também pode reduzir o risco.[7] [9] Por exemplo, biópsia do linfonodo sentinela (BLS) sozinha reduz a incidência de linfedema (5%) quando comparada à BLS seguida de linfadenectomia axilar (16%).[9] [31]

Prevenção secundária

A infecção pode ser parcialmente prevenida com bom cuidado da pele e antibióticos profiláticos em pacientes selecionados de forma apropriada. Além disso, usar roupas de proteção, principalmente quando estiverem em ambientes externos, e evitar traumas na pele pode ajudar a reduzir o risco de infecção. Até mesmo cortes pequenos podem resultar em celulite, o que pode piorar o linfedema, pois qualquer vaso linfático funcional remanescente será mais danificado.

O monitoramento da pressão arterial e a venopunção, quando necessário, podem ser realizados com segurança no membro afetado se outros locais não estiverem disponíveis.[75]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher com 65 anos de idade apresenta-se a seu clínico geral com história de 8 meses de edema progressivo no braço direito. Há dois anos ela se submeteu a mastectomia parcial e dissecção dos linfonodos axilares em decorrência de câncer da mama direita. Ela também foi tratada com radioterapia na época. Nega febre, dor ou alterações na pele, mas relata dificuldade com tarefas diárias porque sua mão parece pesada e fraca. Ela está preocupada com a aparência de seu membro aumentado e tem problemas para encontrar roupas adequadas. A paciente parou de jogar golfe e cancelou suas férias.

Caso clínico #2

Um homem com 25 anos de idade apresenta-se a seu clínico geral com história de 3 meses de edema na perna esquerda. O edema começou após uma viagem à África. No exame físico, um edema não depressível da perna esquerda é percebido com hiperceratose, papilomatose e induração da pele. São detectadas microfilárias em esfregaços sanguíneos.

Outras apresentações

O linfedema secundário também pode resultar de outros procedimentos cirúrgicos envolvendo cadeias do linfonodo ou traumatismo penetrante. O linfedema primário é raro e geralmente esporádico. Pacientes do sexo feminino mais comumente apresentam edema unilateral de membros inferiores na puberdade.[1] Pacientes do sexo masculino apresentam edema bilateral do membro inferior na primeira infância.[1] [Fig-1]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Aproximadamente 90% dos casos de linfedema podem ser diagnosticados pela história e exame físico.[3] Diagnóstico por imagem é principalmente de suporte. Exames laboratoriais são inespecíficos para linfedema e devem ser realizados apenas para descartar outras doenças ou confirmar suspeitas de filariose subjacente.

História

O paciente geralmente apresenta edema unilateral e indolor do membro. O linfedema afeta os membros inferiores em 90% dos casos, os membros superiores em 10% e a genitália em <1%.[3] Peso ou fraqueza do membro afetado são queixas comuns.

O médico deve obter informações sobre o início dos sintomas. História de edema intermitente é inconsistente com linfedema; o linfedema é uma doença progressiva associada a edema que migra em direção proximal depois do início do membro distal. O edema normalmente se torna clinicamente evidente 1 a 2 anos após a lesão nos vasos linfáticos.[3]

A história cirúrgica pregressa deve ser discutida, com enfoque especial à malignidade prévia (especialmente do câncer de mama), ressecção de linfonodos e radioterapia. O histórico de viagens

recentes a áreas onde a filariose é endêmica (principalmente na África ou na Ásia) deve ser obtido. História de traumatismo penetrante na virilha ou axila deve ser excluída. Além disso, qualquer história familiar de linfedema deve ser discutida.

[Fig-2]

[Fig-1]

Exame físico

No exame físico, edema e envolvimento do membro distal são típicos. Nos estágios inicial e não tratado da doença, o edema geralmente é depressível, como resultado do acúmulo de fluido linfático. Edema não depressível (por causa de deposição adiposa e fibrose) é um achado específico mas não sensível no linfedema avançado.[3]

As mãos e os pés quase sempre são envolvidos; o edema da mão ou do pé pode ocorrer sozinho ou juntamente com envolvimento do braço ou da perna. Um sinal de Stemmer positivo (incapacidade de beliscar entre os dedos polegar e indicador a pele no dorso do segundo pododáctilo) é útil para demonstrar envolvimento distal.[32] Um sinal de Stemmer negativo não descarta linfedema. Embora esse sinal tenha sido descrito para os pododáctilos, o observador treinado pode demonstrar esse fenômeno em qualquer outra parte do corpo.

O membro afetado normalmente não é sensível à palpação, mostra mudanças mínimas de pigmentação, raramente sofre ulceração e pode apresentar mudanças verrucosas na pele; hiperceratose (pele espessa), papilomatose (pele áspera) e induração ocorrem com a doença avançada.[3] Em casos graves, a pele pode romper-se, com consequente exsudação de fluido linfático (linforreia). Isso afeta a cicatrização da ferida e, portanto, aumenta o risco de infecção e de ulceração.

A medida do volume do membro pode ser útil para documentar a progressão da doença bem como a resposta ao tratamento. A medida da circunferência com uso de réguas é mais comumente realizada, mas tem confiabilidade secundária intra e interobservador. O deslocamento de água é a técnica mais precisa, mas também a mais difícil de realizar.[33] Outras opções incluem a perimetria (que usa luz infravermelha) ou a espectroscopia de bioimpedância (que usa corrente elétrica).[34] [35] [36] [Fig-2]

[Fig-1]

Investigações

Quando história e exame físico não são conclusivos, exames de imagem podem facilitar o diagnóstico. A linfocintilografia, o exame mais preciso para diagnosticar linfedema, visualiza um marcador radiomarcado enquanto ele se move pelo sistema linfático. A linfocintilografia tem sensibilidade de 96% e especificidade de 100% para a doença.[37]

A linfocintilografia envolve a injeção de contraste radiopaco nos canais linfáticos e é raramente usada por causa de sua morbidade associada.[38] No entanto, ela pode ser útil na determinação do local de obstrução anatômica específica para planejamento pré-operatório de um procedimento de bypass.[3]

Ressonância nuclear magnética (RNM) e tomografias computadorizadas (TCs) do membro afetado são investigações inespecíficas e devem ser consideradas modalidades secundárias de exame de imagem para o diagnóstico de linfedema. A ultrassonografia da área afetada tem baixas sensibilidade

e especificidade diagnósticas para o linfedema, mas pode ajudar a descartar outras etiologias (por exemplo, trombose venosa profunda [TVP]).[38]

Se a história levantar suspeita de filariose, são indicados esfregaços sanguíneos para detecção de microfilárias. Um teste genético pode ser solicitado para pacientes com linfedema primário. [Fig-3]

Fatores de risco

Fortes

tratamento de câncer de mama

- Nos EUA, a maioria dos pacientes com linfedema adquirido s\u00e3o mulheres com hist\u00f3ria de tratamento de c\u00e1ncer de mama.[7]
- O risco de linfedema após tratamento de câncer de mama é proporcional à extensão do tratamento e ao estádio do câncer.[7] [8]

infecção por nematódeos (filariose)

- Nematódeos parasitários, como Wuchereria bancrofti e Brigia malayi, disseminados por um mosquito vetor causam filariose linfática por obstrução direta dos canais linfáticos ou por inflamação regional.[11]
- Até 120 milhões de pessoas em regiões infestadas por mosquitos desenvolvem linfedema como resultado de infecção por nematódeos.[11] [12]

cirurgia perto de linfonodos axilares ou inguinais

- A maioria dos pacientes com linfedema têm história de procedimento cirúrgico, principalmente ressecções de linfonodos.[7] [23] Qualquer procedimento perto de uma cadeia regional de linfonodos coloca o paciente em risco.
- O risco de linfedema correlaciona-se com procedimentos maiores. Por exemplo, mastectomia parcial com biópsia do linfonodo axilar (BLA) e mastectomia radical modificada tendem mais a causar linfedema que mastectomia parcial sozinha.

estádio avançado de tumor, nódulo e metástase (TNM)

 Associado com índices mais altos de linfedema, provavelmente por causa da metástase de linfonodos. Contudo, o efeito do estádio TNM é confundido por cirurgias mais extensas e o uso de radiação em pacientes com doença avançada.

radioterapia

- A radiação em linfonodos, principalmente na virilha ou axila, causa fibrose de vasos linfáticos.
- Mulheres que recebem radiação axilar para câncer de mama têm 6.7 vezes mais tendência a desenvolver linfedema que pacientes não irradiadas.
- A radiação axilar também aumenta o risco de linfedema de 7.4% para 38.3% após linfadenectomia.[24]

trauma

• Traumatismo penetrante significativo, principalmente na axila ou na virilha, pode acarretar linfedema.

 Traumatismo contuso ou traumatismo penetrante menor geralmente n\u00e3o aumenta o risco, mas um trauma menor pode precipitar linfedema em uma pessoa com n\u00famero diminu\u00edo de vasos linf\u00e1ticos em funcionamento.

Fracos

cicatrizes curvilíneas

• Podem reter fluido linfático, resultando em área elevada e edemaciada (linfedema de cicatriz).[13]

história familiar de linfedema

- A maioria dos casos de linfedema primário é esporádica; no entanto, aproximadamente 10% a 15% dos pacientes têm doença familiar.[1]
- A herança é mais comumente autossômica dominante (por exemplo, doença de Milroy, doença de Meige);[3] [6] no entanto, a herança autossômica recessiva também foi descrita.[17] [19]

síndrome genética

• Raramente, o linfedema pode ocorrer como parte de uma síndrome genética, como a síndrome de Noonan, a síndrome de Turner ou a síndrome de linfedema-distiquíase.[20]

obesidade

Os pacientes devem manter um índice de massa corporal (IMC) normal. A obesidade aumenta o risco de ocorrência de linfedema dos membros superiores após tratamento de câncer.[25] Além disso, superobesidade pode causar linfedema bilateral dos membros inferiores.[26] [27] [28] A prática sugere que o linfedema induzido pela obesidade (OIL) não é reversível após uma perda de peso maciça.[29] O linfedema maciço localizado (LML) é uma consequência do OIL e afeta aproximadamente 60% dos pacientes obesos com disfunção dos membros inferiores. Pacientes que apresentam IMC >56 kg/m² têm probabilidade 213 vezes maior de desenvolver LML em comparação com pacientes com IMC ≤56 kg/m². Procure encaminhar indivíduos obesos a um centro especializado em perda de peso por cirurgia bariátrica antes que o IMC deles atinja um limiar que promova o desenvolvimento de OIL e LML.[30]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

história de malignidade (comum)

- Nos EUA, considera-se que aproximadamente 80% dos pacientes com linfedema tenham doença secundária ao câncer ou ao tratamento relacionado ao câncer, principalmente câncer de mama.[7]
- O linfedema ocorre em até 38% das mulheres após mastectomia para câncer de mama com dissecção dos linfonodos axilares e radiação.[24]

história de viagens a áreas com filariose endêmica (comum)

• Nematódeos como Wuchereria bancrofti e Brigia malayi causam filariose por obstrução dos canais linfáticos ou inflamação. Ambos os organismos são disseminados por um mosquito vetor em regiões tropicais da África e Ásia. Deve-se ter cautela ao viajar para áreas endêmicas.[4] [11]

história de cirurgia prévia (comum)

10

 Muitos pacientes com linfedema têm história de procedimento cirúrgico, principalmente ressecções de linfonodos.[7] [23]

história de radioterapia (comum)

• Radiação próxima aos linfonodos da axila ou da virilha pode causar fibrose e linfedema.

edema indolor unilateral de membro ou genitália (comum)

 O linfedema secundário geralmente é unilateral, ao passo que o linfedema primário é mais frequentemente bilateral. Definido por edema que começa na direção distal e evolui na direção proximal.

[Fig-1]

[Fig-2]

envolvimento do membro distal (comum)

 As mãos e os pés quase sempre são envolvidos; o edema da mão ou do pé pode ocorrer sozinho ou juntamente com envolvimento do braço ou da perna.

sinal de Stemmer positivo (comum)

- Um sinal de Stemmer positivo (incapacidade de beliscar entre os dedos polegar e indicador a pele no dorso do segundo pododáctilo) é útil para demonstrar envolvimento distal.[32] Um sinal de Stemmer negativo não descarta linfedema.
- Embora esse sinal tenha sido descrito para os pododáctilos, o observador treinado pode demonstrar esse fenômeno em qualquer outra parte do corpo.

Outros fatores de diagnóstico

história de traumatismo penetrante na axila ou na virilha (comum)

- Traumatismo penetrante significativo, principalmente na axila ou virilha, pode causar linfedema.
- Traumatismo contuso ou traumatismo penetrante menor geralmente n\u00e3o aumenta o risco de evoluir para linfedema. Contudo, um trauma menor pode precipitar linfedema em uma pessoa com n\u00famero diminu\u00eddo de vasos linf\u00e1ticos em funcionamento.

peso e/ou fraqueza nos membros (comum)

• O aumento dos membros pode causar deficiência funcional.

edema não depressível (comum)

- Achado específico mas n\u00e3o sens\u00edvel no linfedema avan\u00e7ado.[3]
- Nos estágios inicial e não tratado da doença, o edema geralmente é depressível como resultado do acúmulo de fluido linfático.

alterações cutâneas (comum)

- Hiperceratose (pele espessa), papilomatose (pele áspera) e induração ocorrem com a doença avançada.[3]
- Em casos graves, a pele pode romper-se, com consequente exsudação de fluido linfático (linforreia). Isso afeta a cicatrização da ferida e, portanto, aumenta o risco de infecção.

história familiar de linfedema (incomum)

 Tanto a forma de linfedema familiar autossômica dominante (por exemplo, doença de Milroy, doença de Meige) quanto a recessiva foram descritas.[6] [19]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
 Considerado o teste diagnóstico mais preciso para identificar o linfedema (96% sensível e 100% específico).[37] As imagens radiográficas são tomadas após antimônio, enxofre ou albumina marcados com Tc99m serem injetados no espaço interdigital dorsal do membro afetado ou da genitália. As imagens são obtidas aos 45 minutos e 2 horas após a injeção.[39] A linfocintilografia avalia a função linfática e deve ser a primeira modalidade de exames de imagem usada para confirmar o diagnóstico. Um exame normal mostra a visualização dos linfonodos proximais, a migração proximal normal da proteína radiomarcada e a ausência de refluxo dérmico após a injeção de contraste. [Fig-3] 	refluxo dérmico, transporte lentificado ou ausente, ou ausência de visualização de linfonodos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado	
 ressonância nuclear magnética (RNM) do membro afetado Tanto a RNM quanto a TC são inespecíficas e não avaliam a função linfática. A RNM pode ajudar a diferenciar lipedemas, doenças venosas e outras anomalias vasculares do linfedema e é essencial caso se suspeite de malignidade.[1] [4] [38] 	espessamento da pele; faveolamento de fluidos e tecido fibroso acima da fáscia muscular	
tomografia computadorizada (TC) do membro afetado	espessamento da pele; faveolamento de fluidos	
 Tanto a RNM quanto a TC são inespecíficas e não avaliam a função linfática. A TC é menos útil que a RNM porque tem resolução inferior para tecido mole e expõe o paciente à radiação. 	e tecido fibroso acima da fáscia muscular	
ultrassonografia das áreas afetadas	espessamento do	
 Tem baixa sensibilidade e especificidade diagnóstica para o linfedema, mas pode ajudar a descartar outras etiologias (por exemplo, trombose venosa profunda [TVP]).[38] 	compartimento epifascial e da pele	
linfangiografia	localização de obstrução anatômica específica	
 Envolve a injeção de contraste radiopaco nos canais linfáticos.[38] Raramente usada por causa de sua morbidade (tem sido associada à linfangite, 19%, e à exacerbação da doença, 32%).[3] Pode ser usada para determinar o local de obstrução anatômica específica para planejamento pré-operatório de um procedimento de bypass.[3] 		

12

Exame	Resultado
esfregaço de sangue para filariose Indicado se a história levantar suspeita de filariose.	presença de microfilárias
 teste genético Pode ser solicitado para pacientes com linfedema primário. A maioria dos casos de linfedema primário é esporádica; no entanto, aproximadamente 10% a 15% dos pacientes têm linfedema familiar ou sindrômico.[1] Uma mutação causadora foi identificada em algumas síndromes associadas a linfedema: doença de Milroy (VEGFR3), síndrome de linfedema-distiquíase (FOXC2), hipotricose-linfedema-telangiectasia (SOX18) e síndrome de Hennekam (CCBE1).[14] [15] [16] [17] [18] 	presença de mutação: VEGFR3 (doença de Milroy), FOXC2 (síndrome de linfedema-distiquíase), SOX18 (hipotricose- linfedema-telangiectasia), CCBE1 (síndrome de Hennekam)

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Insuficiência venosa crônica	 Dano ao sistema venoso periférico pode causar edema do membro inferior, geralmente sem envolvimento significativo do pé. Dor, ulceração, edema depressível, mudanças de pigmentação e sinal de Stemmer negativo estão presentes na avaliação clínica.[32] 	Ultrassonografia duplex: fluxo reverso; o tempo de encerramento da valva >0.5 segundos indica refluxo.
Trombose venosa profunda (TVP)	 Pode ser história de TVP prévia, imobilidade prolongada ou estado hipercoagulável. Geralmente manifesta-se com eritema, calor e dor do membro afetado. 	Ultrassonografia duplex: presença de um trombo na veia.
Lipedema	 Quase sempre afeta púberes do sexo feminino; normalmente é bilateral e envolve os membros inferiores, embora poupe os pés. O exame físico geralmente revela sensibilidade do membro, presença de adiposidade do maléolo e sinal de Stemmer negativo.[3] [40] [41] 	Linfocintilografia normal. A ressonância nuclear magnética (RNM) do membro afetado apresenta hipertrofia bilateral de gordura subcutânea com preservação do membro distal.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação	
Obesidade	 A obesidade mórbida resulta em tecido adiposo difuso e excessivo e, portanto, os pacientes podem ter pernas simetricamente aumentadas secundárias ao depósito de gordura. 	 Tomografia computadorizada (TC) ou RNM normal. Linfocintilografia normal.[40] 	
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	 Caracterizada por edema depressível generalizado que responde a elevação e diuréticos. Como a ICC é uma doença sistêmica, o edema dos membros normalmente é bilateral, diferentemente do linfedema, que geralmente é unilateral. Sintomas adicionais incluem fadiga, tontura, pouca capacidade de se exercitar e dispneia. 	 O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar evidência de doença arterial coronariana (DAC) subjacente, hipertrofia ventricular esquerda ou aumento atrial. Podem ser anormalidades de condução e duração anormal de QRS. A radiografia torácica pode revelar congestão vascular pulmonar (redistribuição vascular, linhas B de Kerley), cardiomegalia (índice cardiotorácico aumentado) ou derrame pleural (geralmente do lado direito, mas muitas vezes bilateral). A ecocardiografia confirma o diagnóstico. 	
Hipoalbuminemia	 Insuficiência renal e enteropatias perdedoras de proteínas causam edema depressível generalizado por meio de pressão osmótica intravascular reduzida. Similarmente, a produção diminuída de proteínas na insuficiência hepática causa edema depressível generalizado. Portanto, o edema é bilateral, diferentemente de muitos pacientes com linfedema, que têm um membro afetado. 	Proteína sérica baixa, hipoalbuminemia, pré- albumina sérica baixa.	
Neoplasia maligna	 Lesões malignas, incluindo linfangiossarcoma, angiossarcoma e sarcoma, devem ser consideradas quando ocorrer edema, perda de peso, mal-estar ou dor súbitos. 	RNM e biópsia tecidual do local afetado confirmam o diagnóstico.	

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Klippel- Trenaunay	 Malformação linfática, venosa e capilar combinadas de um membro com supercrescimento.[1] 	A RNM mostra a veia subcutânea embrionária lateral e outras anomalias venosas. Diferentemente do linfedema, a malformação envolve tecidos abaixo da fáscia muscular.
Hemi-hipertrofia	 O aumento idiopático de um membro geralmente é diagnóstico de exclusão.[1] 	 Linfocintilografia normal. A RNM não mostra qualquer patologia, somente subcutâneo, músculo e osso aumentados.

Critérios de diagnóstico

Classificação clínica baseada no estágio da doença definido pela International Society of Lymphology (ISL)[4] [42] [43]

- Estágio 0: doença latente ou subclínica; o edema não é evidente apesar do prejuízo ao transporte linfático; pode existir meses ou anos antes do edema ser clinicamente aparente.
- Estágio 1: acúmulo inicial de fluido rico em proteínas que melhora com a elevação do membro; pode ser depressível.
- Estágio 2: pode ou não depressível conforme a fibrose se desenvolve; a elevação do membro raramente reduz o edema dos tecidos.
- Estágio 3: elefantíase linfostática com depressão ausente; desenvolvem-se alterações tróficas na pele, como acantose, depósitos de gordura e supercrescimentos verrucosos.

Abordagem passo a passo do tratamento

O melhor tratamento para os pacientes é em centro multidisciplinar focado no linfedema, onde médicos, cirurgiões, especialistas em reabilitação e terapeutas estejam disponíveis. O tratamento deve começar com elevação e higiene da pele.[3] A compressão deve ser adicionada com uso de malhas estáticas associadas a dispositivo de compressão pneumática, ou terapias combinadas. A intervenção cirúrgica só deve ser considerada quando a terapia conservadora tiver sido malsucedida e/ou o paciente continuar a sofrer morbidade significativa.

Terapia conservadora

Cuidado da pele

 Hidratação assídua da pele e banhos regulares podem minimizar a infecção e as alterações dermatológicas (por exemplo, quebra da pele com consequente linforreia, crescimento de fungos ou ulceração; hiperceratose, papilomatose e induração).[3] Os pacientes devem usar roupas de proteção, principalmente quando estiverem em ambientes externos, e evitar caminhar descalços. Até mesmo cortes pequenos podem resultar em celulite, o que pode piorar o linfedema, pois qualquer vaso linfático funcional remanescente será mais danificado.

Compressão estática

• Malhas individuais ou com várias camadas, que proporcionam compressão estática, são o pilar do tratamento conservador. Malhas de grau clínico (mínimo de 30 mmHg) podem reduzir o inchaço em pacientes com linfedema secundário do braço.[44] Terapia de compressão controlada com malhas que são progressivamente ajustadas pode reduzir o volume dos membros superiores em aproximadamente 47%.[33] A bandagem de várias camadas com acolchoamento conjunto é mais eficaz que as malhas de camada única, mas reduz a amplitude de movimento e pode causar desconforto. Embora a compressão estática seja eficaz, a adesão terapêutica por parte do paciente muitas vezes é baixa porque as malhas podem ser desconfortáveis e causar morbidade social.

Elevação

 Pode ajudar a reduzir o edema, mas a melhora é mínima e temporária. Um estudo demonstrou redução de volume de 3.1% com a elevação do braço afetado ao ângulo de 80° por 5 horas.[44] Embora a elevação muitas vezes seja penosa, os pacientes são encorajados a elevar o membro sempre que for conveniente.

Exercício físico

 O exercício físico não é contraindicado para pacientes com linfedema e pode melhorar o quadro clínico. Por exemplo, demonstrou-se que o levantamento de pesos diminui a incidência de exacerbações do linfedema, reduz os sintomas e aumenta a força dos pacientes com linfedema secundário dos membros superiores.[45] [46]

Terapia combinada de massagem e bandagem

 A combinação de cuidados intensivos com a pele, bandagens diárias, exercícios físicos e drenagem linfática manual por terapeuta treinado é conhecida como terapia física complexa ou combinada (TFC) ou fisioterapia descongestiva complexa. Essa modalidade reduz o volume do

16

membro de 4% a 66%,[44] mas as evidências sugerem que pode ter benefícios mínimos.[47] A TFC requer tempo, esforço e recursos substanciais, mas seus benefícios comparados com malhas de compressão, exercícios físicos, compressão pneumática e automassagem em casa não são claros.[44]

Compressão pneumática intermitente

Proporciona esquema de tratamento em casa e simplificado (comparado à TFC) com uso de dispositivo de bomba pneumática. Os dispositivos diferem no número de compartimentos que aplicam compressão e na presença de gradiente de pressão da direção distal para proximal. As malhas de compressão estática devem ser usadas para manter a redução do edema após a compressão externa com o dispositivo pneumático. Os dispositivos de compressão pneumática reduzem o volume dos membros de 37% a 69%. Estudos mostram redução significativa no volume em pacientes tratados com compressão pneumática intermitente e TFC comparados com apenas TFC.[44] Contudo, estudos têm sido complicados por causa da variedade de dispositivos e falta de acompanhamento em longo prazo.[44]

Suporte psicossocial

A frequência de infecção, dor, baixa qualidade da pele e função reduzida do membro podem afetar
a qualidade de vida.[48] Além disso, os pacientes podem ter de suportar roupas que não servem
direito e aparência física anormal. Portanto, proporcionar suporte psicossocial contínuo ajuda a
melhorar o bem-estar geral do paciente. Pode-se considerar grupos de suporte.

[Lymphoedema Support Network (UK)]

[National Lymphedema Network: patient support groups (US)]

Controle de peso

• Os pacientes devem manter um índice de massa corporal (IMC) normal. A obesidade aumenta o risco de ocorrência de linfedema dos membros superiores após tratamento de câncer de mama.[25] Além disso, superobesidade pode causar linfedema bilateral dos membros inferiores.[26] [27] [28] A prática sugere que o linfedema induzido pela obesidade (OIL) não é reversível após uma perda de peso maciça.[29] O linfedema maciço localizado (LML) é uma consequência do OIL e afeta aproximadamente 60% dos pacientes obesos com disfunção dos membros inferiores. Pacientes que apresentam IMC >56 kg/m² têm probabilidade 213 vezes maior de desenvolver LML em comparação com pacientes com IMC ≤56 kg/m². Encaminhe indivíduos obesos a um centro especializado em perda de peso por cirurgia bariátrica antes que o IMC deles atinja um limiar que promova o desenvolvimento de OIL e LML.[30]

Terapia farmacológica: filariose

O antibiótico dietilcarbamazina é o medicamento preferido para destruir as microfilárias associadas com a filariose linfática. Ele está disponível apenas a partir de indicações especiais dos fabricantes ou especialistas de empresas importadoras no Reino Unido (verificar disponibilidade nas orientações locais). Nos EUA, está disponível apenas nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). O albendazol e a ivermectina também se mostraram benéficos.[11] Recomenda-se consulta com especialista em doenças infecciosas para manejo do esquema de medicamento. É importante observar que os diuréticos não são eficazes para o tratamento de linfedema.

[CDC: Division of Scientific Resources]

Terapia cirúrgica

A seleção e educação adequada dos pacientes é importante ao considerar intervenção cirúrgica; esses procedimentos não são curativos e exigem compressão por toda a vida para manter a redução de volume no membro. Indicações para tratamento cirúrgico incluem falha do tratamento conservador e morbidade significativa, incluindo perda da função, infecções recorrentes e morbidade psicossocial grave.[1] [3] Existem duas categorias principais de procedimentos: 1) procedimentos excisionais que removem os tecidos afetados e 2) operações fisiológicas que reparam ou criam novas conexões linfáticas.[3] [38] Os procedimentos excisionais são preferidos em virtude dos desfechos superiores em longo prazo. Excisão subcutânea em etapas e lipectomia assistida por sucção são as 2 operações mais comumente realizadas para linfedema.[3] [49]

Procedimentos excisionais

- Essas técnicas removem tecidos doentes e são mais populares que os procedimentos fisiológicos devido a seus resultados superiores. A lipectomia assistida por sucção é considerada o tratamento cirúrgico de primeira linha para o linfedema dos membros.[3] [33] [50] [51] Essa técnica remove a camada adiposa acima da fáscia muscular que ocorre com o linfedema.[33] [50] [51] [52] [53] Demonstrou-se que o procedimento alcançou redução de volume no membro de até 97%, bem como diminuição de 75% na incidência de celulite.[51] [54] Embora seja considerada um procedimento excisional, a lipectomia assistida por sucção pode também ser um processo fisiológico. Alguns pacientes obtêm melhora no trânsito de coloides de enxofre radiomarcados através da vasculatura linfática após a cirurgia.[55]
- O procedimento de Charles envolve excisão de pele, tecido subcutâneo e fáscia, seguido por enxerto de pele sobre o músculo subjacente. Embora a recorrência seja baixa, esse procedimento tem alta taxa de morbidade (quebra do enxerto, vazamento de linfa, cosmese fraca) e por isso raramente é realizado.[3]
- A excisão subcutânea em etapas remove o tecido subcutâneo enquanto mantém as camadas da
 pele para fechamento.[56] Requer 2 estágios, e a redução de volume no membro pode ser de até
 80%.[3] A taxa de complicação e a cosmese são superiores ao procedimento de Charles.[3] Em
 pacientes com linfedema grave com excesso significativo de pele, a excisão subcutânea em etapas
 pode ter preferência sobre a lipectomia assistida por sucção. Contudo, comparada com a excisão
 subcutânea em etapas, a lipectomia assistida por sucção tem maior eficácia e taxa de complicação
 muito mais baixa.[52] [53]

Procedimentos fisiológicos

- Conexões linfáticas podem ser restabelecidas pela criação de novos canais, anastomose linfática-venosa ou transferência de vasos linfáticos para uma área afetada. Os exemplos incluem linfangioplastia, anastomose linfonodo-venosa, anastomose linfático-venosa, enxerto linfático, transposição de retalho pediculado e transferência de tecido livre.[23] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] Atualmente, os dois procedimentos fisiológicos mais comumente realizados são a anastomose linfático-venosa e a transferência de linfonodos vascularizados.[60] [61] [62] [63] [66] Existe risco de desenvolver linfedema no local do linfonodo do doador.[67] [68]
- Os procedimentos fisiológicos geralmente são considerados menos previsíveis comparados aos procedimentos excisionais que removem os tecidos afetados. A anastomose linfático-venosa e a transferência de linfonodos provavelmente são mais eficazes no início da doença, antes de a

18

deposição adiposa e a fibrose ocorrerem. No linfedema moderado ou grave, os procedimentos fisiológicos não removem o excesso de tecido fibroadiposo e, portanto, mesmo que o fluxo linfático seja restaurado, o volume do membro só pode ser melhorado marginalmente.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contraindicações, interações medicamentosas e posologia. (ver Aviso legal)

Em cur	so		(resumo)
todos os p	acientes		
		1a	cuidados da pele
		mais	bandagens ou malhas de compressão estática
		mais	elevação
		mais	exercício físico
		mais	controle de peso
		adjunto	drenagem linfática manual
		adjunto	compressão pneumática intermitente
		adjunto	suporte psicossocial
	com filariose	mais	farmacoterapia
	com morbidade significativa e/ou refratários a medidas conservadoras	adjunto	cirurgia + malha de compressão estática pós-operatória

Opções de tratamento

Em curso

todos os pacientes

1a cuidados da pele

- » Todos os pacientes devem ser aconselhados a manter bom cuidado da pele e a evitar traumas.
- » Hidratação assídua da pele e banhos regulares podem minimizar a infecção e as alterações dermatológicas (por exemplo, quebra da pele com consequente linforreia, crescimento de fungos ou ulceração; hiperceratose, papilomatose e induração).[1] [3]
- » Os pacientes devem usar roupas de proteção, principalmente quando estiverem em ambientes externos, e evitar caminhar descalços. Até mesmo cortes pequenos podem resultar em celulite, o que pode piorar o linfedema, pois qualquer vaso linfático funcional remanescente será mais danificado.

mais bandagens ou malhas de compressão estática

- » Malhas individuais ou com várias camadas, que proporcionam compressão estática, são o pilar do tratamento conservador.
- » Malhas de grau clínico (mínimo de 30 mmHg) podem reduzir o inchaço em pacientes com linfedema secundário do braço.[44] Terapia de compressão controlada com malhas que são progressivamente ajustadas pode reduzir o volume dos membros superiores em aproximadamente 47%.[33] Bandagem de várias camadas com acolchoamento conjunto é mais eficaz que as malhas de camada única, mas reduz a amplitude de movimento e pode causar desconforto.
- » Embora a compressão estática seja eficaz, a adesão terapêutica por parte do paciente muitas vezes é baixa porque as malhas podem ser desconfortáveis e causar morbidade social.

mais elevação

- » Pode ajudar a reduzir o edema, mas a melhora é mínima e temporária. Um estudo demonstrou redução de volume de 3.1% com a elevação do braço afetado ao ângulo de 80° por 5 horas.[44]
- » Embora a elevação muitas vezes seja penosa para os pacientes, eles são encorajados a elevar o membro sempre que for conveniente.

mais exercício físico

» O exercício físico não é contraindicado para pacientes com linfedema e pode melhorar o quadro clínico. Por exemplo, demonstrou-se que o levantamento de pesos diminui a incidência de exacerbações do linfedema, reduz os sintomas e aumenta a força dos pacientes com linfedema secundário dos membros superiores.[45] [46]

mais controle de peso

» Os pacientes devem manter um índice de massa corporal (IMC) normal. A obesidade aumenta o risco de ocorrência de linfedema dos membros superiores após tratamento de câncer de mama.[25] Além disso, superobesidade pode causar linfedema bilateral dos membros inferiores.[26] [27] [28] A prática sugere que o linfedema induzido pela obesidade não é reversível após perda de peso maciça.[29] Encaminhe indivíduos obesos a um centro especializado em perda de peso por cirurgia bariátrica antes que o IMC deles atinja um limiar que promova o desenvolvimento de linfedema induzido por obesidade e linfedema maciço localizado.[30]

adjunto drenagem linfática manual

- » A combinação de cuidados intensivos com a pele, bandagens diárias, exercícios físicos e drenagem linfática manual por terapeuta treinado é conhecida como terapia física complexa ou combinada (TFC) ou fisioterapia descongestiva complexa. Essa modalidade reduz o volume do membro de 4% a 66%.[44]
- » A TFC requer tempo, esforço e recursos substanciais, mas seus benefícios, comparados com malhas de compressão, exercícios físicos, compressão pneumática e automassagem em casa, não são claros,[44] e as evidências sugerem que pode ter benefícios mínimos.[47]

adjunto compressão pneumática intermitente

- » Proporciona esquema de tratamento em casa e simplificado (comparado à TFC) com uso de dispositivo de bomba pneumática. Os dispositivos diferem no número de compartimentos que aplicam compressão e na presença de gradiente de pressão da direção distal para proximal.
- » As malhas de compressão estática devem ser usadas para manter a redução do edema após a compressão externa com o dispositivo pneumático.

» Os dispositivos de compressão pneumática reduzem o volume dos membros de 37% a 69%.[69] Estudos mostram redução significativa no volume em pacientes tratados com compressão pneumática intermitente e TFC comparados com apenas TFC.[44] Contudo, estudos têm sido complicados por causa da variedade de dispositivos e falta de acompanhamento em longo prazo.[44]

adjunto

suporte psicossocial

- » A frequência de infecção, dor, baixa qualidade da pele e função reduzida do membro podem afetar a qualidade de vida.[48] Além disso, os pacientes podem ter de suportar roupas que não servem direito e aparência física anormal. Portanto, proporcionar suporte psicossocial contínuo ajuda a melhorar o bem-estar geral do paciente. Pode-se considerar grupos de suporte.
- » [Lymphoedema Support Network (UK)]
- » [National Lymphedema Network: patient support groups (US)]

···■ com filariose

mais

farmacoterapia

Opções primárias

» dietilcarbamazina: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» ivermectina: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

- » albendazol: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- » A dietilcarbamazina é o medicamento preferido para destruir as microfilárias associadas com a filariose linfática. Ele está disponível apenas a partir de indicações especiais dos fabricantes ou especialistas de empresas importadoras no Reino Unido (verificar disponibilidade nas orientações locais). Nos EUA, está disponível apenas nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).
- » [CDC: Division of Scientific Resources]
- » O albendazol e a ivermectina também se mostraram benéficos.[11]
- » Recomenda-se consulta com especialista em doenças infecciosas para manejo do esquema

 com morbidade significativa e/ou refratários a medidas conservadoras do medicamento, pois as recomendações de doses e os ciclos de tratamento variam.

cirurgia + malha de compressão estática pós-operatória

Opções primárias

» excisionais

adjunto

Opções secundárias

» fisiológicas

- » As técnicas excisionais removem tecidos doentes e são mais populares que os procedimentos fisiológicos devido a seus resultados superiores. A lipectomia assistida por sucção é considerada o tratamento cirúrgico de primeira linha para o linfedema dos membros.[1] [3] [33] [50] Alguns pacientes obtêm melhora no trânsito de coloides de enxofre radiomarcados através da vasculatura linfática após a cirurgia.[55] Outros procedimentos excisionais incluem o procedimento de Charles (que, por causa da alta taxa de morbidade, raramente é realizado) e a excisão subcutânea em etapas.
- » Os procedimentos fisiológicos podem restabelecer as conexões linfáticas pela criação de novos canais, anastomose linfáticavenosa ou transferência de vasos linfáticos para uma área afetada. Os exemplos incluem linfangioplastia, anastomose linfonodo-venosa, anastomose linfático-venosa, enxerto linfático, ou transposição de retalho pediculado, e transferência de tecido livre.[3] [23] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] Atualmente, os dois procedimentos fisiológicos mais comumente realizados são a anastomose linfático-venosa e a transferência de linfonodos vascularizados.[60] [61] [62] [63] [66]
- » Os procedimentos fisiológicos geralmente são considerados menos previsíveis que os procedimentos excisionais que removem os tecidos afetados.[59] A anastomose linfáticovenosa e a transferência de linfonodos provavelmente são mais eficazes no início da doença, antes de a deposição adiposa e a fibrose ocorrerem. No linfedema moderado ou grave, os procedimentos fisiológicos não removem o excesso de tecido fibroadiposo e, portanto, mesmo que o fluxo linfático seja restaurado, o volume do membro só pode ser melhorado marginalmente.
- » Os procedimentos excisionais não são curativos e exigem compressão por toda a vida

com malha de compressão estática para manter a redução de volume do membro.

Novidades

Benzopironas

Foi mostrado que a varfarina diminui o volume do membro em aproximadamente 14% em um ensaio, ao passo que outros estudos não mostraram eficácia.[44] O uso desse medicamento como adjuvante à terapia física combinada é controverso devido a sua hepatotoxicidade associada e seu benefício não claro. Portanto, é melhor evitá-lo até que haja mais evidências para dar suporte a seu uso.

Recomendações

Monitoramento

Uma vez que o diagnóstico de linfedema tenha sido estabelecido, os pacientes podem ser acompanhados em intervalos de 6 meses ou anualmente, dependendo da gravidade e da frequência da celulite. Medidas de circunferência com fita métrica ou volumetria por deslocamento de água são usadas para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento.[72] A volumetria por deslocamento de água é realizada colocando o membro afetado em um cilindro, com a água deslocada representando o volume do membro. As medições com fita métrica da circunferência do membro em intervalos de 5 a 10 cm de pontos de referência anatômica de rotina não são tão precisas. Além disso, a análise de bioimpedância, técnica usada para comparar a composição de compartimentos de fluidos dentro do corpo (realizada com uso da resistência à corrente elétrica), também pode ser usada para determinar alterações nos tecidos e nos fluidos em pacientes com linfedema.[34] [73]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser informados de que o linfedema é uma doença crônica e progressiva sem cura. Proporcionar suporte psicossocial contínuo ajuda a melhorar o bem-estar geral do paciente. Pode-se considerar grupos de suporte. A adesão terapêutica ajudará a minimizar a morbidade da doença. Todos os pacientes devem ser aconselhados a manter bom cuidado da pele e a evitar traumas. Eles devem ser instruídos a usar roupas de proteção, principalmente quando estiverem em ambientes externos, e a evitar caminhar descalços. Até mesmo cortes pequenos podem resultar em celulite, o que pode piorar o linfedema, pois qualquer vaso linfático funcional remanescente será mais danificado. Além disso, os pacientes devem ser aconselhados a sempre ter 2 conjuntos de malhas de compressão à disposição, um sendo usado enquanto o outro é lavado. Assim, uma malha é usada permanentemente e o tratamento só é interrompido brevemente durante o banho e, possivelmente, para ocasiões sociais formais.[74]

Os pacientes devem estar cientes de que o monitoramento da pressão arterial e a venopunção, quando necessários, podem ser realizados com segurança no membro afetado se outros locais não estiverem disponíveis.[75]

[Lymphoedema Support Network (UK)]

[National Lymphedema Network: patient support groups (US)]

Complicações

	Período de Probabilio execução	
morbidade psicossocial	longo prazo	alta

Ansiedade e depressão são comuns em pacientes com linfedema.[48] Os pacientes suportam roupas que não servem direito, aparência física anormal e comprometimento funcional. A frequência de infecção, dor, baixa qualidade da pele e função reduzida do membro predizem sua qualidade de vida.[48]

O linfedema não é comumente reconhecido em muitos ambientes de serviços de saúde e por isso os pacientes podem sentir-se abandonados. No entanto, a maior conscientização sobre linfedema pelo setor de saúde e pelos grupos de suporte melhorou o bem-estar psicossocial desses pacientes.

celulite	variável	média
----------	----------	-------

Complicações

Período de Probabilidad execução

Celulite frequentemente afeta os pacientes com linfedema; eles têm risco 71 vezes mais elevado de infecção na área afetada.[1] [3] Vinte e nove por cento dos pacientes terão ao menos 1 infecção anualmente; 1 em 4 irão requerer internamento em hospital.[3]

Os pacientes devem evitar até mesmo traumas leves na área afetada. Caso haja suspeita de celulite, antibióticos orais devem ser dados prontamente e deve existir um limiar baixo para internação em hospital e antibióticos intravenosos. Pacientes com ≥3 episódios de celulite por ano podem beneficiar-se da antibioticoterapia oral profilática crônica.[70]

A linfangite (inflamação do sistema linfático) e infecções cutâneas fúngicas também são uma preocupação. Medidas preventivas incluem boa higiene da pele e uso de roupas de proteção.

comprometimento funcional variável média

Um membro aumentado pode causar declínio funcional, inclusive amplitude de movimento diminuída e dificuldade de deambulação.[1] [48] A compressão pode reduzir o tamanho do membro e melhorar o seu uso.

linfangiossarcoma	variável	baixa
-------------------	----------	-------

Malignidade é uma complicação rara do linfedema que ocorre em 0.5% dos pacientes (sobrevida média de 19 meses).[3] O linfangiossarcoma após mastectomia radical (síndrome de Stewart-Treves) pode ocorrer várias décadas depois do início do linfedema.[71]

Prognóstico

O linfedema é uma doença crônica e progressiva. Não existe cura; a cirurgia é no máximo paliativa. Pacientes que aderem à compressão podem minimizar a taxa de progressão. Cuidado bem-sucedido requer abordagem colaborativa em longo prazo entre paciente e profissionais de saúde.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema

Publicado por: International Society of Lymphology Última publicação em:

2016

Diretrizes de tratamento

Internacional

The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema

Publicado por: International Society of Lymphology Última publicação em:

2016

América do Norte

Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema

Publicado por: Canadian Medical Association Última publicação em:

2001

Recursos online

- 1. Lymphoedema Support Network (UK) (external link)
- 2. National Lymphedema Network: patient support groups (US) (external link)
- 3. CDC: Division of Scientific Resources (external link)

Artigos principais

- Warren AG, Brorson H, Borud LJ, et al. Lymphedema: a comprehensive review. Ann Plast Surg. 2007 Oct;59(4):464-72. Resumo
- 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.
 Texto completo
- 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 Jan 24;11:15. Texto completo Resumo
- Nagase T, Gonda K, Inoue K, et al. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses.
 Int J Clin Oncol. 2005 Oct;10(5):304-10. Resumo

Referências

- 1. Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, et al. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. Plast Reconstr Surg. 2011 Jun;127(6):2419-31. Resumo
- 2. Maclellan RA, Greene AK. Lymphedema. Semin Pediatr Surg. 2014 Aug;23(4):191-7. Resumo
- 3. Slavin SA, Greene AK, Borud LJ. Lymphedema. In: Weinzweig J, ed. Plastic surgery secrets plus. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2009.
- 4. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, et al. Lymphedema: a comprehensive review. Ann Plast Surg. 2007 Oct;59(4):464-72. Resumo
- 5. Ramaiah KD, Ottesen EA. Progress and impact of 13 years of the global programme to eliminate lymphatic filariasis on reducing the burden of filarial disease. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Nov 20;8(11):e3319. Texto completo Resumo
- 6. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. Pediatrics. 1985 Aug;76(2):206-18. Resumo
- 7. Williams AF, Franks PJ, Moffatt CJ. Lymphoedema: estimating the size of the problem. Palliat Med. 2005 Jun;19(4):300-13. Resumo
- 8. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. Ann NY Acad Sci. 2008;1131:147-54. Resumo
- 9. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. J Clin Oncol. 2008 Nov 10;26(32):5213-9. Resumo

- 10. McDougal WS. Lymphedema of the external genitalia. J Urol. 2003 Sep;170(3):711-6. Resumo
- 11. Palumbo E. Filariasis: diagnosis, treatment and prevention. Acta Biomed. 2008 Aug;79(2):106-9. Resumo
- 12. Wynd S, Melrose WD, Durrheim DN, et al. Understanding the community impact of lymphatic filariasis: a review of the sociocultural literature. Bull World Health Organ. 2007 Jun;85(6):493-8. Texto completo Resumo
- 13. Warren AG, Slavin SA. Scar lymphedema: fact or fiction? Ann Plast Surg. 2007 Jul;59(1):41-5. Resumo
- 14. Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, et al. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. Am J Hum Genet. 2000 Aug;67(2):295-301. Texto completo Resumo
- 15. Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, et al. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. Am J Hum Genet. 2003 Jun;72(6):1470-8. Texto completo Resumo
- 16. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. Hum Mol Genet. 2001 May 15;10(11):1185-9. Texto completo Resumo
- 17. Boon LM, Ballieux F, Vikkula M. Pathogenesis of vascular anomalies. Clin Plast Surg. 2011 Jan;38(1):7-19. Texto completo Resumo
- 18. Alders M, Hogan BM, Gjini E, et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. Nat Genet. 2009 Dec;41(12):1272-4. Resumo
- 19. Ghalamkarpour A, Holnthoner W, Saharinen P, et al. Recessive primary congenital lymphoedema caused by a VEGFR3 mutation. J Med Genet. 2009 Jun;46(6):399-404. Resumo
- 20. Brice G, Child AH, Evans A, et al. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. J Med Genet. 2005 Feb;42(2):98-102. Texto completo Resumo
- 21. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, et al. Breast cancer-related chronic arm lymphedema is associated with excess adipose and muscle tissue. Lymphat Res Biol. 2009;7(1):3-10. Resumo
- 22. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, et al. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images. Lymphat Res Biol. 2006;4(4):199-210.

 Resumo
- 23. Slavin SA, Van den Abbeele A, Losken A, et al. Return of lymphatic function after flap transfer for acute lymphedema. Ann Surg. 1999 Mar;229(3):421-7. Texto completo Resumo
- 24. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, et al. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. Br J Surg. 1986 Jul;73(7):580-4. Resumo

- 25. Cemal Y, Pusic A, Mehrara BJ. Preventative measures for lymphedema: separating fact from fiction. J Am Coll Surg. 2011 Oct;213(4):543-51. Resumo
- 26. Greene AK, Grant FD, Slavin SA, et al. Obesity-induced lymphedema: clinical and lymphoscintigraphic features. Plast Reconstr Surg. 2015 Jun;135(6):1715-9. Resumo
- 27. Greene AK. Diagnosis and management of obesity-induced lymphedema. Plast Reconstr Surg. 2016 Jul;138(1):111e-8e. Resumo
- 28. Greene AK, Grant FD, Slavin SA. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2136-7. Texto completo Resumo
- 29. Greene AK, Grant FD, MacIellan RA. Obesity-induced lymphedema nonreversible following massive weight loss. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2015 Jul 8;3(6):e426. Texto completo Resumo
- 30. Maclellan RA, Zurakowski D, Grant FD, et al. Massive localized lymphedema: a case-control study. J Am Coll Surg. 2017 Feb;224(2):212-6. Resumo
- 31. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 May 3;98(9):599-609. Texto completo Resumo
- 32. Stemmer R. A clinical symptom for the early and differential diagnosis of lymphedema [in German]. Vasa. 1976;5(3):261-2. Resumo
- 33. Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. Plast Reconstr Surg. 1998 Sep;102(4):1058-67. Resumo
- 34. Warren AG, Janz BA, Slavin SA, et al. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. Ann Plast Surg. 2007 May;58(5):541-3. Resumo
- 35. Ward LC, Dylke E, Czerniec S, et al. Confirmation of the reference impedance ratios used for assessment of breast cancer-related lymphedema by bioelectrical impedance spectroscopy. Lymphat Res Biol. 2011 Mar;9(1):47-51. Resumo
- 36. Jain MS, Danoff JV, Paul SM. Correlation between bioelectrical spectroscopy and perometry in assessment of upper extremity swelling. Lymphology. 2010 Jun;43(2):85-94. Resumo
- 37. Hassanein AH, Maclellan RA, Grant FD, et al. Diagnostic accuracy of lymphoscintigraphy for lymphedema and analysis of false-negative tests. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017 Jul 12;5(7):e1396. Texto completo Resumo
- 38. Szuba S, Rockson SG. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. Vasc Med. 1998;3(2):145-56. Resumo
- 39. Maclellan RA, Zurakowski D, Voss S, et al. Correlation between lymphedema disease severity and lymphoscintigraphic findings: a clinical-radiologic study. J Am Coll Surg. 2017 Sep;225(3):366-70.

 Resumo

declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

- 40. Warren AG, Janz BA, Borud LJ, et al. Evaluation and management of the fat leg syndrome. Plast Reconstr Surg. 2007 Jan;119(1):9e-15e. Resumo
- 41. Rudkin GH, Miller TA. Lipedema: a clinical entity distinct from lymphedema. Plast Reconstr Surg. 1994 Nov;94(6):841-7. Resumo
- 42. 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. Texto completo
- 43. Viehoff PB, Heerkens YF, Van Ravensberg CD, et al. Development of consensus International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) core sets for lymphedema. Lymphology. 2015 Mar;48(1):38-50. Resumo
- 44. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. Ann Oncol. 2007 Apr;18(4):639-46. Texto completo Resumo
- 45. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. N Engl J Med. 2009 Aug 13;361(7):664-73. Texto completo Resumo
- 46. Singh B, Disipio T, Peake J, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise for those with cancer-related lymphedema. Arch Phys Med Rehabil. 2016 Feb;97(2):302-15.e13. Resumo
- 47. 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 Jan 24;11:15. Texto completo Resumo
- 48. Morgan PA, Franks PJ, Moffatt CJ. Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. Int Wound J. 2005 Mar;2(1):47-62. Resumo
- 49. 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 Feb;19(2):642-51. Resumo
- 50. Greene AK, Slavin SA, Borud L. Treatment of lower extremity lymphedema with suction-assisted lipectomy. Plast Reconstr Surg. 2006 Oct;118(5):118e-21e. Resumo
- 51. Greene AK, MacIellan RA. Operative treatment of lymphedema using suction-assisted lipectomy. Ann Plast Surg. 2016 Sep;77(3):337-40. Resumo
- 52. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, et al. Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. Lymphology. 2008 Jun;41(2):52-63. Resumo
- 53. Brorson H. Liposuction in arm lymphedema treatment. Scand J Surg. 2003;92(4):287-95. Resumo
- 54. Brorson H, Svensson H. Skin blood flow of the lymphedematous arm before and after liposuction. Lymphology. 1997 Dec;30(4):165-72. Resumo

- 55. Greene AK, Voss SD, Maclellan RA. Liposuction for swelling in patients with lymphedema. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1788-9. Texto completo Resumo
- 56. Miller TA, Wyatt LE, Rudkin GH. Staged skin and subcutaneous excision for lymphedema: a favorable report of long-term results. Plast Reconstr Surg. 1998 Oct;102(5):1486-98. Resumo
- 57. Slavin SA, Upton J, Kaplan WD, et al. An investigation of lymphatic function following free-tissue transfer. Plast Reconstr Surg. 1997 Mar;99(3):730-41. Resumo
- 58. Baumeister RG, Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: what is proved? Plast Reconstr Surg. 1990 Jan;85(1):64-74. Resumo
- O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, et al. Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. Plast Reconstr Surg. 1990 Apr;85(4):562-72. Resumo
- 60. Becker C, Assouad J, Riquet M, et al. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. Ann Surg. 2006 Mar;243(3):313-5. Resumo
- 61. Campisi C, Eretta C, Pertile D, et al. Microsurgery for treatment of peripheral lymphedema: long-term outcome and future perspectives. Microsurgery. 2007;27(4):333-8. Resumo
- 62. Chang DW. Lymphaticovenular bypass for lymphedema management in breast cancer patients: a prospective study. Plast Reconstr Surg. 2010 Sep;126(3):752-8. Resumo
- 63. Lin CH, Ali R, Chen SC, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. Plast Reconstr Surg. 2009 Apr;123(4):1265-75. Resumo
- 64. Nagase T, Gonda K, Inoue K, et al. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. Int J Clin Oncol. 2005 Oct;10(5):304-10. Resumo
- 65. Parrett BM, Sepic J, Pribaz JJ. The contralateral rectus abdominis musculocutaneous flap for treatment of lower extremity lymphedema. Ann Plast Surg. 2009 Jan;62(1):75-9. Resumo
- 66. Tourani SS, Taylor GI, Ashton MW. Vascularized lymph node transfer: a review of the current evidence. Plast Reconstr Surg. 2016 Mar;137(3):985-93. Resumo
- 67. Sulo E, Hartiala P, Viitanen T, et al. Risk of donor-site lymphatic vessel dysfunction after microvascular lymph node transfer. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2015 Apr;68(4):551-8. Resumo
- 68. Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, et al. Complications of autologous lymph-node transplantation for limb lymphoedema. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 May;45(5):516-20. Texto completo Resumo
- 69. Tiwari A, Cheng KS, Button M, et al. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. Arch Surg. 2003 Feb;138(2):152-61. Texto completo Resumo
- 70. British Lymphology Society. Consensus document on the management of cellulitis in lymphoedema. Dec 2016 [internet publication]. Texto completo

- 71. Aygit AC, Yildirim AM, Dervisoglu S. Lymphangiosarcoma in chronic lymphoedema. Stewart-Treves syndrome. J Hand Surg Br. 1999 Feb;24(1):135-7. Resumo
- 72. Sagen A, Karesen R, Skaane P, et al. Validity for the simplified water displacement instrument to measure arm lymphedema as a result of breast cancer surgery. Arch Phys Med Rehabil. 2009 May;90(5):803-9. Resumo
- 73. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). L-Dex U400 for lymphoedema after breast cancer treatment: medtech innovation briefing 111. Jul 2017 [internet publication]. Texto completo
- 74. Brorson H, Ohlin K, Svensson B. The facts about liposuction as a treatment for lymphoedema. J Lymphoedema. 2008;3(1):38-47. Texto completo
- 75. Greene AK, Borud L, Slavin SA. Blood pressure monitoring and venipuncture in the lymphedematous extremity. Plast Reconstr Surg. 2005 Dec;116(7):2058-9. Resumo

Imagens



Figura 1: Linfedema primário do membro inferior direito

Do acervo de Dr. Arin K. Greene

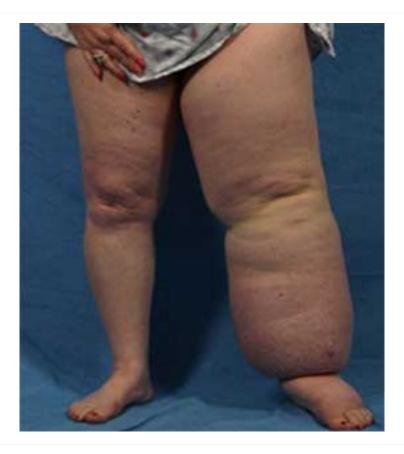


Figura 2: Linfedema secundário: linfedema do membro inferior esquerdo após radioterapia e linfadenectomia para linfoma de Hodgkin

Do acervo de Dr. Arin K. Greene



Figura 3: Linfocintilografia mostrando refluxo dérmico e captação ausente de coloide radiomarcado em linfonodos do membro inferior esquerdo consistentes com linfedema

Do acervo de Dr. Arin K. Greene

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp



Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os termos e condições do website.

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105 support@bmj.com

BMJ BMA House Tavistock Square London WC1H 9JR UK



Colaboradores:

// Autores:

Reid A. Maclellan, MD, MMSc

Department of Plastic and Reconstructive Surgery Instructor of Surgery, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA DIVULGAÇÕES: RAM is an author of a number of references cited in this monograph.

Arin K. Greene, MD, MMSc

Department of Plastic and Reconstructive Surgery

Children's Hospital Boston, Co-director, Lymphedema Clinic, Associate Professor, Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: AKG is an author of a number of references cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Reid A. Maclellan and Dr Arin K. Greene would like to gratefully acknowledge Dr Sumner A. Slavin and Dr Carolyn C. Schook, previous contributors to this monograph. SAS and CCS are authors of a number of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Hakan Brorson, MD, PhD

Senior Consultant Plastic Surgeon

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Lund University, Malmoe University Hospital, Malmoe, Sweden

DIVULGAÇÕES: HB is an author of a number of references cited in this monograph.

Neil R. Feins, MD

Professor

Harvard Medical School, Senior Surgeon, Children's Hospital Boston, Boston, MA DIVULGAÇÕES: NRF declares that he has no competing interests.