

MINISTÉRIO DA SAÚDE



COORDENAÇÃO DE ENSINO

RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA/ FISIOTERAPIA

Alberto Ferreira Bona

**Incidência, prevalência e fatores associados ao linfedema após tratamento
para câncer do colo do útero: revisão sistemática**

Rio de Janeiro

2019

Alberto Ferreira Bona

**Incidência, prevalência e fatores associados ao linfedema após tratamento
para câncer do colo do útero: revisão sistemática**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, como requisito parcial para a conclusão do(a) Residência Multiprofissional em Oncologia/ Fisioterapia

Orientadora: Anke Bergmann

Rio de Janeiro

2019

B697 BONA, Alberto Ferreira.

Incidência, prevalência e fatores associados ao linfedema após tratamento para câncer do colo do útero: revisão sistemática / Alberto Ferreira Bona. – Rio de Janeiro : INCA 2019.

46f.

Orientador: Anke Bergmann.

Monografia (Residência Multiprofissional em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

1. Linfedema. 2. Neoplasias do colo de útero. 3. Linfedema - epidemiologia. I. Bergmann, Anke. II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 916.994660682

Bibliotecário Responsável: Robson Dias Martins CRB-7: 5284

Alberto Ferreira Bona

**Incidência, prevalência e fatores associados ao linfedema após tratamento
para câncer do colo do útero: revisão sistemática**

Avaliado e Aprovado por:

Anke Bergmann

Ass. _____

Marianna Brito de Araujo Lou

Ass. _____

Kamila Rodrigues Ferreira

Ass. _____

Data: ____ / ____ / ____

Rio de Janeiro

2019

Aos meus pais pelo apoio nessa jornada. À minha família pelo companheirismo. À minha orientadora pelo incentivo constante. Aos meus amigos pela convivência e carinho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Josias e Ligia por sempre terem me apoiado a seguir com meu desejo de crescer como profissional e principalmente como pessoa.

Aos meus irmãos, Hilson, Aurora, Socorro, Rebeca, Ferreira, Raquel e Lucas por sempre estarem dispostos a me ajudar e pelo companheirismo ao longo de todos esses anos.

Aos meus familiares em geral, que de alguma forma contribuíram para realização deste sonho.

Aos meus avós e tios in memoriam, em destaque ao meu avô Zé Sobrinho e minha avó Aurora, por terem me doado tanto amor e carinho.

Aos amigos que fiz no programa de residência, em especial, Raphaela Lucena, Mariana Assunção, Maria Carolina Peçanha, Juliana Miguel, Amanda Pereira, por terem me acolhido tão bem.

À Dra. Marianna Lou, Dra. Ana leão, Dra. Raquel Boechat, Dra. Kamila Rodrigues, Dra. Alessandra Giglio, Dra. Patrícia Curcio, Dra. Eliane Oilveira, Dra. Márcia Targino, Dra. Carolina Gonzalez, Dra. Erica Fabro, Dra. Rejane Costa, Dr. Everton Cavalcante, Dra. Rachel Cunha, Dra. Monica Quintão, Dra. Rachel Marini, por terem me proporcionado o caminho certo para a aprendizagem no instituto.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Mulheres com câncer do colo do útero convivem com importantes complicações oriundas do tratamento, dentre elas, o linfedema em membros inferiores. Não é de nosso conhecimento estudo de revisão sistemática sobre incidência e fatores associados ao linfedema pós tratamento do câncer do colo do útero, o que dificulta as estratégias de prevenção. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão sistemática da literatura de estudos de incidência e prevalência do linfedema, e fatores associados a esse desfecho, após tratamento para o câncer do colo do útero. **METODOLOGIA:** Foi realizada revisão sistemática da literatura, segundo as orientações do PRISMA. Os estudos elegíveis foram identificados por meio das bases de dados: Medline (via PubMed), LILACS, Scopus e Web of Science. Para a busca, utilizou-se descritores, palavras-chaves e sinônimos para: câncer do colo do útero, linfedema e os desfechos de interesse (incidência, prevalência, frequência, ocorrência, morbidade, fatores de risco e prognóstico). Foram incluídos estudos transversais, de coorte retrospectiva ou prospectiva, ou de caso-controle, publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol, com dados de frequência ou fatores de risco para o linfedema pós câncer do colo do útero. Os dados foram extraídos e apresentados em tabelas. **RESULTADOS:** Quinze estudos foram incluídos na revisão. A incidência de linfedema variou de 0 a 69%. A discrepância pode ser atribuída a subnotificação, abordagem de tratamentos diferentes, inclusão de terapia adjuvante, momento e método de avaliação do linfedema e comorbidades. Os fatores de risco para linfedema incluíram radioterapia adjuvante, retirada de linfonodos ilíacos circunflexos, fechamento de retroperitônio, procedimento cirúrgico aberto, celulite, linfocisto pós-cirurgia, IMC ≥ 25 kg/m², realização de linfadenectomia pélvica e para-aórtica. **CONCLUSÃO:** A frequência de linfedema após o tratamento para câncer do colo do útero é extremamente variável. Os diferentes delineamentos e metodologia empregados pelos autores tornam difícil à comparação entre eles. Não existe um consenso sobre o melhor método empregado no diagnóstico do linfedema e os fatores de risco estão principalmente associados ao tratamento oncológico e a obesidade.

Palavras-chave: linfedema, neoplasias do colo do útero, incidência e fatores de risco.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Women with uterine cervical neoplasms coexist with important complications from the treatment, including lymphedema in the lower limbs. We don't know about a systematic review of the incidence and factors associated with lymphedema after treatment of the uterine cervical neoplasms, which hampers prevention strategies. **MAIN PURPOSE:** Realize a systematic review of the literature of studies of incidence and prevalence of lymphedema, and factors associated with this outcome, after treatment for uterine cervical neoplasms **METHOD:** A systematic review of the literature was performed according to the PRISMA guidelines. Eligible studies were identified using: Medline (via PubMed), LILACS, Scopus and Web of Science. For the search, we used descriptors, keywords and synonyms for: uterine cervical neoplasms, lymphedema and outcomes of interest (incidence, prevalence, frequency, occurrence, morbidity, risk factors and prognosis). We included cross-sectional, retrospective or prospective, or case-control studies published in the English, Portuguese or Spanish languages, with incidence, or risk factors for lymphedema after cervical cancer. Data were extracted and presented in tables. **RESULTS:** Fifteen studies were included in the review. The incidence of lymphedema ranged from 0 to 69%. The discrepancy may be attributed to underreporting, approach to different treatments, inclusion of adjuvant therapy, timing and method of lymphedema evaluation, and comorbidities. The risk factors reported included adjuvant radiotherapy, removal of circumflex iliac lymph nodes, retroperitoneal closure, open surgical procedure, cellulitis, lymphocyst formation, BMI ≥ 25 kg / m², pelvic and para-aortic lymphadenectomy. **CONCLUSION:** The frequency of lymphedema following treatment for uterine cervical neoplasms is extremely variable. The different designs and methodology employed by the authors make it difficult to compare them. There is no consensus on the best method used in the diagnosis of lymphedema and the risk factors are mainly associated with cancer treatment and obesity.

Keywords: Lymphedema, uterine cervical neoplasms, incidence and risk factors.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	8
2 – OBJETIVOS	12
2.1 - Objetivo Geral	12
2.2 – Objetivos específicos	12
3 - JUSTIFICATIVA	13
4- METODOLOGIA	15
4.1 – Delineamento de estudo	15
4.2 – Identificação dos estudos.....	15
4.3 – Critérios de Elegibilidade	16
4.4 – Extração dos Dados.....	16
4.5 – Análise e Interpretação dos Dados	16
5- RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
6 - CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	44

1 - INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) possui alta incidência, prevalência e é causa relevante de morbidade e óbitos no mundo e no Brasil. Segundo a Agência Internacional para Pesquisa do Câncer – IARC, para o ano de 2018, será o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres. Excetuando o câncer de pele não melanoma, esses tumores são responsáveis por cerca de 6,6% de todas as neoplasias malignas nas mulheres, somando cerca de 570 mil casos novos, no mundo, com 311 mil mortes, representando 7,5% de todas as mortes por câncer do sexo feminino (BRAY *et al.*, 2018).

Em países com o IDH mais baixo o CCU ocupa o segundo lugar em incidência e mortalidade, atrás apenas do câncer de mama. É o câncer mais comumente diagnosticado em 28 países e a principal causa de morte por câncer em 42 países, a grande maioria na África Subsaariana e Sudeste Asiático. Em termos relativos, as taxas são 7 a 10 vezes mais baixas na América do Norte, Austrália / Nova Zelândia e Ásia Ocidental (BRAY *et al.*, 2018).

Para o Brasil, estimam-se 16.370 casos novos de CCU para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, é o primeiro mais incidente na Região Norte, ocupa a segunda posição nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste, enquanto, nas Regiões Sul e Sudeste, ocupa a quarta posição (INCA, 2018).

Geograficamente, é mais frequente em áreas com menores níveis de desenvolvimento humano, devido à dificuldades no acesso ao exame de rastreamento (que permite a detecção e remoção de lesões pré-cancerosas) e na maior prevalência da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). O diagnóstico tende a ser mais tardio, interferindo diretamente nas condutas terapêuticas (CATARINO *et al.*, 2015).

O principal método utilizado para rastreamento do câncer do colo do útero é o teste de Papanicolaou (exame citopatológico do colo do útero). Com a cobertura de no mínimo 80% da população-alvo e a garantia do diagnóstico e tratamentos adequados, é possível reduzir, em média, de 60 a 90% da incidência de câncer cervical invasivo. Após a implementação do rastreamento citológico, cobertura, tratamento e seguimento das mulheres, alguns países desenvolvidos reduziram em

80% a incidência do câncer do colo do útero (SANKARANARAYANAN; BUDUKH; RAJKUMA, 2001; MARTH *et al.*, 2017).

O tratamento para o CCU em estágios iniciais dá-se por meio de cirurgia para a remoção completa do tumor, podendo ser associada ou não a ressecção linfonodal (a presença de metástase linfonodal é importante fator prognóstico). A quimioterapia (QT) e a radioterapia (RXT), concomitantes ou não, podem ser realizadas de forma adjuvante, em casos em que possa haver possibilidade de doença residual, ou, podem ser tratamentos de 1° escolha, em cânceres com estadiamentos mais avançados, onde não há possibilidade e/ou benefício na sobrevida global da ressecção tumoral (SANTOS *et al.*, 2017).

O tipo de tratamento dependerá do estadiamento da doença, tamanho do tumor e fatores pessoais, como idade e desejo de preservação da fertilidade. Nos estádios iniciais, tratamentos cirúrgicos conservadores, como a conização ou traquelectomia radical com linfadenectomia por via laparoscópica, podem ser considerados. Para lesões invasivas com menos de 2 cm, devem ser consideradas cirurgias mais conservadoras, evitando-se complicações e morbidades provocadas por cirurgias mais radicais. Para os estádios localmente avançados (IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IVA e IVB), as evidências científicas orientam a quimiorradioterapia concomitante (MARTH *et al.*, 2017; NCCN, 2018).

A sobrevida global em 5 anos após o diagnóstico depende de diversos fatores. Um fator de extrema importância é o estadiamento inicial da doença. Nos Estados Unidos a taxa de sobrevida em 5 anos para o câncer do colo do útero, levando em consideração todos os estágios, é de 67%. Quando a invasão é local, ou seja, confinado inteiramente ao órgão de origem, a taxa chega a 92%, mas cai para 57% e 17% para mulheres diagnosticadas em estágios com invasão regional e a distância, respectivamente (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Um considerável número de mulheres vai conviver com importantes efeitos adversos oriundos do tratamento. O linfedema em membros inferiores é uma das complicações tardias mais incapacitantes do tratamento cirúrgico e radioterápico para o câncer do colo do útero. A ressecção dos linfonodos e a RXT são integrantes do tratamento e estão associados ao desenvolvimento dessa sequela (BEESLEY *et al.*, 2007; HYGSTROM *et al.*, 2013).

O linfedema em membros inferiores é uma condição caracterizada como inchaço, podendo estar associada a sensação de peso, alterações de sensibilidade, dor, comprometimento da função das extremidades, além de várias questões psicológicas, sociais e financeiras. É definido como uma disfunção do sistema linfático, com acúmulo de líquido intersticial, altamente proteico, resultando em aumento do volume da extremidade inferior (DEURA *et al.*, 2015; HAREYAMA *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2015; MENDIVIL *et al.*, 2016).

O linfedema pode ocorrer em diferentes momentos após o tratamento, mas desenvolve-se majoritariamente nos primeiros 12 meses pós-tratamento para câncer do colo do útero, e uma vez desenvolvido, torna-se crônico. A experiência do linfedema na perspectiva das mulheres, tem sido investigada em alguns estudos qualitativos que indicam que o seu desenvolvimento repercute na percepção de não recuperação do tratamento do câncer, afeta negativamente a imagem corporal e autoestima, pode agravar a depressão e em alguns casos, pode provocar forte ansiedade sobre o desenvolvimento de grandes proporções corporais (KIM *et al.*, 2012; HAYES, 2017).

O diagnóstico do linfedema pode ser estabelecido por meio de métodos de avaliação subjetiva e objetiva. História clínica, questionários e exame físico são comumente utilizados. Os exames complementares são necessários para esclarecer condições associadas ao aparecimento dos sinais e sintomas, como obesidade mórbida, insuficiência venosa, trombose venosa profunda, trauma oculto e infecções de repetição (TIWARA *et al.*, 2013; BIGLIA *et al.*, 2017).

A verdadeira incidência de linfedema em membros inferiores após o tratamento do câncer do colo do útero é desconhecido. As diversas abordagens de tratamento que são indicadas e realizadas, conforme o estadiamento inicial da doença, somados à administração de tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes, podem ter importância significativa no surgimento do linfedema e serem determinantes na variação da ocorrência dessa sequela (BEESLEY *et al.*, 2007; BIGLIA *et al.*, 2017). Não é de nosso conhecimento estudo de revisão sistemática sobre incidência e fatores associados ao LMI, o que dificulta as estratégias de prevenção.

Portanto, foi realizado uma revisão sistemática da literatura para fornecer a estimativas de incidência, prevalência e fatores associados ao linfedema, após tratamento do câncer do colo do útero.

2 – OBJETIVOS

2.1 - Objetivo Geral

Realizar uma revisão sistemática da literatura de estudos de incidência e prevalência do linfedema, e fatores associados a esse desfecho, após tratamento para o câncer do colo do útero.

2.2 – Objetivos específicos

Descrever a população e a metodologia utilizada dos estudos selecionados;

Discutir a frequência de linfedema de acordo com o método diagnóstico do linfedema utilizado;

Identificar os fatores associados ao linfedema, conforme o método diagnóstico do linfedema;

3 - JUSTIFICATIVA

O câncer do colo do útero é uma das neoplasias malignas mais incidentes na população feminina. Quando diagnosticado em estadiamento avançado, necessita de tratamentos mais radicais, aumentando o risco de complicações.

O avanço nas estratégias para a detecção precoce (diagnóstico precoce e rastreamento) e das condutas terapêuticas tem resultado em maior sobrevida das mulheres com CCU, conseqüentemente, possibilitando maior tempo para o aparecimento de complicações crônicas, que irão acompanhar essas mulheres ao longo da vida. As abordagens integrantes ao tratamento serão determinantes ao desenvolvimento dessas sequelas, dentre elas, o linfedema.

As morbidades tardias associadas ao tratamento do câncer nessa região, juntamente com os sinais e sintomas oriundos do linfedema em membros inferiores, interferem consideravelmente na qualidade de vida (QV) dessas mulheres. Suas atividades sexuais, domésticas, profissionais e de lazer são afetadas pelas limitações físicas e psicológicas decorrentes dessa condição.

São relatados sintomas como dor, depressão, ansiedade diminuição da prática de atividade física e exercício físico, interferência nas questões financeiras, devido aos custos adicionais da reabilitação, e em alguns casos, incapacidade de continuar o emprego. O tratamento para o Linfedema representa um alto custo para o sistema de atenção à saúde e para a seguridade social, uma vez que é uma doença crônica e de caráter evolutivo, devendo ser manejada de forma adequada.

Os estudos que caracterizaram e descreveram fatores associados ao linfedema após o câncer do colo do útero, demonstram que essa condição pode ser prevenida ou minimizada, por meio de uma intervenção precoce e resolutiva. Logo, é necessário ter um conhecimento amplo sobre os fatores associados ao aparecimento do linfedema em membros inferiores, após o tratamento, para que sejam analisadas e descritas formas de prevenção, detecção precoce e manejo.

Para identificar e analisar na literatura, aspectos importantes como incidência, prevalência, fatores associados e métodos diagnósticos do linfedema, uma revisão sistemática, consegue fazer melhor detalhamento e comparar e descrever de

forma crítica, os estudos selecionados. Não é de nosso conhecimento estudo de revisão sistemática sobre o tema.

4- METODOLOGIA

4.1 – Delineamento de estudo

Foi realizado um estudo de revisão sistemática da literatura, seguindo as orientações do PRISMA. A recomendação PRISMA consiste em um checklist com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas com objetivo de aperfeiçoar os relatórios de revisões sistemáticas, de forma que os autores possam garantir informação transparente e completa.

4.2 – Identificação dos estudos

No período de junho e julho de 2018 foram identificados artigos indexados nas seguintes bases de dados: Medline (via PubMed), LILACS, Scopus e Web of Science.

Os descritores, palavras-chaves e seus sinônimos utilizados para câncer do colo do útero foram (“uterine cervical neoplasms” ou “uterine cervical cancer” ou “cancer of cervix” ou “cancer of the uterine cervix” ou “cervical cancer” ou “cervical neoplasms” ou “cervix cancer” ou “cervix neoplasms” ou “cancer cervix” ou “cancer uterine cervical”), linfedema (“lymphedema” ou “edema”) e para os desfechos de interesse (incidence ou prevalence ou frequency ou morbidity ou occurrence ou risk factors ou prognosis).

As buscas foram realizadas por dois revisores de forma independente e, posteriormente, comparadas. Os artigos foram selecionados primeiramente pelo tema, por meio da leitura do título e resumo. Em seguida, foi feita a leitura integral dos artigos, permanecendo aqueles que atendiam a todos os critérios de elegibilidade renunciados. Quando o artigo completo não estava disponível, os autores foram contatados. Qualquer divergência foi discutida até que se alcançasse um consenso, contando com a participação de um terceiro avaliador.

4.3 – Critérios de Elegibilidade

Para ser incluído nesta revisão sistemática, o estudo deveria: ser transversal, de coorte retrospectiva ou prospectiva, ou de caso-controle; ser publicado nos idiomas inglês, português ou espanhol e no período entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2017; ter dados de frequência, ou fatores de risco para o linfedema pós câncer do colo do útero. Foram excluídos os que efetuaram a avaliação da presença de linfedema em período inferior a seis meses após a cirurgia, aqueles que os dados de frequência não foram apresentados de forma estratificada por topografia tumoral e os realizados em animais.

4.4 – Extração dos Dados

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada de forma independente pelo autor. Os artigos selecionados foram analisados com base em um roteiro que considerou autor, ano e local da realização, tipo de estudo, número de participantes, tempo de seguimento, método de diagnóstico do linfedema, definição de linfedema, média de idade, tipo histopatológico mais frequente, prevalência do estadiamento clínico, tratamento utilizado, prevalência e/ou incidência do linfedema, variáveis estudadas e observações importantes a serem consideradas (Quadros 1, 2 e 3).

4.5 – Análise e Interpretação dos Dados

O perfil dos estudos e suas características foram apresentados em tabelas, de maneira a permitir a comparação dos parâmetros e pressupostos selecionados. Para esta comparação, os estudos foram agrupados conforme os desfechos e os comparadores utilizados.

5- RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados eletrônicas identificou 614 citações potencialmente relevantes: Medline (n=138), Lilacs (n=12), Scopus (n=359), Web of Science (n=105). Após a análise, foram removidas 162 referências duplicadas e 294 estudos que não contemplaram o período delimitado do ano de publicação, sendo elegíveis 158 referências.

Após a leitura dos títulos e resumos, 92 estudos não preencheram os critérios de elegibilidade e foram excluídos. Os dois revisores analisaram os 66 artigos elegíveis para a revisão. Destes, 9 artigos necessitaram da análise de um terceiro avaliador, para alcançar um consenso. Foram excluídos 51 estudos após leitura completa dos artigos, pelos seguintes motivos: estudos não observacionais (n= 3); série de casos (n=1); não apresentaram a incidência por topografia (n= 7); não possuíam dados de ocorrência do Linfedema (n=3). Além disso, 32 artigos foram excluídos por avaliarem a presença de linfedema em período inferior a seis meses após o tratamento do câncer do colo do útero (n=14), ou, por não afirmarem o período da avaliação do linfedema (n=18). O edema identificado nos primeiros meses, representam condições agudas, e normalmente são de caráter transitório, podendo interferir na análise da real ocorrência do linfedema de caráter crônico e progressivo. Portanto, 15 artigos foram incluídos na revisão (FIGURA-1).

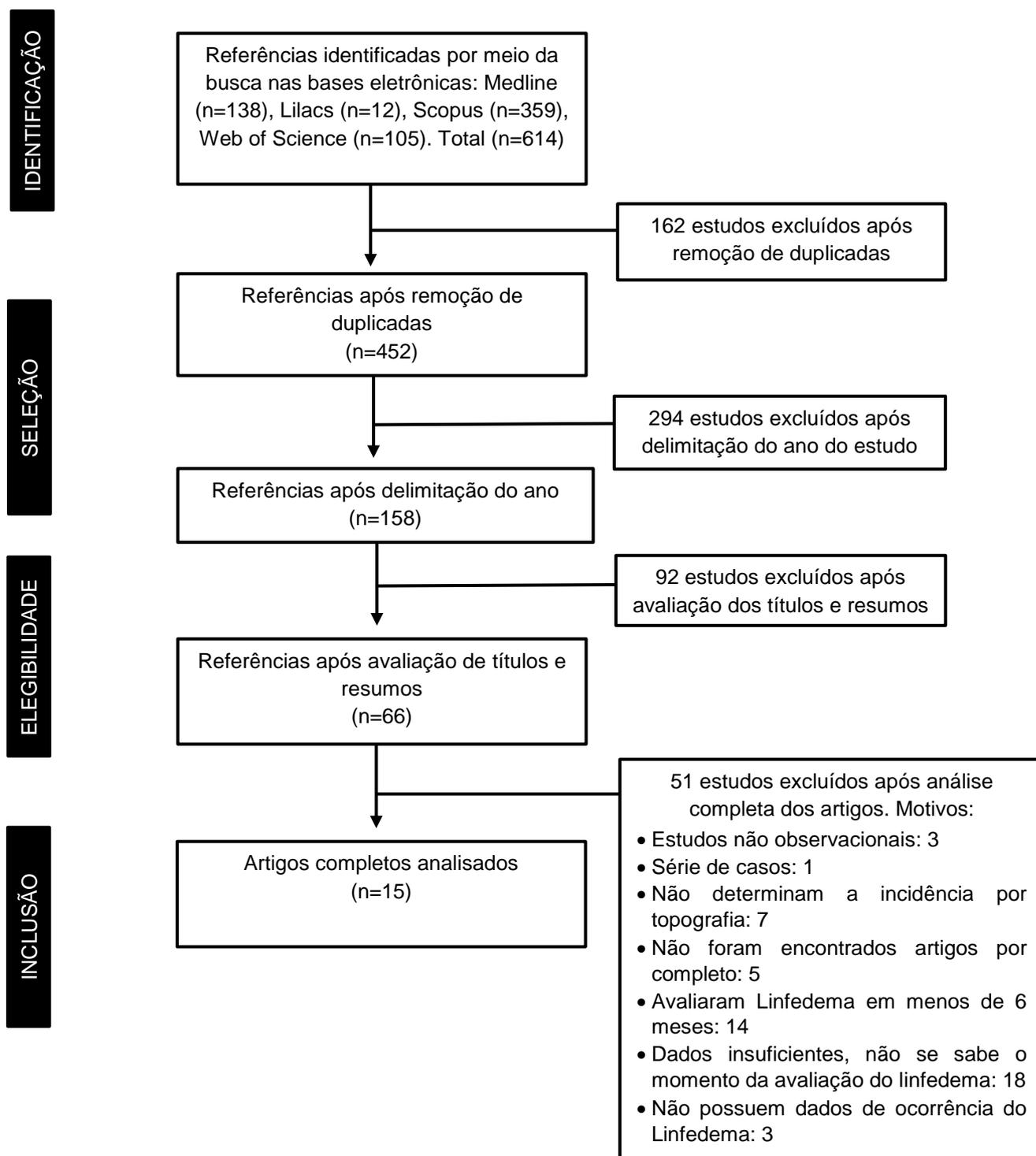


Figura 1 – Fluxograma para a seleção dos artigos

Quanto aos locais dos estudos, a maioria foi realizado na Ásia e Europa (80%) e eram coortes retrospectivas (aproximadamente 75%). O tempo de seguimento das pacientes, variou 6 a 96 meses (Quadro 1).

De acordo com o método diagnóstico, oito estudos (Quadros 1, 2 e 3) utilizaram metodologia objetiva para identificação do linfedema. Diferentes critérios para avaliação e classificação do linfedema foram usados, e o período médio de seguimento após a cirurgia variou de 6 a 72 meses. A frequência de linfedema variou de 3,3% a 58,3%. A discrepância significativa pode ser atribuída a subnotificação, abordagens de tratamentos diferentes, inclusão de terapia adjuvante, momento e método de avaliação e comorbidades.

Hareyama *et al.* (2015) e Kuroda *et al.* (2017) diagnosticaram e caracterizaram o linfedema, de acordo com os critérios estabelecidos pela International Society of Lymphology (ISL), graduando de acordo com o sistema de estadiamento (foram considerados os estágios I, II e III). Enquanto Yamazaki *et al.* (2015) e Nakamura *et al.* (2016), consideraram apenas os linfedemas de estágio II e III, no intuito de excluir qualquer avaliação subjetiva.

A ISL classifica o linfedema em uma escala de três estágios, ordem crescente conforme o nível do comprometimento, reconhecendo o Estágio 0 a uma condição latente ou subclínica onde o inchaço ainda não é evidente, apesar do transporte linfático estar comprometido, com alterações sutis no fluido/composição tecidual e alterações nos sintomas subjetivos. O estágio I representa um acúmulo de fluido, com alta concentração de proteína, que diminui com a elevação do membro. Sinal de cacifo e aumento da concentração de vários tipos de células proliferativas, podem estar presentes. No Estágio II, a elevação do membro raramente reduz o inchaço e o aumento do volume do membro é manifestado. Posteriormente, há um excesso de gordura subcutânea e fibrose. O estágio III engloba elefantíase linfostática, onde o sinal de cacifo pode estar ausente e há presença de alterações tróficas e espessura da pele, com deposição de gordura, fibrose, e supercrescimento de verruciformes. É importante frisar que um membro pode exibir mais de um estágio, o que pode refletir alterações em diferentes territórios linfáticos (ISL, 2016).

Hareyama *et al.* (2015) avaliaram a incidência de linfedema de 358 mulheres submetidas a linfadenectomia pélvica (LFND P) e para-aórtica (PA) para

malignidades ginecológicas e investigaram os fatores que influenciaram nessa morbidade. 28% da amostra era composta por mulheres com câncer do colo do útero. O tempo médio para a ocorrência de linfedema foi de 18 meses e as pacientes foram seguidas até 96 meses após a cirurgia. 21% desenvolveram linfedema e houve associação significativa entre remoção dos linfonodos ilíacos circunflexos, fechamento do retroperitônio e celulite, com o aumento da incidência de linfedema ($P < 0,0001$), porém as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas nos tumores do colo do útero.

Kuroda *et al.* (2017) identificaram os fatores de risco para o linfedema, por meio de análise retrospectiva de mulheres que haviam realizado linfadenectomia para cânceres ginecológicos. 29,5% da amostra era composta por mulheres com câncer do colo do útero. Dessas, 28,2% haviam realizado LFND P e 71,8% haviam realizado LFND P + PA. O tempo médio para o aparecimento do linfedema foi de 1 ano. A incidência de linfedema foi de 33,3%. $IMC \geq 25 \text{ kg / m}^2$, LNFD P + PA, formação de linfocisto pós cirurgia e radioterapia adjuvante foram fatores preditivos independentes para o desenvolvimento do linfedema, porém as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas nos tumores do colo do útero.

Yamazaki *et al.* (2015) investigaram a relação entre a remoção de linfonodos ilíacos circunflexos e o desenvolvimento de linfedema. 398 mulheres com CCU foram seguidas por uma média de 78 meses após o tratamento cirúrgico. O período do estudo foi dividido em duas fases. A primeira fase de 1993-2007, majoritariamente (94%) realizaram a LNFD P com retirada dos linfonodos ilíacos circunflexos. A segunda fase de 2008 a 2013, a linfadenectomia padrão incluiu minoritariamente (20,66%) a LFND P com retirada dos linfonodos ilíacos circunflexos. A taxa de linfedema foi significativamente maior com a remoção dos linfonodos ilíacos circunflexos distais (primeira fase - 32,2% e segunda fase - 8%, $p < 0,0001$). O período de acompanhamento foi significativamente menor na segunda fase (média, 43,6 meses versus 112,2 meses, $p < 0,0001$), sugerindo que o linfedema poderia ser mais frequente na segunda fase. A radioterapia adjuvante foi considerada um fator de risco ($p = 0,00213$).

Nakamura *et al.* (2016) analisaram o efeito da radioterapia adjuvante e avaliaram as complicações após histerectomia radical (HR) em pacientes com câncer de colo do útero, FIGO estágio IB1. 75 mulheres foram seguidas por uma média de 82,6 meses após o tratamento. A taxa de linfedema 6 meses após a cirurgia foi de 17,4% para as mulheres que haviam realizado HTA III + LFND P sem terapia adjuvante, 58,3% para mulheres com adjuvância de quimiorradiação. Nenhuma mulher que realizou HTA III + LFND P, com QT adjuvante, desenvolveu linfedema. A radioterapia foi considerada um fator de risco significativo para a incidência e maior gravidade do linfedema ($P < 0,001$). A amostra de pacientes que haviam realizado a QT como adjuvância, foi apenas de cinco mulheres, limitando talvez o aparecimento da morbidade.

Os estudos que classificaram o linfedema de acordo com a ISL, encontraram como fatores de risco para o desenvolvimento dessa morbidade, após o tratamento do CCU, RXT adjuvante e retirada dos linfonodos ilíacos circunflexos. Outros fatores de risco como fechamento de retroperitônio, celulite, linfocistos, ≥ 25 kg / m² e LFND P + PA, foram achados, porém as variáveis foram estudadas em todos os cânceres ginecológicos investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas nos tumores do colo do útero.

Hoogendam *et al.* (2014) e Mendivil *et al.* (2016) avaliaram a gravidade do linfedema de acordo com o Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Nakamura *et al.* (2017) classificou de acordo com os estágios identificados pela National Lymphedema Network - USA, considerando apenas os de estágio II ou III. Achouri *et al.* (2013) não classificaram o linfedema, apenas identificou por meio dos achados clínicos de inchaço de um membro inferior acompanhado de dor, peso, eritema ou fadigabilidade.

Hoogendam *et al.* (2014) investigaram os resultados oncológicos e as complicações após a cirurgia radical por laparoscopia assistida por robô em câncer do colo do útero em estágio inicial. 100 mulheres foram seguidas por uma média de 29,5 meses após a cirurgia. 6 meses após a cirurgia a incidência de linfedema foi de 26%. Tratamento adjuvante e número de linfonodos ressecados não foram considerados fatores de risco. Mendivil *et al.* (2016) identificaram a incidência de linfedema e os fatores de risco associados a essa morbidade após o tratamento do CCU e endométrio. 30 mulheres com CCU foram seguidas por uma média de 14

meses. 76,7% das pacientes fizeram cirurgia endoscópica + LFND P, enquanto 23,3% realizaram HTA + LFND P (dessas, 43,3% fizeram LFND P + PA). Radioterapia adjuvante foi realizada em 53,3% das pacientes. A incidência de linfedema foi de 3,3% e foram considerados fatores de risco, a realização de HTA ($p = 0,002$), ter um tumor pouco diferenciado ($p = 0,003$) e a ressecção de 15 linfonodos ($p = 0,0126$), porém as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas aos tumores do colo do útero.

O CTCAE desenvolvido pelo National Câncer Institute (NCI) e National Institutes of Health (NIH) norte-americano, gradua o linfedema em uma escala de ordem crescente conforme o nível do comprometimento. No grau 1 há um espessamento da pele, com fraca descoloração, sem alteração nas atividades de vida diária (AVD). Grau 2 há descoloração, com mudança de textura da pele e formação papilar, limitando as AVD. No grau 3 os sintomas são graves, limitando o autocuidado e AVD (CTCAE, 2012).

Nakamura *et al.* (2017) estudaram 97 mulheres que realizaram tratamento para o câncer do colo do útero, com um seguimento médio de 54 meses. 29,9% haviam realizado HR + LFND P, 21,6% quimiorradioterapia e 48,5% HTR + LFND P + quimiorradioterapia. A incidência de linfedema foi 3,4% para as que haviam feito apenas o procedimento cirúrgico, 9,5% para as que haviam realizado quimiorradioterapia e 51,1% para quem haviam realizado cirurgia mais a terapia adjuvante. A somatização da radioterapia adjuvante após o tratamento cirúrgico foi um fator de risco significativo ($P < 0,001$).

Achouri *et al.* (2013) estudaram mulheres que haviam realizado LFND P e/ou PA para malignidades ginecológicas. Identificaram o linfedema por meio dos achados clínicos de inchaço de um membro inferior acompanhado de dor, peso, eritema ou fadigabilidade. 17 mulheres foram seguidas por uma média de 16 meses. A incidência de linfedema foi de 23,5% e o tempo médio para sua ocorrência foi de 7 meses. Os dados específicos dos tratamentos não foram expostos no artigo. A utilização do dreno no pós-operatório foi considerado um fator de proteção para o desenvolvimento do linfedema, porém, as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas nos tumores do colo do útero.

Três estudos utilizaram metodologia subjetiva (Quadros 1, 2 e 3) para avaliação do linfedema. O período médio de seguimento após a cirurgia variou de 12 a 82 meses. A frequência de linfedema variou de 14% a 41%. A frequência pode ter variado, por subjetividade do método, subnotificação, abordagens de tratamentos diferentes, inclusão de terapia adjuvante, momento e método de avaliação e comorbidades.

Froding *et al.* (2015) e Sung *et al.* (2017) identificaram o linfedema, de acordo com a escala de sintomas EORTCQLQ CX 24. Froding *et al.* (2015) por meio de uma coorte prospectiva acompanharam 80 mulheres com CCU, por um período de 12 meses. 39% das que haviam realizado Traquelectomia Radical Vaginal (TRV) e 41% das que haviam realizado HRA relataram qualquer grau de LMI aos 12 meses após a cirurgia, enquanto apenas 7% do grupo controle (mulheres saudáveis) relataram LMI ($P = 0,005$). Após ajuste para idade e status de menopausa, na análise multivariada, pacientes com RVT ainda tinham significativamente mais LMI em comparação ao grupo controle ($P = 0,031$), enquanto essa diferença desapareceu no grupo de mulheres que haviam realizado HRA ($P = 0,253$). Sung *et al.* (2017) por meio de um coorte retrospectiva analisaram em uma mediana de 82 meses, 303 mulheres com câncer do colo do útero que haviam recebido tratamento com RXT primária ou adjuvante. A incidência de linfedema foi de 15%. A ocorrência de LMI foi significativamente maior em pacientes que haviam realizado linfadenectomia antes da radioterapia (OR= 23,5 IC 9,5-57,9), $p=0,026$.

O EORTC QLQ-CX24 é módulo robusto, válido e confiável, sendo recomendado para avaliação de QV de mulheres com câncer do colo do útero. Contém uma questão sobre linfedema que deve ser respondida levando em consideração os últimos sete dias ou a última semana. A resposta em uma escala tipo likert, de um a quatro, no qual um significa nada, o dois significa um pouco, o três bastante e o quatro muito.

Pieterse *et al.* (2017), avaliaram a ocorrência de linfedema em 229 mulheres, por meio de autorrelato, utilizando o questionário The Gynaecologic Leiden Questionnaire – LQ. A prevalência para quem havia feito a HTR convencional foi de 14% e 20%, aos 12 e 24 meses respectivamente e para as que preservaram o sistema hipogástrico, foi de 20% e 17%, aos 12 e 24 meses respectivamente, sem diferença estatística. Quando aplicado a variável radioterapia pós-operatória, houve aumento

na prevalência (chegando próximo a 30% aos 24 meses), com significância estatística (OR=2,81 IC 1,23-6,4).

Kim *et al.* (2015) e Hayes *et al.* (2017) utilizaram métodos subjetivos e objetivos (Quadros 1, 2 e 3) para identificação do linfedema. O período médio de seguimento não foi descrito nos estudos. A incidência de linfedema variou de acordo com o método utilizado.

Kim *et al.* (2015) investigaram as manifestações clínicas do LMI em 85 mulheres com câncer do colo do útero localmente avançado. A incidência de linfedema pelo método subjetivo, por meio autorrelato, utilizando o questionário Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ-K), foi de 69% para o grupo de mulheres que haviam feito LFND P + PA + quimiorradiação adjuvante e de 11,6% para as que haviam realizado apenas quimiorradiação. Utilizando a metodologia objetiva, por meio de diagnóstico clínico (perimetria, linfocintilografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada), a incidência de linfedema foi de 47,6% para as que haviam feito LFND P + PA + quimiorradiação adjuvante e nenhuma das que haviam feito quimiorradiação como tratamento único desenvolveram linfedema. A somatização de tratamentos foi considerada um fator de risco ($P < 0,001$).

O *Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire* (GCLQ) é uma ferramenta diagnóstica útil, que examina com eficácia pacientes com câncer ginecológico com linfedema em membros inferiores. Este questionário de autorrelato consiste de 20 itens distribuídos em 7 grupos de sintomas nas últimas 4 semanas, e cada item é respondido com um “não” ou um “sim” (CARTER *et al.*, 2010).

Hayes *et al.* (2017) avaliaram a prevalência, incidência e fatores de risco de LMI até 24 meses após a cirurgia para câncer ginecológico. 58 mulheres haviam realizado tratamento cirúrgico para CCU. Para as mulheres avaliadas por meio da espectroscopia de bioimpedância, a prevalência pontual foi de 21,1% (6-12 meses); 39,1% (15-24 meses), a prevalência cumulativa foi de 30,4% (6-12 meses); 42,9% (15-24 meses) e a incidência cumulativa foi de 25% (6-12 meses); 33,3% (15-24 meses). Enquanto para as mulheres avaliadas por meio de autorrelato de inchaço, a prevalência pontual foi de 40% (6-12 meses); 41,7% (15-24 meses), a prevalência cumulativa foi de 41,1% (6-12 meses); 53,3% (15-24 meses) e a incidência cumulativa foi de 46,2% (6-12 meses); 51,7% (15-24 meses). Dissecção linfonodal mais extensa, quimioterapia e radioterapia adjuvante, maior IMC e níveis insuficientes de atividade

física foram identificados como potenciais fatores de risco ($p < 0,05$). Porém o tratamento realizado e as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas aos tumores do colo do útero.

Hacker *et al.* (2013) e Wolf *et al.* (2017) não especificaram (Quadros 1, 2 e 3) como definiram e diagnosticaram o linfedema.

Hacker *et al.* (2013) por meio de uma coorte retrospectiva, avaliaram a incidência de linfedema em 93 mulheres que haviam realizado tratamento para CCU estágio IB2. Os dados foram extraídos de prontuários de todas as pacientes. A maioria realizou histerectomia radical com ou sem salpingooforectomia bilateral + LFND P. Cerca de 80% das pacientes foram irradiadas. Seis meses após o tratamento, a incidência de linfedema foi de 8,6%. Apesar de não ter exposto no artigo dados de variáveis, comentam que metade das pacientes com linfedema haviam sido irradiadas. Wolf *et al.* (2017) acompanharam por uma mediana de 36 meses, 48 mulheres que haviam realizado Ressecção Mesometrial + LFND P. 73% fizeram LFND PA. A incidência de linfedema foi de 10,4% após 6 meses do procedimento cirúrgico. Não avaliaram fatores de risco do linfedema em sua população de estudo.

Quadro 1. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura

Autor, ano e local	Tipo de estudo	N	Tempo de seguimento	Definição/classificação do linfedema
MÉTODO OBJETIVO				
Achouri, França, 2013	Coorte Retrospectiva	17	Média= 16,3 meses	Inchaço de um membro inferior acompanhado de dor, peso, eritema ou fadigabilidade
Hoogendam, Holanda, 2014	Coorte Retrospectiva	100	Média = 29,5 meses	Definiram e graduaram o Linfedema de acordo com o CTCAE
Hareyama, Japão, 2015	Coorte Retrospectiva	100	Mediana= 77,5 meses Média = 79,6 meses Média de acompanhamento Linfedema = 96 meses	Diagnosticado pelo gineco-oncologista. Caracterizaram o Linfedema por meio dos critérios estabelecidos pela ISL
Yamazaki, Japão, 2015	Coorte Retrospectiva	398	Média = 78 meses	Caracterizaram e classificaram o Linfedema por meio dos critérios estabelecidos pela ISL (considerou apenas os de estágio II e III)
Mendivil, Estados Unidos, 2016	Coorte Retrospectiva	30	Média= 14 meses	Foi definido como perda de fluido linfático para o tecido circundante ou cavidade do corpo secundário à cirurgia. Identificado por meio do exame físico, prontuários médicos disponíveis, relatórios de radiologia, notas de progresso, consultas da radioterapia e serviço de fisioterapia. Definido e graduado de acordo com CTCAE
Nakamura, Japão, 2016	Coorte Retrospectiva	75	Média=82,6 meses	Caracterizaram e classificaram o Linfedema por meio dos critérios estabelecidos pela ISL

Quadro 1. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Tipo de estudo	N	Tempo de seguimento	Definição/classificação do linfedema
MÉTODO OBJETIVO				
Kuroda, Japão, 2017	Coorte Retrospectiva	100	Mediana= 6 meses	O linfedema foi identificado de acordo dos registros médicos, por meio de autorrelato e exame físico realizado regularmente pelo gineco-oncologista, em que ambos os membros inferiores foram inspecionados e palpados. Caracterizaram o Linfedema por meio dos critérios estabelecidos pela ISL, considerando apenas os de estágio II ou III (a fim de excluir avaliação subjetiva)
Nakamura, Japão, 2017	Coorte Retrospectiva	97	Média = 54 meses	Classificaram de acordo com a National Lymphedema Network - USA, considerando apenas os de estágio II ou III
MÉTODO SUBJETIVO				
Pieterse, Holanda, 2013	Coorte Prospectiva	229	Média = 24 meses	A presença de linfedema foi autorrelatada por meio de um questionário (The Gynaecologic Leiden Questionnaire - LQ)
Frøding, Dinamarca, 2015	Coorte Prospectiva	80	Média = 12 meses	A presença de linfedema foi autorrelatada por meio de um questionário (EORTC QLQ-CX24)
Sung, Coreia do Sul, 2017	Coorte Retrospectiva	303	Mediana= 82 meses	A presença de linfedema foi autorrelatada por meio de um questionário (EORTC QLQ-CX24)

Quadro 1. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Tipo de estudo	N	Tempo de seguimento	Definição/classificação do linfedema
MÉTODO SUBJETIVO E OBJETIVO				
Kim, Coréia do Sul, 2015	Coorte Retrospectiva	85	-	Subjetivo - O linfedema foi identificado por meio do autorrelato, pelo questionário Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ-K) Objetivo - Foi identificado por meio de diagnóstico clínico (perimetria, linfocintilografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada)
Hayes, Austrália, 2017	Coorte Prospectiva	58	-	Subjetivo - Autorrelato de inchaço Objetivo - Linfedema foi considerado presente quando a relação de impedância excedeu 1 desvio padrão da média das razões normativas (comparando os dois membros). Estes pontos de corte foram considerados tanto sensíveis (0,75) como específicos (0,85) com uma área sob a curva de 0,8
INESPECÍFICO				
Hacker, Austrália, 2013	Coorte Retrospectiva	93	Mediana = 96 meses	-
Wolf, Alemanha, 2017	Coorte Prospectiva	48	Mediana = 36 meses	-

Quadro 2. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura.

Autor, ano e local	Média de idade (DP)	Tipo Histológico mais frequente	Prevalência do Estadiamento Clínico	Tratamento isolado ou combinado	Cirurgia	Radioterapia	Quimioterapia
MÉTODO OBJETIVO							
Achouri, França, 2013	Média 61 anos	CE = 70,6%	-	-	-	-	-
Hoogendam, Holanda, 2014	Média 41 anos	CCE= 68%	IB1 (FIGO) – 83%	Tratamento combinado	LFND P (98%)	CRT = 23%	QT NEO = 7%
Hareyama, Japão, 2015	Média 43 anos	-	Estágio I e II = 99%	Tratamento combinado	LFND P+PA (100%)	-	QT= 72%
Yamazaki, Japão, 2015	Média G1= 47,6 anos G2= 47,1 anos	G1 = CCE (68,8%) G2 = CCE (63,8%)	G1 = IB1 (FIGO) – 51,3%; IIB (FIGO) – 29,6% G2= IB1 (FIGO) – 56,8%; IIB (FIGO) – 19,6%	Tratamento combinado	G1 = LFND P com retirada dos linfonodos ilíacos circunflexos (94%)/ LFND P+PA (33%) G2 = LFND P com retirada dos linfonodos ilíacos circunflexos (21%)/ LFND P+PA (53,8%)	G1 = 26,1% (RXT) G2= 4,5% (RXT)	G1= 27,6% (QT) G2= 49,7% (QT)

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events, **ISL**= International Society Lymphology, **CE**= carcinoma epidermóide, **CCE**= Carcinoma de células escamosas, **FIGO**= Federação internacional de ginecologia e obstetrícia, **LFND P** = Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA**= Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **CRT**= Chemoradiotherapy, **QT**= Quimioterapia, **QT NEO** = Quimioterapia neoadjuvante, **RXT**= Radioterapia, **GC**= Grupo controle, **HTA**= Histerectomia abdominal, **HTR**= Histerectomia radical, **PN**= Preservação nervosa, **TRV**= Traquelectomia radical vaginal, **BQT**= Braquiterapia, **HRM** = Histerectomia radical modificada, **SOB**= Salpingooforectomia bilateral, **RME**= Ressecção mesometrial estendida

Quadro 2. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Média de idade (DP)	Tipo Histológico mais frequente	Prevalência do Estadiamento Clínico	Tratamento isolado ou combinado	Cirurgia	Radioterapia	Quimioterapia
MÉTODO OBJETIVO							
Mendivil, Estados Unidos, 2016	Média = 65 anos	CCE (66,7%)	Estágio I (83,3%)	Tratamento isolado ou combinado	76,7% (endoscópica+ LFND P) 23,3% (HTA + LFND P) • 43,3% fizeram LFND P+PA	RXT= 53,3%	-
Nakamura, Japão, 2016	Média G1= 46,8 anos G2= 47,4 anos G3= 53 anos	G1= CCE (67,4%) G2= CCE (83,3%) G3= Adenocarcinoma (100%)	Estágio IB1 (FIGO) = 100%	Tratamento isolado ou combinado	G1= HTA III + LFND P (61%) G2= HTA III + LFND P (32%) G3= HTA III + LFND P (7%)	G1= - (61%) G2= CRT (32%) G3= - (7%)	G1= - (61%) G2= CRT (32%) G3= QT (7%)
Kuroda, Japão, 2017	-	-	-	-	LFND P (28,2%) LFND P+PA (71,8%)	-	-

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events, **ISL**= International Society Lymphology, **CE**= carcinoma epidermóide, **CCE**= Carcinoma de células escamosas, **FIGO**= Federação internacional de ginecologia e obstetrícia, **LFND P** = Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA**= Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **CRT**= Chemoradiotherapy, **QT**= Quimioterapia, **QT NEO** = Quimioterapia neoadjuvante, **RXT**= Radioterapia, **GC**= Grupo controle, **HTA**= Histerectomia abdominal, **HTR**= Histerectomia radical, **PN**= Preservação nervosa, **TRV**= Traquelectomia radical vaginal, **BQT**= Braquiterapia, **HRM** = Histerectomia radical modificada, **SOB**= Salpingooforectomia bilateral, **RME**= Ressecção mesometrial estendida

Quadro 2. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Média de idade (DP)	Tipo Histológico mais frequente	Prevalência do Estadiamento Clínico	Tratamento isolado ou combinado	Cirurgia	Radioterapia	Quimioterapia
MÉTODO OBJETIVO							
Nakamura, Japão, 2017	Média 43 anos	CCE= 75,3%	Estágio IB1 (FIGO)= 51,5%; Estágio IIB (FIGO)= 32%	Tratamento isolado ou combinado	G1= HTR + LFND P (29,9%) G2 = - (21,6%) G3= HTR + LFND P (48,5%)	G1= - (29,9%) G2= RXT (21,6%) G3= RXT (48,5%)	G1= - (29,9%) G2= QT (21,6%) G3= QT (48,5%)
MÉTODO SUBJETIVO							
Pieterse, Holanda, 2013	Média G1 =43,5 anos G2=45,0 anos	-	G1= IB (FIGO) – 87% G2= IB (FIGO) – 76%	Tratamento combinado	G1= HTR + LFND P (46,3%) G2=HTR PN + LFND P (53,7%)	G1 = 42% RXT (57% dessas, receberam BQT) G2 = 40% rxt (51% dessas, receberam BQT)	-

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events, **ISL**= International Society Lymphology, **CE**= carcinoma epidermóide, **CCE**= Carcinoma de células escamosas, **FIGO**= Federação internacional de ginecologia e obstetrícia, **LFND P** = Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA**= Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **CRT**= Chemoradiotherapy, **QT**= Quimioterapia, **QT NEO** = Quimioterapia neoadjuvante, **RXT**= Radioterapia, **GC**= Grupo controle, **HTA**= Histerectomia abdominal, **HTR**= Histerectomia radical, **PN**= Preservação nervosa, **TRV**= Traquelectomia radical vaginal, **BQT**= Braquiterapia, **HRM** = Histerectomia radical modificada, **SOB**= Salpingooforectomia bilateral, **RME**= Ressecção mesometrial estendida

Quadro 2. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Média de idade (DP)	Tipo Histológico mais frequente	Prevalência do Estadiamento Clínico	Tratamento isolado ou combinado	Cirurgia	Radioterapia	Quimioterapia
MÉTODO SUBJETIVO							
Frøding, Dinamarca, 2015	Média GC = 28,5 anos G1= 29 anos G2= 42 anos	G Controle= - G1= CCE (72%) G2= CCE (59%)	G Controle= - G1= IB1 (FIGO) – 94% G2 = IB1 (FIGO) – 91%	Tratamento isolado	GC= - (37,5%) G1= TRV +LFND P (22,5%) G2 = HTA + LFND P (40%)	-	-
Sung, Coréia do Sul, 2017	Mediana = 51 anos	-	Estágio II (FIGO)= 52%; Estágio I (FIGO)= 34%; Estágio III e IV= 14%	Tratamento isolado ou combinado	HTR + LFND P= 16% Estadiamento linfonodal laparoscópico= 12%	RXT Primária = 80% RXT Adjuvante=20%	CRT= 84%

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events, **ISL**= International Society Lymphology, **CE**= carcinoma epidermóide, **CCE**= Carcinoma de células escamosas, **FIGO**= Federação internacional de ginecologia e obstetrícia, **LFND P** = Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA**= Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **CRT**= Chemoradiotherapy, **QT**= Quimioterapia, **QT NEO** = Quimioterapia neoadjuvante, **RXT**= Radioterapia, **GC**= Grupo controle, **HTA**= Histerectomia abdominal, **HTR**= Histerectomia radical, **PN**= Preservação nervosa, **TRV**= Traquelectomia radical vaginal, **BQT**= Braquiterapia, **HRM** = Histerectomia radical modificada, **SOB**= Salpingooforectomia bilateral, **RME**= Ressecção mesometrial estendida

Quadro 2. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Média de idade (DP)	Tipo Histológico mais frequente	Prevalência do Estadiamento Clínico	Tratamento isolado ou combinado	Cirurgia	Radioterapia	Quimioterapia
MÉTODO SUBJETIVO E OBJETIVO							
Kim, Coreia do Sul, 2015	Média G1= 45,7 anos G2= 53,7 anos	G1 = CCE (83,3%) G2 = CCE (90,7%)	G1 = IIB (FIGO) – 55,7% G2= IIB (FIGO) – 69,8%	Tratamento isolado ou combinado	G1= LFND P+PA (50%) G2 = Não realizou cirurgia (50%)	G1= RXT adjuvante (50%) G2 = RXT primária (50%)	G1= CRT (50%) G2= CRT (50%)
Hayes, Austrália, 2017	-	-	-	-	-	-	-

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events, **ISL**= International Society Lymphology, **CE**= carcinoma epidermóide, **CCE**= Carcinoma de células escamosas, **FIGO**= Federação internacional de ginecologia e obstetria, **LFND P** = Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA**= Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **CRT**= Chemoradiotherapy, **QT**= Quimioterapia, **QT NEO** = Quimioterapia neoadjuvante, **RXT**= Radioterapia, **GC**= Grupo controle, **HTA**= Histerectomia abdominal, **HTR**= Histerectomia radical, **PN**= Preservação nervosa, **TRV**= Traquelectomia radical vaginal, **BQT**= Braquiterapia, **HRM** = Histerectomia radical modificada, **SOB**= Salpingooforectomia bilateral, **RME**= Ressecção mesometrial estendida

Quadro 2. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Média de idade (DP)	Tipo Histológico mais frequente	Prevalência do Estadiamento Clínico	Tratamento isolado ou combinado	Cirurgia	Radioterapia	Quimioterapia
INESPECÍFICO							
Hacker, Austrália, 2013	Média 46 anos	CCE= 69,8%	Estágio IB2 (FIGO)= 100%	Tratamento combinado	HTA III + LFND P (81,7%) HRM + SOB + LFND P (12,9%) HRM + SOB + LFND P+PA (5,4%)	RXT campo pequeno (31,2%) RxT campo pélvico +QT (18,3%) Rxt campo estendido +QT (30,1%)	CRT (48,4%)
Wolf, Alemanha, 2017	Mediana =48 anos	CCE= 85%	Estágio IIB (FIGO)= 85%	Tratamento combinado	RME + LFND P (100%) • 73% fizeram LFND P + PA	-	QT adjuvante (52%)

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events, **ISL**= International Society Lymphology, **CE**= carcinoma epidermóide, **CCE**= Carcinoma de células escamosas, **FIGO**= Federação internacional de ginecologia e obstetrícia, **LFND P** = Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA**= Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **CRT**= Chemoradiotherapy, **QT**= Quimioterapia, **QT NEO** = Quimioterapia neoadjuvante, **RXT**= Radioterapia, **GC**= Grupo controle, **HTA**= Histerectomia abdominal, **HTR**= Histerectomia radical, **PN**= Preservação nervosa, **TRV**= Traquelectomia radical vaginal, **BQT**= Braquiterapia, **HRM** = Histerectomia radical modificada, **SOB**= Salpingooforectomia bilateral, **RME**= Ressecção mesometrial estendida

Quadro 3. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura

Autor, ano e local	Prev/incid	Tempo médio para ocorrência do linfedema	Variável estudada	Resultados Bruta	Resultados Ajustada	Observações
MÉTODOS OBJETIVOS						
Achouri, França, 2013	Incid= 23,5%	7 meses	-	-	-	Os dados específicos dos tratamentos não foram expostos no artigo. A utilização do dreno no pós-operatório foi considerado um fator de proteção para o surgimento do linfedema, porém, as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas nos tumores do colo do útero.
Hoogendam, Holanda, 2014	Incid=26%	6 meses	Tratamento adjuvante Número de linfonodos ressecados	P = 0.556 NS P = 0.150 NS	-	As estimativas foram avaliadas em todas as pacientes que realizaram Linfadenectomia pélvica, que poderia estar associada a HR, BLS, TRV e parametrectomia.
Hareyama, Japão, 2015	Incid= 21%	18 meses	-	-	-	Houve correlação significativa entre remoção dos linfonodos ilíacos circunflexos, fechamento do retroperitônio e celulite, com incidência de linfedema, porém as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas nos tumores do colo do útero.

BLS= Biópsia do linfonodo sentinela, **INCID=** Incidência, **PP=** Prevalência pontual, **PC=** Prevalência cumulativa, **IC=** Incidência cumulativa, **LFND P =** Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA=** Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **HTR=** Histerectomia radical, **PN=** Preservação nervosa, **TRV=** Traquelectomia radical vaginal, **RXT=** Radioterapia, **BQT=** Braquiterapia, **HR=** Histerectomia radical, **HRA =** Histerectomia radical abdominal

Quadro 3. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Prev/incid	Tempo médio para ocorrência do linfedema	Variável estudada	Resultados Bruta	Resultados Ajustada	Observações
MÉTODOS OBJETIVOS						
Yamazaki, Japão, 2015	Incid G1= 32,2% G2=8 %	-	Idade Estágio Histologia Tipo de Linfadenectomia RXT Adj QT Adj Nº de linfonodos ressecados Remoção dos linfonodos ilíacos circunflexos distais	P= 0.07755 NS P= 0.2584 NS P= 0.5846 NS P= 0.796 NS P<0.0001 P=0.6157 NS P=0,06267 NS P<0.0001 Qui quadrado sempre bruto*	-	As mulheres do G1, majoritariamente realizaram linfadenectomia pélvica incluindo a remoção dos linfonodos ilíacos circunflexos distais (94%). As mulheres do G2, minoritariamente realizaram a remoção dos linfonodos ilíacos circunflexos distais (20,66%). A taxa de linfedema foi significativamente maior com a remoção dos linfonodos ilíacos circunflexos distais.
Mendivil, Estados Unidos, 2016	Incid= 3,3%	-	-	-	-	Histerectomia abdominal (p = 0,002), ter um tumor pouco diferenciado (p = 0,003), e ressecção de 15 linfonodos (p = 0,0126) foram fatores de risco para o desenvolvimento do linfedema, porém as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas aos tumores do colo do útero.

BLS= Biópsia do linfonodo sentinela, **INCID=** Incidência, **PP=** Prevalência pontual, **PC=** Prevalência cumulativa, **IC=** Incidência cumulativa, **LFND P =** Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA=** Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **HTR=** Histerectomia radical, **PN=** Preservação nervosa, **TRV=** Traquelectomia radical vaginal, **RXT=** Radioterapia, **BQT=** Braquiterapia, **HR=** Histerectomia radical, **HRA =** Histerectomia radical abdominal

Quadro 3. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Prev/incid	Tempo médio para ocorrência do linfedema	Variável estudada	Resultados Bruta	Resultados Ajustada	Observações
MÉTODOS OBJETIVOS						
Nakamura, Japão, 2016	Incid G1= 17,4% G2= 58,3% G3= 0	6 meses	Tipo de tratamento (Cirurgia x Cirurgia + Rxt)	P<0,001	-	Foi avaliado a gravidade do linfedema, sendo constatado que pacientes que receberam RXT desenvolveram mais linfedema de grau 2 ou 3 (P < 0,001)
Kuroda, Japão, 2017	incid 33,3 %	12 meses	-	-	-	Apesar de IMC \geq 25 kg / m ² , LFND P+PA, formação de linfocisto pós cirurgia e radioterapia pós-operatória terem sido fatores preditivos independentes para o desenvolvimento do linfedema, as variáveis estudadas foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas nos tumores do colo do útero. Além disso, as características demográficas e histológicas das mulheres do estudo, bem como o tratamento realizado, também foram extraídas de toda a amostra estudada.
Nakamura, Japão, 2017	Incid G1= 3,4% G2= 9,5% G3= 51,1%	Maior ou igual a 12 meses	Tipo de tratamento (G1 x G2 x G3)	P<0,001	-	O objetivo principal do artigo era avaliar as correlações entre o retorno ao trabalho e as comorbidades oriundas do tratamento, dentre elas, o linfedema. Como resultado, uma significativa porcentagem de sobreviventes (p< 0,05) pararam de trabalhar (72,7%) por conta do Linfedema em Membros inferiores após o tratamento de HR + LNFD P + RXT + QT

BLS= Biópsia do linfonodo sentinela, **INCID=** Incidência, **PP=** Prevalência pontual, **PC=** Prevalência cumulativa, **IC=** Incidência cumulativa, **LFND P =** Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA=** Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **HTR=** Histerectomia radical, **PN=** Preservação nervosa, **TRV=** Traquelectomia radical vaginal, **RXT=** Radioterapia, **BQT=** Braquiterapia, **HR=** Histerectomia radical, **HRA =** Histerectomia radical abdominal

Quadro 3. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Prev/incid	Tempo médio para ocorrência do linfedema	Variável estudada	Resultados Bruta	Resultados Ajustada	Observações
METODOS SUBJETIVOS						
Pieterse, Holanda, 2013	Prevalência aos 12 meses e 24 meses após o tratamento, respectivamente: G1= 14%/ 20% G2= 21%/ 17%	12 meses	Tipo de cirurgia	12 meses após (OR=1,61 IC 0,73-3,55) NS 24 meses após (OR= 0,80 IC 0,36-1,80) NS	-	A prevalência de linfedema foi avaliada por meio de um questionário validado, com análise categórica dicotômica. Houve perda de N, apesar da boa taxa de resposta ao questionário (86% aos 12 meses e 81% aos 24 meses).
			RXT	12 meses após (OR=2,75 IC 1,24-6,1) 24 meses após (OR=2,81 IC 1,23-6,4)		
Frøding, Dinamarca, 2015	Incid G1= 39% G2 = 41%	12 meses	-	-	-	11% das pacientes que realizaram RVT e 12,5% das pacientes que realizaram HRA relataram linfedema grave das pernas, 12 meses após a cirurgia, levando em conta a avaliação da EORTC Questionário de QV para o câncer do colo do útero.

BLS= Biópsia do linfonodo sentinela, **INCID=** Incidência, **PP=** Prevalência pontual, **PC=** Prevalência cumulativa, **IC=** Incidência cumulativa, **LFND P =** Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA=** Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **HTR=** Histerectomia radical, **PN=** Preservação nervosa, **TRV=** Traquelectomia radical vaginal, **RXT=** Radioterapia, **BQT=** Braquiterapia, **HR=** Histerectomia radical, **HRA =** Histerectomia radical abdominal

Quadro 3. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Prev/incid	Tempo médio para ocorrência do linfedema	Variável estudada	Resultados Bruta	Resultados Ajustada	Observações
MÉTODOS SUBJETIVOS						
Sung, Coréia do Sul, 2017	Incid 15%	-	Cirurgia (estadiamento linfonodal ou HTR + LFND P) + cirurgia	OR= 23,5 IC 9,5-57,9), p=0,026	-	Não determinou o momento da avaliação, porém as análises para a identificação do linfedema, foram em seguimentos em 6 meses ou mais.
MÉTODOS SUBJETIVO E OBJETIVO						
Kim, Coréia do Sul, 2015	Incid por meio de métodos objetivos G1= 47,6% G2= 0% Incid por meio de métodos subjetivos G1= 69% G2=11,6%	-	Tipo de tratamento	P<0,001	-	As pacientes com sensação de inchaço nos membros, foram identificadas e submetidas ao diagnóstico clínico de linfedema. Além da incidência de linfedema ter sido significativamente maior no G1, os escores do questionário, relacionados a inchaço geral, inchaço dos membros, infecção e sensação de peso foram significativamente maiores também.

BLS= Biópsia do linfonodo sentinela, **INCID=** Incidência, **PP=** Prevalência pontual, **PC=** Prevalência cumulativa, **IC=** Incidência cumulativa, **LFND P =** Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA=** Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **HTR=** Histerectomia radical, **PN=** Preservação nervosa, **TRV=** Traquelectomia radical vaginal, **RXT=** Radioterapia, **BQT=** Braquiterapia, **HR=** Histerectomia radical, **HRA =** Histerectomia radical abdominal

Quadro 3. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Prev/incid	Tempo médio para ocorrência do linfedema	Variável estudada	Resultados Bruta	Resultados Ajustada	Observações
MÉTODO SUBJETIVO E OBJETIVO						
Hayes, Austrália, 2017	<p>Bioimpedância</p> <p>PP= 21,1% (6-12 meses); 39,1% (15-24 meses);</p> <p>PC= 30,4% (6-12 meses); 42,9% (15-24 meses);</p> <p>IC= 25% (6-12 meses); 33,3% (15-24 meses)</p> <p>Auto Relato</p> <p>PP= 40% (6-12 meses); 41,7% (15-24 meses);</p> <p>PC= 41,1% (6-12 meses); 53,3% (15-24 meses);</p> <p>IC= 46,2% (6-12 meses); 51,7% (15-24 meses)</p>	24 meses	-	-	-	Dissecção linfonodal mais extensa, quimioterapia e radioterapia, aumento do IMC e níveis insuficientes de atividade física foram identificados como potenciais fatores de risco ($p < 0,05$). Porém, as características demográficas e histológicas das mulheres do estudo, bem como o tratamento realizado e as variáveis estudadas, foram aplicadas em todos os cânceres investigados no estudo, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas aos tumores do colo do útero.

BLS= Biópsia do linfonodo sentinela, **INCID=** Incidência, **PP=** Prevalência pontual, **PC=** Prevalência cumulativa, **IC=** Incidência cumulativa, **LFND P =** Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA=** Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **HTR=** Histerectomia radical, **PN=** Preservação nervosa, **TRV=** Traquelectomia radical vaginal, **RXT=** Radioterapia, **BQT=** Braquiterapia, **HR=** Histerectomia radical, **HRA =** Histerectomia radical abdominal

Quadro 3. Principais características dos estudos observacionais, de acordo com o método diagnóstico, selecionados para revisão sistemática da literatura (continuação).

Autor, ano e local	Prev/incid	Tempo médio para ocorrência do linfedema	Variável estudada	Resultados Bruta	Resultados Ajustada	Observações
INESPECÍFICO						
Hacker, Austrália, 2013	Incid= 8,6%	-	-	-	-	Apesar de não ter exposto no artigo dados de variáveis, comentam que metade das pacientes com linfedema haviam sido irradiadas. A presença de linfedema foi revisada nos prontuários de todas as pacientes, porém não informa o método diagnóstico e definição dessa condição
Wolf, Alemanha, 2017	Incid= 10,4%	6 meses	-	-	-	O estudo não especificou o método de avaliação do linfedema e nem as variáveis.

BLS= Biópsia do linfonodo sentinela, **INCID=** Incidência, **PP=** Prevalência pontual, **PC=** Prevalência cumulativa, **IC=** Incidência cumulativa, **LFND P =** Linfadenectomia pélvica, **LFND P+PA=** Linfadenectomia pélvica e para-aórtica, **HTR=** Histerectomia radical, **PN=** Preservação nervosa, **TRV=** Traquelectomia radical vaginal, **RXT=** Radioterapia, **BQT=** Braquiterapia, **HR=** Histerectomia radical, **HRA =** Histerectomia radical abdominal

6 - CONCLUSÃO

A revisão sistemática da literatura evidencia que a frequência de linfedema na população submetida ao tratamento do câncer do colo do útero é extremamente variável. Os diferentes desenhos de estudo e metodologias empregados pelos autores tornam difícil à comparação entre eles. Não existe um consenso sobre o melhor método diagnóstico empregado. Métodos padrão ouro para a identificação do linfedema foram citados em uma minoria dos estudos, sendo apenas relatado o método de classificação e graduação/estadiamento.

Vários estudos foram excluídos por avaliarem a presença de linfedema em período inferior a seis meses após o tratamento do câncer do colo do útero, ou, por não afirmarem o período da avaliação do linfedema, devido à presença de edema precoce (agudo), que pode ser confundido com o linfedema (crônico).

Apesar de poucos estudos avaliarem o linfedema em diferentes períodos após seis meses do tratamento, a frequência do linfedema aumenta com um maior tempo de observação, sendo esperado que estudos com grandes períodos de seguimento, evidenciem maior prevalência de linfedema, o que pôde ser claramente observado nessa revisão.

Radioterapia adjuvante, retirada de linfonodos ilíacos circunflexos e somatização de linfadenectomia pélvica e para-aórtica estão associados ao aumento do risco do desenvolvimento de linfedema. Outros fatores de risco relatados foram, fechamento de retroperitônio, procedimento cirúrgico aberto, celulite, linfocisto pós-cirurgia e IMC ≥ 25 kg/m².

Muitos autores estudaram as variáveis e fatores de risco associados ao linfedema em todos os cânceres ginecológicos investigados nos estudos, logo não podemos associar aos resultados encontrados apenas nos tumores do colo do útero. É de suma importância que os novos estudos que investiguem a frequência dessa morbidade, analisem as variáveis de acordo com o tipo de tumor primário e não apenas o tratamento realizado.

Alguns autores citaram sobre a possível diminuição da ocorrência de linfedema, com realização da biópsia do linfonodo sentinela, apesar de nenhum ter investigado sobre isso. Mais estudos são necessários para melhorar a compreensão

dos fatores de risco, para que estratégias de prevenção e manejo do linfedema, sejam desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

ACHOURI, A. et al. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. **Eur J Surg Oncol**, v. 39, n. 1, p. 81-6, oct, 2013.

American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures 2018**. Atlanta: American Cancer Society; 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>. Acesso em: 18 de dezembro de 2018.

BEESELEY et al. Lymphedema after Gynecological Cancer Treatment. **American Cancer Society**, v. 109, n. 2, p. 2607 – 2614, jun, 2007.

BIGLIA, N. et al. Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. **Anticancer Res**, v. 37, n. 8, p. 4005-4015, aug, 2017.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, nov, 2018

CARTER. J. et al. A pilot study using the Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ) as a clinical care tool to identify lower extremity lymphedema in gynecologic cancer survivors. **Gynecol Oncol**, v. 17, n. 2, p. 317-23, may, 2010.

CATARINO, F. et al. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: Emerging technologies and policy choices. **World J Clin Oncol**, v. 6, n. 6, p.281-290, dec, 2015.

DEURA. I. et al. Incidence and risk factors for lower limb lymphedema after gynecologic cancer surgery with initiation of periodic complex decongestive physiotherapy. **Int J Clin Oncol**, v. 20, n. 3. p. 556-60, jun, 2015.

FRODING, L.P. et al. Quality of life, urogynecological morbidity, and lymphedema after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. **Int J Gynecol Cancer**, v. 25, n. 4, p. 699-706, may, 2015.

GREIMEL, E.R. The european organization for research and treatment of cancer (eortc) quality-of-life questionnaire cervical cancer module: eortc qlq-cx24. **Cancer**, v.107. n. 8, p. 1812-22, oct, 2006.

HACKER, N.F. Primary Surgical Management With Tailored Adjuvant Radiation for Stage IB2 Cervical Cancer. **Obstet Gynecol**. 2013. v. 121. n. 4, p. 765-72.

HAREYAMA, H. et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. **Int J Gynecol Cancer**, v. 25, n.4, p. 751-7, apr, 2015.

HAYES, S.C. Lymphedema following gynecological câncer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. *Gynecol Oncol*, v. 146, n.3, p.623-629, sep, 2017.

HOOGENDAM, J.P. et al. Oncological outcome and long-term complications in robot-assisted radical surgery for early stage cervical cancer: an observational cohort study. *BJOG*, v. 12, n.12, p. 1538-45, nov, 2014.

HYNGSTROM, J.R. et al. Prospective Assessment of Lymphedema Incidence and Lymphedema-associated Symptoms Following Lymph Node Surgery for Melanoma. *Melanoma Res*, v. 23, n. 4, p. 1 – 16, aug, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA. Estimativa 2018. **Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em: 17 de dezembro de 2018.

KIM, JH. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, v.22, n.4, p. 686-91, may, 2012.

KIM, S.I. et al. Comparison of Lower Extremity Edema in Locally Advanced Cervical Cancer: Pretreatment Laparoscopic Surgical Staging with Tailored Radiotherapy Versus Primary Radiotherapy. *Ann Surg Oncol*, v. 23, n.1, p. 203-10, jan, 2015.

KURODA, K. et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC women's health*, v. 17, n.1, jul, 2017.

MARTH, C. et al. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, v. 29, n. 4, p. 72-83, jul, 2017.

MENDIVIL, A.A. et al. Lower-extremity lymphedema following management for endometrial and cervical cancer. *Surg Oncol*, v. 25, n.3, p. 200-4, sep, 2016.

NAKAMURA, K. et al. Analysis of the effect of adjuvant radiotherapy on outcomes and complications after radical hysterectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer patients with intermediate risk factors (GOTIC Study). *World J Surg Oncol*, v. 14, n. 1, jun, 2016.

NAKAMURA, K. et al. Radical Hysterectomy Plus Concurrent Chemoradiation/Radiation Therapy Is Negatively Associated With Return to Work in Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, v. 27, n. 1, p. 117-122, jan, 2017.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). **NCCN Guidelines for treatment of cervical cancer**. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. Acesso em: 20 de dezembro de 2018.

PIETERSE, Q.D. et al. Self-Reported Sexual, Bowel and Bladder Function in Cervical Cancer Patients Following Different Treatment Modalities. **Int J Gynecol Cancer**, v. 23, n.9, p. 1717-25, nov, 2013.

SANKARANARAYANAN, R; BUDUKH, A.M; RAJKUMAR.R. Effective screening programmes for cervical câncer in low- and middle-income developing countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n.10, nov, 2001.

SANTOS, M. et al. **Diretrizes oncológicas**. 1ª ed. Rio de janeiro: Elsevier, 2017.

SUNG, U.K. et al. General health status of long-term cervical cancer survivors after radiotherapy. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 193, n. 7, p. 543–551, jul, 2017.

TIWARI, P. et al. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options. **Mundo J Surg Oncol**, v. 11, n. 237, sep, 2013.

WOLF, B. et al. Extended mesometrial resection (EMMR): Surgical approach to the treatment of locally advanced cervical cancer based on the theory of ontogenetic cancer fields. **Gynecol Oncol**, v. 46, n. 2, p. 292-298, aug, 2017.

YAMAZAKI, H. et al. Relationship between removal of circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 139, n.2, p. 295-9, nov, 2015.