Alexandre Gustavo Bellorio Battilana

**Estudo comparativo entre a angiografia rotacional
tridimensional e a flebografia transfemoral com subtração
digital para o diagnóstico da compressão da veia ilíaca comum
esquerda**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de doutor em
ciências.

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Processos
Inflamatórios e Alérgicos

Orientador: Prof. Dr. Heraldo Possolo
Souza

**São Paulo
2019**

Alexandre Gustavo Bellorio Battilana

**Estudo comparativo entre a angiografia rotacional
tridimensional e a flebografia transfemoral com subtração
digital para o diagnóstico da compressão da veia ilíaca comum
esquerda**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de doutor em
ciências.

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Processos
Inflamatórios e Alérgicos

Orientador: Prof. Dr. Heraldo Possolo
Souza

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Battilana, Alexandre Gustavo Bellorio
Estudo comparativo entre a angiografia
rotacional tridimensional e a flebografia
transfemorais com subtração digital para o diagnóstico
da compressão da veia ilíaca comum esquerda /
Alexandre Gustavo Bellorio Battilana. -- São Paulo,
2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos.
Orientador: Heraldo Possolo Souza.

Descritores: 1.Síndrome de May-Thurner
2.Flebografia 3.Angiografia 4.Estudo comparativo
5.Insuficiência venosa 6.Diagnóstico por imagem

USP/FM/DBD-335/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Para minha esposa Érica e meus filhos Giulia e Felipe

Agradecimentos

Agradeço aos colegas que contribuíram para a elaboração desta tese.

Dr. Mauro Figueiredo Carvalho de Andrade

Dr. Gilberto Carlos Gomes

Dr. Vladimir Tonello Vasconcelos

Dr. Luiz Henrique Dias e Souza

Dra. Luciana de Pádua Silva Batista

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in index Medicus*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
LISTA DE SÍMBOLOS	2
LISTA DE FIGURAS	2
LISTA DE GRÁFICOS	2
LISTA DE TABELAS	2
RESUMO.....	2
ABSTRACT	2
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 HISTÓRICO	2
1.2 CONSEQUÊNCIAS DA COMPRESSÃO VENOSA	2
1.3 EPIDEMIOLOGIA	4
1.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E EXAMES SUBSIDIÁRIOS	5
1.4.1 <i>Ultrassonografia com Duplex scan</i>	5
1.4.2 <i>Angiotomografia</i>	6
1.4.3 <i>Angiografia por ressonância magnética</i>	7
1.4.4 <i>Flebografia transfemoral com subtração digital</i>	8
1.4.5 <i>Ultrassom intravascular (IVUS)</i>	9
1.4.6 <i>Angiografia rotacional tridimensional (Tomografia de feixes cônicos)</i>	10
2. HIPÓTESE	12
3. OBJETIVO	13
4. METODOLOGIA	14
4.1 SUMÁRIO DA METODOLOGIA	14
4.2 ÉTICA	14
4.3 CASUÍSTICA	14
4.3.1 <i>Retrospectiva</i>	14
4.3.2 <i>Prospectiva</i>	15
4.3.3 <i>Critérios de Inclusão</i>	15

4.4	DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS.....	15
4.4.1	<i>Flebografia transfemoral</i>	15
4.4.2	<i>Angiografia rotacional:</i>	16
4.5	ANÁLISE DAS IMAGENS	16
4.6	ANÁLISE DOS DADOS	17
5.	RESULTADOS	20
6.	DISCUSSÃO	27
7.	CONCLUSÃO	30
8.	REFERÊNCIAS	31

Lista de abreviaturas

et. al.	e outros
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
ROC	receiver operation curve
IVUS	ultrassom intravascular
AUC	área abaixo da curva
3D	tridimensional
CT	tomografia computadorizada
RV	razão de verossimilhança
RVP	razão de verossimilhança positiva
RVN	razão de verossimilhança negativa
Ppós	probabilidade pós-teste
Ppré	probabilidade pré-teste
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE SÍMBOLOS

mm	milímetros
mL	mililitros
Fr	French
s	segundos

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: FLEBOGRAFIA DAS VEIAS ILÍACAS DOS ESTUDOS DE COCKETT E THOMAS (15).....	3
FIGURA 2: IMAGEM DA FLEBOGRAFIA TRANSFEMORAL UTILIZADA PARA ANÁLISE.....	20
FIGURA 3: ANGIOGRAFIA ROTACIONAL TRIDIMENSIONAL UTILIZADA PARA O CÁLCULO DA ESTENOSE.....	21

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: CÁLCULO DA AMOSTRA PARA AUMENTO DO DIAGNÓSTICO DE 65% PARA 99%, COM PODER DA AMOSTRA DE 99%.	18
GRÁFICO 2: MÉDIA DA ESTENOSE SEGUNDO A FLEBOGRAFIA 3D, USANDO COMO PARÂMETRO NORMAL A VEIA ILÍACA COMUM DIREITA (A) E A VEIA ILÍACA COMUM ESQUERDA (B), EM RELAÇÃO FLEBOGRAFIA TRANSFEMORAL.	24
GRÁFICO 3: CURVA ROC FLEBOGRAFIA 3D VS FLEBOGRAFIA COM SUBTRAÇÃO DIGITAL.	25
GRÁFICO 4: NOMOGRAMA DE FAGAN PARA CÁLCULO DA PROBABILIDADE PRÉ TESTE E PÓS TESTE (ANGIOGRAFIA ROTACIONAL TRIDIMENSIONAL).	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: MOTIVOS DA INDICAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DA COMPRESSÃO DA VEIA ILÍACA COMUM ESQUERDA.	22
TABELA 2: FLEBOGRAFIA TRANSFEMORAL COM SUBTRAÇÃO DIGITAL <i>VERSUS</i> FLEBOGRAFIA TRIDIMENSIONAL CONSIDERANDO 50% DE ESTENOSE COMO EXAME POSITIVO.....	23

RESUMO

Battilana AGB. *Estudo comparativo entre a angiografia rotacional tridimensional e a flebografia transfemoral com subtração digital para o diagnóstico da compressão da veia ilíaca comum esquerda* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: O diagnóstico radiológico da compressão das veias ilíacas é ainda motivo de debate. O exame mais utilizado atualmente (flebografia transfemoral) não permite quantificação da estenose, enquanto o ultrassom intravascular, atual padrão ouro para quantificar a estenose, além de caro e mais invasivo, não permite avaliar a presença de colaterais e do fluxo venoso na pelve. A evolução tecnológica dos aparelhos de angiografia permite a realização de angiografia rotacional tridimensional (tomografia de feixes cônicos) que possibilita a avaliação angiográfica da pelve e reconstrução de um molde tridimensional capaz de definir, com mais detalhes, estenoses e dilatações vasculares. Assim, nosso principal objetivo foi comparar a angiografia rotacional tridimensional com a flebografia transfemoral para o diagnóstico da compressão da veia ilíaca comum esquerda. **MÉTODO:** Os pacientes com suspeita de compressão das veias ilíacas que foram encaminhados para a realização de flebografia transfemoral no Hospital Nove de Julho, foram convidados para participar do estudo, no período de 2013 a 2017. Os que aceitaram, foram também submetidos à angiografia rotacional tridimensional. Uma vez realizados os exames, os filmes foram analisados por 4 examinadores independentes e o resultado comparado com o resultado da angiografia rotacional tridimensional. Foi considerado positivo quando estenose maior ou igual a 50%. **RESULTADOS:** Foram incluídos 96 pacientes na análise, 69 mulheres e 27 homens, que realizaram ambos os exames. A flebografia transfemoral foi positiva em 34,30% dos casos e a angiografia tridimensional em 80% dos pacientes ($p < 0,001$). Foi calculado curva ROC para avaliar o melhor ponto de corte para o diagnóstico de estenose para a angiografia rotacional tridimensional, que foi de 64,5% com AUC=84%. O valor preditivo negativo (VPN) da angiografia rotacional tridimensional para 50% de estenose foi de 100%, a razão de verossimilhança negativa (RVN) e a probabilidade pós-teste (Ppós) $< 0,1\%$. Considerando 64,5% como resultado positivo para estenose significativa na angiografia rotacional tridimensional temos VPN 92%, RVN 0,15 e Ppós 5%. **CONCLUSÃO:** A angiografia rotacional tridimensional, quando comparada à flebografia transfemoral, para o diagnóstico de estenose da veia ilíaca comum esquerda, mostrou ser mais sensível e possuir um alto valor preditivo negativo, além de ser mais barato e menos invasivo que o exame considerado padrão ouro atualmente.

Descritores: Síndrome de May-Thurner; Flebografia; Angiografia; Estudo comparativo; Insuficiência venosa; Diagnóstico por imagem.

ABSTRACT

Battilana AGB. *A comparative study between three-dimensional rotational angiography and transfemoral phlebography with digital subtraction for the diagnosis of left common iliac vein compression* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

INTRODUCTION: The radiological diagnosis of iliac vein compression is still a matter of debate. The most commonly used test (transfemoral phlebography) does not allow quantification of stenosis, while intravascular ultrasound, currently gold standard to quantify stenosis, besides being expensive and more invasive, does not allow the evaluation of collaterals and venous flow in the pelvis. The technological evolution of the angiographic devices allows the realization of three-dimensional rotational angiography (tomography of conic bundles) that enables the angiographic evaluation of the pelvis and reconstruction of a three-dimensional mold capable of defining vascular stenoses and dilatations in more detail. Therefore, our main objective was to compare three-dimensional rotational angiography with transfemoral phlebography for the diagnosis of left common iliac vein compression.

METHODS: Patients with suspected iliac vein compression who were referred for transfemoral phlebography at the Hospital Nove de Julho were invited to participate in the study from 2013 to 2017. Those who accepted were also submitted to three-dimensional rotational angiography. Once the tests were performed, the films were analyzed by 4 independent examiners and the conclusions compared to the result of three-dimensional rotational angiography. It was considered positive when stenosis greater than or equal to 50%.

RESULTS: A total of 96 patients were included in the analysis, 69 women and 27 men, who underwent both examinations. Transfemoral phlebography was positive in 34.3% of cases and three-dimensional angiography in 80.0% of patients ($p < 0.001$). A ROC curve was calculated to evaluate the best cutoff point for the diagnosis of stenosis for three-dimensional rotational angiography, which was 64.5% with AUC = 84%. The negative predictive value (NPV) of three-dimensional rotational angiography for 50% stenosis was 100%, the negative likelihood ratio (RVN) and the post-test probability (Ppos) $< 0.1\%$. Considering 64.5% as a positive result for significant stenosis in three-dimensional rotational angiography we have NPV 92%, RVN 0.15 and Ppos 5%.

CONCLUSION: Three - dimensional rotational angiography, when compared to transfemoral phlebography, for the diagnosis of stenosis of the left common iliac vein, showed to be more sensitive and have a high negative predictive value, besides being cheaper and less invasive than the currently gold standard test.

Descriptors: May Thurner syndrome; Phlebography; Angiography; Comparative study; Venous insufficiency; Diagnostic imaging.

1. Introdução

A insuficiência venosa crônica (IVC) é uma condição clínica na qual há dificuldade de retorno venoso dos membros inferiores, segundo Eberhardt e Raffeto 2019 ⁽¹⁾

A sua fisiopatologia envolve refluxo nas válvulas das veias profundas, superficiais e perforantes e/ou obstrução, usualmente de etiologia pós trombótica. Ambos refluxo e obstrução residual podem causar hipertensão venosa e manifestações de insuficiência venosa crônica.

As suas manifestações são variadas e podem compreender telangiectasias, varizes dos membros inferiores, edema, dor e sintomas mais graves com alterações tróficas da pele (lipodermatoesclerose, eczema de estase, dermatite ocre e ulcerações nos membros inferiores) ⁽²⁾. A ocorrência de sintomas aumenta com a idade. Úlceras venosas em atividade ou cicatrizadas são encontradas em 1% da população adulta⁽³⁾. Estima-se que a prevalência na sociedade, seja de 56% em homens e 60% nas mulheres ⁽⁴⁾.

A IVC apresenta duas formas: trombótica (secundária) ou não trombótica (idiopática ou primária) ⁽⁵⁾.

A compressão da veia ilíaca comum esquerda pode ocasionar estenose ou oclusão não trombótica desta e levar a IVC ou trombose por obstrução do fluxo venosa ^(6, 7), Neglen em 2003 descreveu a presença de trombose do membro inferior esquerdo associado a estenose da veia ilíaca comum esquerda em 61% dos casos, trombozes estas diagnosticadas por flebografia do membro inferior esquerdo ⁽⁸⁾. Raju et al em 2006 observaram que em pacientes com sintomas avançados de insuficiência venosa a presença da compressão das veias ilíacas é de 90% ⁽⁹⁾.

A estenose ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda é causada em decorrência da anatomia do espaço compreendido entre a 5ª vertebra lombar e a artéria ilíaca comum direita, algumas pessoas possuem esse espaço reduzido o que comprime a veia ilíaca comum esquerda obstruindo o fluxo venoso no local ⁽⁶⁾.

1.1 Histórico

A ocorrência de trombose venosa 5 vezes mais frequente no membro inferior esquerdo e a estenose da veia ilíaca comum esquerda no cruzamento com a artéria ilíaca comum direita foi descrita por Virchow em 1851 apud Kibbe* ⁽¹⁰⁾. Robert May e Josef Thurner duvidaram da hipótese de Virchow, uma vez que ao reproduzir o procedimento cirúrgico descrito por Wanke e Kiel de 1950 * para a remoção da inflamação perivenosa que atuava como uma bainha fibrótica ocasionando a estenose da veia ilíaca comum esquerda observaram além desta inflamação perivascular a presença de uma trave fibrótica no interior da veia ilíaca comum esquerda na desembocadura da veia cava inferior ⁽¹¹⁾.

May e Thurner, em seu trabalho que consistiu na autópsia de 430 cadáveres, acreditavam ter achado a fonte do problema, a formação de uma trave fibrosa semelhante a um esporão no interior da veia ilíaca comum esquerda ⁽¹¹⁾. Esse achado reforçava a observação prévia de outros autores. McMurrich em 1908 descreveu a presença de septos e estruturas semelhantes a válvulas na veia ilíaca comum esquerda, tal achado também foi pesquisado por Krumbhaar e Erich em 1943 assim como o anatomista Di Dio, em 1949 no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo porém a descrição das lesões foi apenas macroscópica como um possível alteração congênita, Basmajian também descreveu a lesão em 1952 apud May e Thurner 1956 ⁽¹²⁾. Segundo May-Thurner, essa alteração se formaria ao longo da vida e não seria um alteração congênita como sugerido anteriormente. Esses autores basearam suas conclusões nas características histológicas da lesão e no fato nunca terem encontrado essa alterações nas autópsias de 88 fetos ⁽¹¹⁾.

1.2 Consequências da compressão venosa

Em 1965, Frank Bernard Cockett e Lea Thomas descreveram a “síndrome da compressão ilíaca decorrente da estenose da veia ilíaca comum esquerda:

* Virchow R. Über die Erweiterung kleiner Gefasse. Arch Path Ant. 1851;3:427

* Wanke, R. Chirurgie der grossen Körpervenien. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1956.

* Erich WE, Krumbhaar EB. A frequent obstructive anomaly of the mouth of the left common iliac vein. American Heart Journal. 1943;26:737-50.

trombose extensa do membro inferior esquerdo, edema do membro inferior esquerdo, tendência a recorrência à trombose venosa, claudicação venosa, úlcera venosa maleolar persistente e varizes do membro inferior”⁽¹³⁾, Em 1967 Cockett et al descreveram a síndrome pós trombótica relacionada à trombose íleo femoral por estenose da veia íliaca comum. A sua ocorrência é duas vezes mais frequente em mulheres jovens (média de idade de 26,5 anos) e 53% dos casos apresentaram ulcerações ao longo de 36 meses de seguimento pós trombose ⁽¹⁴⁾.

Figura 1: flebografia das veias íliacas dos estudos de Cockett e Thomas (15).

Setas em branco mostram a falha de enchimento da veia íliaca comum esquerda e a presença de circulação colateral via veia lombar ascendente esquerda.

Cockett e Thomas notaram que os paciente poderiam passar longos períodos assintomáticos devido a formação de circulação colateral e fatores como cirurgias, enfermidades graves ou gravidez poderia desencadear os

sintomas. Os estudos de Cockett e Thomas descreveram os métodos angiográficos pelos quais era possível visualizar a compressão da veia ilíaca comum esquerda. Primeiramente realizaram imagens angiografias seriadas por punção transtrocantérica, com isto conseguiram avaliar a circulação colateral ao redor do ponto de obstrução, porém devido ao fluxo lento das veias e. como se trata de um estudo de fluxo na região realizaram algumas modificações na técnica realizando a punção das veias femorais comuns com outro meio de contraste mais denso, com isso foi possível avaliar a compressão da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita junto ao promontório além da circulação colateral. ⁽¹³⁻¹⁵⁾. (Figura 1).

São encontrados na literatura médica o nome de Síndrome de May-Thurner e/ou Síndrome de Cockett; aqui, consideraremos apenas como, síndrome da compressão venosa ilíaca ou oclusão não trombótica da veia ilíaca como sugerido por Seshadri Raju em 2006 ^(9, 16, 17).

1.3 Epidemiologia

A oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda foi estimada em 15-22% da população, de forma geral, nos estudos de May e Thurner ⁽¹¹⁾, da mesma maneira nos estudos mais antigos de *Erich e Krumbhaar 1943 apud May ⁽¹¹⁾ indica uma prevalência de 21-30%. Kibbe et al 2004 observaram uma prevalência de 24% estenose da veia ilíaca comum esquerda maior ou igual à 50% ⁽¹⁰⁾. Esses dados foram obtidos através de tomografias (sem outro método diagnóstico adicional) realizadas por qualquer motivo na unidade de emergência, porém pode ser encontrada em 66% dos paciente com sintomas de insuficiência venosa do membro inferior avançada (edema importante e/ou alterações tróficas na pele) submetidos a flebografia transfemoral para o diagnóstico de estenose da veia ilíaca comum esquerda ⁽⁹⁾.

A incidência é 4:1 maior nas mulheres ^(13, 14), e a faixa etária de 20-30 anos de idade^(13, 14) é a mais acometida, porém trabalhos mais recentes mostram que as manifestações podem ocorrer em qualquer faixa etária ^(9, 17).

* Erich WE, Krumbhaar EB. A frequent obstructive anomaly of the mouth of the left common iliac vein. American Heart Journal. 1943;26:737-50.

1.4 Critérios diagnósticos e exames subsidiários

O diagnóstico da estenose das veias ilíacas é clínico, baseado na presença de sintomas sugestivos da síndrome descrita por Cockett, mas como os sintomas relacionados a IVC são muito variáveis, a investigação com exames secundários é fundamental para sua confirmação .

A circulação venosa é um sistema de baixa pressão, alto fluxo, baixa resistência e convergente, o que torna a avaliação hemodinâmica da estenose da veia ilíaca muito imprecisa ^(7, 18). Desta forma a avaliação da obstrução da drenagem venosa do segmento compreendido entre a veia femoral comum e a veia cava inferior é feita com exames morfológicos ⁽⁸⁾.

Define-se como estenose significativa uma diminuição de pelo menos 50% da luz da veia ilíaca ⁽¹⁹⁻²⁴⁾. Segundo Neglen 2017 ⁽²⁴⁾

Essa medida foi escolhida arbitrariamente baseado no fato de que a maioria dos pacientes tratados com esse grau de obstrução melhoraram clinicamente.

1.4.1 Ultrassonografia com Duplex scan

A ultrassonografia com Duplex scan colorido é o primeiro exame a ser realizado em pacientes com sinais de insuficiência venosa crônica segundo as diretrizes do American Venous Forum com recomendação IA uma vez que é seguro e não invasivo ⁽²⁵⁾. Embora o ultrassom seja eficiente para a detecção de insuficiência venosa nos membros inferiores, ele não consegue avaliar adequadamente anormalidades da veia ilíaca comum esquerda devido a sua posição profunda na pelve. Ultrassonografistas experientes não conseguem localizar as veias ilíacas em até 20% dos casos ⁽²⁶⁾. O diagnóstico da estenose pelo ultrassom com duplex scan da veia ilíaca comum esquerda é baseado em alterações decorrentes da obstrução do fluxo sanguíneo como a alteração do fluxo fásico com a respiração, assimetria da morfologia da onda e velocidade do fluxo das veias femorais comum e refluxo da veia femoral comum ⁽²⁷⁾, porém a ausência destas alterações não excluem a lesão ⁽²⁸⁾. Mousa et al em 2016

mostrou uma sensibilidade de 70% e especificidade de 80% para o diagnóstico ultrassonográfico de estenose maior que 50% da veia ilíaca comum esquerda, quando há presença de refluxo maior que 2,5s na veia femoral comum esquerda. ⁽²⁹⁾

1.4.2 Angiotomografia

A angiotomografia é um exame não invasivo que possibilita a aquisição de imagens de alta qualidade e resolução para a avaliação anatômica da região de interesse ⁽³⁰⁾. Para a aquisição de imagens das veias ilíacas e cava inferior utiliza-se uma aquisição de imagens tardias (90 a 110s) após a injeção de cerca de 100mL de contraste iodado por veias do membro superior (preferencialmente na prega antecubital que possibilitem fluxo de até 5mL/s) ⁽³¹⁾. Apesar da alta qualidade as imagens sofrem com artefatos de fluxo ocasionando falta de uniformidade da opacificação dos vasos venosos. A veia cava inferior suprarrenal recebe sangue com maior concentração de contraste (devido ao rápido fluxo do contraste através dos rins) em relação a veia cava infrarenal que recebe sangue não opacificado proveniente do fluxo mais lento do meio de contraste nos membro inferiores o que pode dificultar a interpretação das imagens das veias ilíacas ⁽³⁰⁾. A tomografia pode claramente distinguir a presença ou não de trombose venosa nas veias ilíacas, mas as compressões, adesões e esporões podem não ser facilmente visibilizados, caso a tomografia seja realizada com cortes de 10mm ^(32, 33). Oguzkurt et al em 2005 mostraram que nos casos de síndrome de compressão da veia ilíaca o diâmetro médio da veia ilíaca comum esquerda é de 3,5mm, resultado esse obtido na revisão de 10 casos de pacientes com síndrome de compressão da veia ilíaca, com colimação de 5mm e reconstrução das imagens, durante a fase venosa do contraste, de 5mm ⁽³³⁾. Kibbe et al em 2004 revisou as tomografias de abdômen e pelve de 50 pacientes realizadas por dor abdominal, os parâmetros usados foram variados, colimação de 2-5mm com reconstruções de 1 a 5 mm e utilizou 125-150 mL de contraste iodado, com esses parâmetros ela foi capaz de avaliar a presença ou não de estenose das veias ilíacas ⁽¹⁰⁾. A tomografia avaliada em fase tardia após a injeção de contraste pode mostrar a

compressão da veia ilíaca no plano transversal, o que é preferível em relação ao plano coronal para esta avaliação e também excluir outras causas de compressão (tumores malignos e benignos na pelve, fibrose retroperitoneal, aneurismas, cistos, lesões iatrogênicas e outras etiologias) ^(7, 34), mas apesar dos bons resultados para avaliação morfológica da região, ainda não tem sensibilidade e especificidade comprovadas para o diagnóstico da síndrome da compressão venosa ilíaca pela falta de padronização da técnica ^(6, 24, 33, 35), utiliza grandes quantidades de contraste iodado e altos níveis de radiação ⁽³¹⁾. A angiotomografia, de acordo com as diretrizes *do american venous forum da society for vascular surgery*, possui recomendação IB e seus resultados necessitam ser validados contra métodos mais específicos como o ultrassom intravascular ⁽²⁴⁾

1.4.3 Angiografia por ressonância magnética

A ressonância magnética é também um exame não invasivo que serve como alternativa a tomografia para a análise de imagens de cortes transversais da pelve, bem como permite a realização de angiografia afim de auxiliar no diagnóstico da estenose das veias ilíacas. A grande vantagem em relação a tomografia é não utilizar contraste iodado e radiação ionizante o que permite múltiplas aquisições sem prejuízo para o paciente. O gadolínio utilizado como meio de contraste possui menos reações alérgicas e menor nefrotoxicidade ⁽³⁶⁾. A venografia por ressonância magnética compreende uma série de técnicas distintas que podem ser aplicadas afim de analisar a área de interesse, sendo isso uma vantagem aumentando assim sua eficiência ⁽³⁰⁾. As diferentes técnicas possibilitam avaliar o fluxo venoso na região, presença de colaterais e a estenose venosa propriamente dita, todos esses critérios fundamentais para o diagnóstico da síndrome de compressão ilíaca, sendo considerado anteriormente o método de escolha para o diagnóstico da síndrome da compressão venosa ilíaca ⁽³⁷⁾. No entanto, McDermont et al em 2013 mostraram que um mesmo paciente pode apresentar graus diferentes de compressão da veia ilíaca em exames repetidos ao longo do tempo, a depender do volume total circulante e posicionamento na mesa de exame, o

que leva a uma baixa confiabilidade do método ⁽³⁸⁾. Os autores compararam uma venografia por ressonância magnética realizada para pesquisa de compressão da veia ilíaca comum esquerda com outro exame realizado (ressonância magnética de abdômen ou angiotomografia de abdômen) pelo menos 6 meses após o inicial encontraram uma variação para menos da estenose de 36,20%. Sua conclusão foi que uma única ressonância magnética não é confiável para o diagnóstico. A venografia por ressonância magnética e a ressonância magnética são excelentes métodos diagnósticos de trombose das veias ilíaca e cava inferior possuindo recomendação IA de acordo com as diretrizes do *American Venous Forum da Society for Vascular Surgery*, mas não possui recomendação para o diagnóstico da estenose das veias ilíacas ^(30, 39).

1.4.4 Flebografia transfemoral com subtração digital

A flebografia por punção femoral bilateral descrita desde os estudos de Cockett (Figura 1), é realizada injetando-se contraste iodado através da punção direta da veia femoral comum, ou punção transtrocanteriana (esta última abandonada) ⁽⁴⁰⁾. Na presença de oclusão da veia ilíaca comum esquerda ou estenose da veia ilíaca comum esquerda observam-se um ou mais dos seguintes sinais: circulação colateral pélvica, alargamento da veia ilíaca comum, baixa densidade de contraste na veia ilíaca comum esquerda no ponto de cruzamento com a artéria ilíaca comum direita, defeitos intraluminais e falhas de enchimento de contraste. Esses sinais podem significar uma estenose com comprometimento hemodinâmico ⁽⁴¹⁾.

Apesar da flebografia transfemoral com subtração digital em um único plano ser o método diagnóstico padrão para o diagnóstico da síndrome de compressão venosa ilíaca ^(5, 24, 29, 34, 41, 42) algumas observações necessitam ser realizadas. A Flebografia transfemoral não consegue avaliar as estruturas ao redor e subestima as estenoses pois muitas vezes utiliza parâmetros secundários e subjetivos para a confirmação do diagnóstico, uma vez que a compressão se dá no sentido ântero posterior e a flebografia transfemoral não consegue avaliar a compressão neste sentido (as imagens são avaliadas no

plano coronal). Segundo Raju e Neglen 2014 a flebografia transfemoral consegue realizar o diagnóstico em 75% dos casos⁽⁴³⁾, achados estes que são comparáveis com o estudo de Cockett et al 1967 que mostrou que a flebografia é positiva em 65% dos casos quando comparado com moldes *post mortem* das veias e artérias ilíacas preenchidos com polímeros para avaliar os pontos de compressão. Afim de minimizar este efeito utiliza-se flebografia multiplanar, com diversas aquisições oblíquas para caracterizar melhor o ponto de compressão e quantificar estenose venosa, o que é impossível com a flebografia em um só plano. ⁽⁴²⁾.

Neglen em 2002, observou que a flebografia em relação ao IVUS tem sensibilidade de 45% e preditivo negativo de 49% para estenoses de 70% ⁽⁴⁴⁾. Atualmente, apesar da flebografia ser o método mais utilizado para o diagnóstico recomenda-se a associação de outro método para o diagnóstico como o ultrassom intravascular.

De acordo com as diretrizes do *American Venous Forum da Society for Vascular Surgery*, a flebografia das veias ilíacas é utilizado no pré-operatório para o planejamento do tratamento endovascular bem como no intraoperatório possuindo recomendação IB, e deve ser associado a outro método para melhor caracterização da compressão da veia ilíaca ⁽²⁴⁾.

1.4.5 Ultrassom intravascular (IVUS)

O ultrassom intravascular é indiscutivelmente o melhor método para quantificar a estenose das veias ilíacas bem como avaliar a causa intravascular descrita classicamente (espóres) ^(24, 42, 43, 45, 46). Atualmente é empregado durante o tratamento da estenose da veia ilíaca em associação com a flebografia transfemoral e esta associação é considerada por alguns autores como o novo padrão ouro, pois auxilia no dimensionamento da veia ilíaca para escolha adequada do dispositivo para correção da estenose (stent), avaliação intravascular quanto a presença de espóres, e todos os outros achados da flebografia transfemoral ^(5, 17, 24, 27, 42).

Entretanto o custo para a utilização do IVUS é muito alto e é necessário experiência para interpretação das imagens ^(47, 48). Além disso, o IVUS isoladamente não permite avaliar a presença de circulação colateral na pelve

(44). O alto custo dos cateteres de IVUS e a necessidade da aquisição de um aparelho adicional muitas vezes inviabiliza o seu uso. Isso levou a alguns autores a avaliar a real necessidade do IVUS para o tratamento das estenoses das veias ilíacas. Ascher et al (45, 49) observaram que a presença do sinal do alvo (rarefação do contraste na veia ilíaca comum esquerda junto a sua confluência com veia ilíaca direita) tem uma boa correlação à estenose significativa pelo IVUS, o que faria com que a necessidade do IVUS seja limitada a no máximo um terço dos casos. Apesar do detalhe e qualidade das informações fornecidas pelo IVUS, devido ao seu alto custo, atualmente o IVUS não é utilizado rotineiramente para o diagnóstico da estenose das veias ilíacas e é utilizado apenas durante o tratamento das estenoses das veias ilíacas (44, 45, 50).

1.4.6 Angiografia rotacional tridimensional (Tomografia de feixes cônicos)

Uma nova modalidade de angiografia, muito utilizada na neurorradiologia e para correção de aneurismas complexos da aorta torácica e abdominal é a angiografia rotacional tridimensional (51, 52). Para a realização de uma angiografia tridimensional faz-se uma tomografia computadorizada de feixes cônicos, que é realizada durante uma aquisição angiográfica em um giro contínuo do arco em “C”. As imagens captadas geram imagens semelhantes à uma tomografia computadorizada convencional, estas são transferidas para uma estação de trabalho, que podem ser processadas a fim de reconstruir um modelo tridimensional para quantificar a estenose ou a área do vaso e avaliar o grau de dilatação e estenose do vaso e sua relação com as estruturas vizinhas de forma superior a angiografia por subtração digital (52, 53). Outra vantagem da angiografia tridimensional é a possibilidade de avaliar todos os sinais de uma flebografia transfemoral associado a um modelo tridimensional dos vasos (o que lembra muito os modelos de polímeros de Cockett e Thomas 1965) bem como os cortes tomográficos nos planos transversal, coronal e sagital.

Essa avaliação do modelo tridimensional para avaliação das veias ilíacas já foi realizada em um tomógrafo com 64 canais de detecção. Kuo et al

realizaram uma angiografia com subtração digital por punção transfemoral seguida de uma venografia por tomografia em um tomógrafo com 64 detectores. O objetivo dos autores era avaliar a correlação da intensidade refluxo através das veias ilíacas internas e da velocidade do fluxo nas veias ilíacas com o grau de estenose da veia ilíaca observada no modelo tridimensional adquirido através da tomografia 3D. Desta forma conseguiram reconstruir um modelo tridimensional das veias ilíacas afim de quantificar a estenose. A flebografia com subtração digital avaliou a presença de circulação colateral e grau de refluxo nas veias ilíacas ⁽⁵⁴⁾, porém não avaliaram a sensibilidade ou especificidade do método para o diagnóstico da estenose da veia ilíaca. Os autores observaram que a presença de estenoses maiores ou iguais a 81% (pelo modelo 3D) apresentavam associação com refluxo intenso através das veias ilíacas internas. A técnica empregada, inicialmente uma angiografia venosa por punção transfemoral e em seguida transferir o paciente para o tomógrafo para a realização da venografia por tomografia, necessita manter a punção femoral e transporta-lo do aparelho de angiografia para o tomógrafo esta é uma limitação para realizar esse exame de rotina nos serviços de imagem, bem como é necessário uma dose de radiação e contraste muito superior a tomografia de feixes cônicos realizada pelo arco em C ⁽⁵⁵⁾.

2. Hipótese

Como descrito acima, a Síndrome de compressão ilíaca é uma condição prevalente, com repercussões clínicas relevantes. Apesar de todo o avanço tecnológico seu diagnóstico preciso ainda depende de exames que além invasivos, caros e não amplamente disponíveis (o ultrassom intravascular) tem sensibilidade baixa (flebografia) ou ainda não possuem padronização adequada (angioressonância e angiotomografia).

Assim, nossa hipótese é que a angiografia rotacional tridimensional é um exame melhor que os atualmente disponíveis para o diagnóstico da compressão da veia ilíaca comum esquerda, por ter uma maior sensibilidade, menor custo e ser pouco invasivo

3. Objetivo

Comparar a angiografia rotacional tridimensional com a flebografia transfemoral bilateral com subtração digital para o diagnóstico da estenose ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda.

4. Metodologia

4.1 Sumário da Metodologia

Esse foi um estudo retrospectivo e prospectivo, no qual comparou-se a sensibilidade e especificidade da angiografia rotacional tridimensional com a flebografia transfemoral no diagnóstico da estenose ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda.

Os exames de angiografia rotacional tridimensional foram avaliados quantitativamente quanto a presença de estenose ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda e as imagens da flebografia transfemoral com subtração digital examinadas por diferentes especialistas na área. Comparamos os resultados obtidos na angiografia rotacional tridimensional e flebografia transfemoral bilateral, que é o atual padrão para o diagnóstico da estenose ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda.

4.2 Ética

O projeto foi aprovado pelo Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Nove de Julho (número: 48316015.7.0000.5455).

Os pacientes recrutados para o estudo receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e só foram incluídos no estudo após sua concordância e assinatura.

4.3 Casuística

4.3.1 Retrospectiva

Foram incluídos pacientes do Hospital 9 de Julho que realizaram flebografia com subtração digital e angiografia rotacional tridimensional para pesquisa de estenose ou oclusão da veia ilíaca comum esquerda no período de 2013 até 2015 cujos prontuários encontram-se disponíveis no serviço de arquivo médico do referido Hospital. Desses prontuários obtivemos as imagens

dos exames de flebografia transfemoral com subtração digital bem como da flebografia transfemoral rotacional tridimensional.

4.3.2 Prospectiva

Todos os pacientes com suspeita de estenose ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda atendidos no Hospital Nove de Julho no período de 2015 a 2017 para a realização de flebografia transfemoral bilateral com subtração digital foram convidados a participar do estudo afim de realizar também a flebografia rotacional tridimensional e incluídos após assinatura do TCLE.

4.3.3 Critérios de Inclusão

Todos os pacientes com suspeita de estenose ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda e que foram submetidos à angiografia rotacional tridimensional e à flebografia transfemoral bilateral com subtração digital.

Critérios de não inclusão

Não foram incluídos paciente que:

- não assinarem o TCLE.
- não realizaram ambos os exames complementares.

4.4 Descrição das técnicas

Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador utilizando a padronização técnica como segue:

4.4.1 Flebografia transfemoral

Punção das veias femorais comuns direita e esquerda guiada por US Doppler colorido (Sonosite MicroMaxx ®com transdutor de 5-12Mhz) sob anestesia local com Lidocaina 2 % e colocação de 1 introdutor angiográfico de 5Fr em ambos os lados. Aquisição de imagens angiográficas em aparelho Artis Zee® Siemens utilizando contraste iodado não iônico em bomba de infusão (Mark V – Medrad Boston®) à esquerda e injeção manual com seringa

angiográfica de 20 mL à direita. O meio de contraste utilizado foi diluído na proporção de 50:50 (50 % do meio de contraste e 50% de soro fisiológico a 0,9%). São injetados 15 mL da solução em cada lado. As imagens são adquiridas em apneia sem valsalva na projeção ântero posterior (FRENTE).

4.4.2 Angiografia rotacional:

Acesso é o mesmo realizado para a flebografia transfemoral.

A diluição do meio de contraste é a mesma utilizada para a flebografia transfemoral.

Utilizando-se a técnica Dyna CT do aparelho Artis Zee® Siemens, que é uma forma de tomografia com feixe cônico, é realizado uma aquisição rotacional contínua por 6 segundos de 200 graus simultânea a injeção de 7 mL de contraste por segundo com um total de 50 mL por 7 segundos em bomba de infusão automática (Mark V – Medard Boston®) a esquerda e uma seringa para injeção manual a direita de 50 mL. Utiliza-se um atraso na aquisição de imagens de 1 segundo para proporcionar o enchimento das veias ilíacas.

As imagens adquiridas são transferidas para a estação de trabalho Leonardo Artis Zee® Siemens com a possibilidade de análise em cortes axiais, sagitais, coronais e reconstrução tridimensional.

A Aquisição tridimensional possibilita a avaliação anteroposterior (FRENTE), posteroanterior (POSTERIOR), oblíquo anterior direito, oblíquo anterior esquerdo, cranial e caudal com uma única aquisição.

4.5 Análise das imagens

As imagens da flebografia transfemoral foram analisadas por quatro examinadores independentes, dois radiologistas e dois cirurgiões vasculares com ampla experiência em imagens vasculares.

Os achados angiográficos de estenose ou oclusão da veia ilíaca comum esquerda são (13, 14, 17, 41, 47): oclusão da veia ilíaca comum esquerda, estenose da veia ilíaca comum esquerda, circulação colateral, “alargamento” da veia ilíaca comum esquerda, baixa densidade de contraste na veia ilíaca comum esquerda, falhas de enchimento de contraste e septos “intraluminais”. Após analisar as imagens da flebografia com subtração digital os examinadores

emitiram a sua conclusão: compressão da veia ilíaca comum esquerda $\geq 50\%$ SIM ou NÃO. Como não há um score padrão pela flebografia para quantificar a estenose ⁽²⁴⁾, a classificação SIM ou NÃO ficou a critério do examinador. Os examinadores receberam uma identificação numérica de 1 a 4. Os examinadores 1 e 2 são radiologistas e os examinadores 3 e 4 são cirurgiões vasculares. O resultado dos 4 examinadores foi submetidos a um teste de concordância interobservador kappa de Cohen ⁽⁵⁶⁾.

As imagens das angiografias rotacionais foram avaliadas de forma quantitativa apenas pelo médico executor do exame, uma vez que é possível calcular a porcentagem de estenose da veia ilíaca comum esquerda de forma padronizada e de forma não interpretativa sem conhecimento prévio do resultado da flebografia transfemoral (os exames são realizados ao mesmo tempo). A estenose da veia ilíaca foi expressa em porcentagem e calculada utilizando-se o menor diâmetro da veia ilíaca comum esquerda (d1) dividido pelo maior diâmetro da veia ilíaca comum contralateral (d2) menos um multiplicado por 100. Fórmula: $(1-(d1/d2)) \times 100$.

É considerado exame positivo estenoses maiores ou iguais a 50% da veia ilíaca comum esquerda.

A identificação dos examinadores não foi disponibilizada entre eles e a identificação das imagens foi ocultada para os examinadores.

4.6 Análise dos dados

Sabendo que a flebografia com subtração digital consegue fazer o diagnóstico em 65% dos casos ⁽⁴³⁾ foi realizado o cálculo do tamanho da amostra para que a flebografia tridimensional possa diagnosticar a presença de estenose ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda em 99% através do *software R* pacote *pwr* ⁽⁵⁷⁾. Para que a amostra tenha 99% de força obtivemos como amostra mínima 33 casos (Gráfico 1).

Os resultados da flebografia transfemoral e flebografia 3D foram comparados para avaliar a relevância estatística. Para isso foi analisado a normalidade da amostra. Utilizando o teste de Shapiro-Wilk ⁽⁵⁸⁾ para avaliar a normalidade da amostra bem como um gráfico de densidade para análise da

curva de normalidade obtivemos uma amostra não normal, desta forma para a comparação dos dados utilizou-se o teste de Wilcoxon ^(58, 59)

Gráfico 1: cálculo da amostra para aumento do diagnóstico de 65% para 99%, com poder da amostra de 99%.

Foram analisadas a sensibilidade e especificidade da flebografia 3D em comparação com nossos controles (flebografia transfemoral com subtração digital), bem como os valores preditivos positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa foram analisados.

Para a melhor análise da sensibilidade e especificidade foi calculada a curva ROC (*receiver-operating curve*) ⁽⁶⁰⁾, com ela ilustrado o melhor valor, ou seja, o resultado com o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para o resultado do exame de flebografia tridimensional.

O resultado da análise da flebografia transfemoral com subtração digital pelos examinadores foi avaliado quanto a concordância entre os resultados e independente quando necessário.

Para a análise estatística foi utilizado o programa R: R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL, <https://www.R-project.org/>.

5. Resultados

No período de 2013 a 2017 foram encaminhados para o Hospital 9 de Julho 115 pacientes com diagnóstico de insuficiência venosa dos membros inferiores para a realização, de flebografia com subtração digital por suspeita clínica de estenose ou oclusão da veia ilíaca comum esquerda, 19 pacientes foram incluídos na análise retrospectivamente e 96 na análise prospectivamente. Dezenove pacientes não foram incluídos, 15 da análise retrospectiva (não foram encontrados um dos exames) e 4 da análise prospectiva pois se recusaram a realizar a flebografia tridimensional.

Figura 2: imagem da flebografia transfemoral utilizada para análise.

Sinais observados na compressão da veia ilíaca comum esquerda. Circulação colateral (pontas de seta), alargamento da veia ilíaca comum esquerda (em A e B), baixa densidade de contraste na veia ilíaca comum esquerda no ponto de cruzamento com a artéria ilíaca comum direita na desembocadura desta na veia cava inferior (A e B) e falha de enchimento de contraste (seta figura B)

Para avaliar a concordância entre os observadores utilizou-se o teste kappa de Cohen ⁽⁴⁸⁾. Após a avaliação obtivemos como resultado um índice de kappa de Cohen de 0,3 para os quatro examinadores, analisamos então a concordância entre todos os examinadores e desta forma 2 examinadores foram excluídos devido a baixa concordância da análise. Os examinadores 1 e 2 foram excluídos (kappa de Cohen 0,2 [0,023-0,37], $p=0,090$), prosseguiu-se a análise dos dados com o resultado da análise dos examinadores 3 e 4 que obtiveram alto índice de concordância (kappa de Cohen 0,7 [0,53-0,82], $p<0,001$). Desta forma consideramos flebografia transfemoral com subtração digital positiva, para estenose maior ou igual a 50%, quando ambos os examinadores 3 e 4 concordam com o resultado.

Figura 3: angiografia rotacional tridimensional utilizada para o cálculo da estenose.

Projeções utilizadas para a análise das imagens tridimensionais. Circulação colateral A e D, compressão venosa e relação com estruturas anatômicas B e C.

A média da idade foi de 46,9 anos (18 a 80 anos) com mediana de 45 anos, 71,9% são do sexo feminino (n=69) e 28,1% do sexo masculino (n=27) Os motivos da indicação da investigação diagnóstica estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: motivos da indicação da investigação diagnóstica da compressão da veia ilíaca comum esquerda.

I n d i c a ç ã o	Classificação CEAP (clínica)	n
	0	1
	C1	1
	C2	7
	C3	67
	C4	13
	C5	2
	C6	5
e x a m e	Total	96
	Sintomas de congestão pélvica	n
	Sim	15
	Não	81
	Total	96

A flebografia com subtração digital transfemoral foi positiva em 34,3% (n=33) e negativa em 65,7% (n=63) dos casos. A angiografia rotacional apresentou estenose superior ou igual a 50% em oitenta por cento dos casos (n=57). Trinta e três pacientes apresentaram estenose igual ou maior que 50% e flebografia transfemoral positiva (n=33). dezesseis pacientes com flebografia negativa também não apresentaram estenose maior ou igual a 50% na flebografia tridimensional (Tabela 2)

Tabela 2: flebografia transfemoral com subtração digital versus flebografia tridimensional considerando 50% de estenose como exame positivo.

	Flebografia Positiva	Flebografia Negativa	Total
Flebografia 3D positiva	33	47	80
Flebografia 3D negativa	0	16	16
Total	33	63	96

A média de estenose pela flebografia tridimensional foi de 64,5% (mínimo=9%, máximo de 97%) e a mediana da estenose da veia ilíaca comum esquerda na amostra foi de 70,5%. Os pacientes que apresentaram flebografia transfemoral positiva obtiveram uma média de 76% de estenose da veia ilíaca comum esquerda com mediana de 76% (50-97%, $p < 0,001$) (Gráfico 2).

Utilizando os dados obtidos, calculou-se a curva ROC para sensibilidade e especificidade do novo método (Flebografia tridimensional) utilizando-se como controle os resultados da flebografia transfemoral com subtração digital e obteve-se como melhor valor quanto a sensibilidade e especificidade 64,5 % de estenose o que traz 57,1% especificidade de e 90,9% de sensibilidade (Gráfico 3). O cálculo da área abaixo da curva ROC (AUC) é de 80,4%.

A flebografia 3D com valor de corte de 50% de estenose tem preditivo positivo de 41% e o valor preditivo negativo de 100%, considerando o valor de 64,5% de estenose temos valor preditivo positivo de 53% e valor preditivo negativo de 92%.

A flebografia 3D com valor de corte de 50% de estenose tem preditivo positivo de 41% e o valor preditivo negativo de 100%, considerando o valor de 64,5% de estenose temos valor preditivo positivo de 53% e valor preditivo negativo de 92%.

Gráfico 2: média da estenose segundo a flebografia 3D, usando como parâmetro normal a veia ilíaca comum direita (A) e a veia ilíaca comum esquerda (B), em relação flebografia transfemoral.

Gráfico 3: curva ROC flebografia 3D vs flebografia com subtração digital.

A fim de avaliar o quanto a flebografia tridimensional muda o diagnóstico clínico ou influencia na intensão de tratamento utilizamos a razão de verossimilhança (RV) para o exame positivo e negativo com 50% de estenose (valor de referencia) e estenose de 64,5% que foi calculada na curva de especificidade e sensibilidade. Para 50% de estenose a razão de verossimilhança positiva é de 2,2 e a razão de verossimilhança negativa é de zero. Quando mudamos o parâmetro da estenose para 64,5% a razão de verossimilhança positiva é de 2,14 e a razão de verossimilhança negativa é de 0,15. Calculamos também a probabilidade pré teste para utilizar a razão de verossimilhança no nomograma de Fagan (Gráfico 4) afim de calcular a probabilidade pós teste com RV positiva e RV negativa ⁽⁶¹⁾. A linha azul mostra que com RV positiva aumentamos a probabilidade pós teste para pouco mais de 50%, e com RV negativa a probabilidade pós teste é em torno de 5 a 6 %,

ou seja como um resultado do novo teste negativo a probabilidade de ser realmente doente é muito baixa.

Gráfico 4: nomograma de Fagan para cálculo da probabilidade pré teste e pós teste (angiografia rotacional tridimensional).

A esquerda calculou-se a probabilidade pós teste com estenose de 50% e a direita a probabilidade pós teste com estenose de 64,5%. Azul para exame positivo, vermelho para exame negativo

6. Discussão

O diagnóstico da estenose e ou oclusão da veia ilíaca comum esquerda é um desafio uma vez que não possui um teste padrão ideal ⁽⁴²⁾. A flebografia transfemoral com subtração digital, teste padrão para o diagnóstico da estenose ou oclusão da veia ilíaca comum esquerda, tem resultado interpretativo e esta característica pode ser notada pela falta de uniformidade nos resultados dos examinadores. A concordância dos quatro examinadores foi baixa (kappa de Cohen = 0,3) devido a falta de homogeneidade dos resultados, de tal modo que ao excluir os dois examinadores (ambos radiologistas) com o menor índice de concordância obtivemos um coeficiente kappa de 0,7 (alto índice de concordância) ⁽⁶²⁾, apesar da ampla experiência com imagens vasculares dos examinadores escolhidos, este fato pode ser explicado pela maior familiaridade com a doença vascular dos cirurgiões vasculares em relação aos radiologistas. A angiografia rotacional tridimensional conseguiu eliminar esse caráter interpretativo, permitiu o cálculo quantitativo da estenose em diversas posições, a avaliação de um molde tridimensional das veias ilíacas associado a flebografia transfemoral, bem como a avaliação da circulação colateral e do refluxo nas veias ilíacas.

A flebografia tridimensional foi mais sensível para a detecção da estenose da veia ilíaca comum esquerda em relação a flebografia transfemoral com subtração digital. O gráfico 2 mostra um maior número de casos positivos em relação a flebografia transfemoral por subtração digital (os pacientes são seus controles) e diante disso realizamos a comparação de especificidade e sensibilidade dos exames através da curva ROC. No gráfico 3 a curva ROC mostra o valor ideal para estenose significativa de 64,5%, (AUC 80,4%) este o melhor valor de especificidade de sensibilidade da amostra, com 50% de estenose a flebografia tridimensional tem sensibilidade de 100% mas especificidade próximo a 25%. A baixa especificidade muito provavelmente se deve ao exame padrão de caráter interpretativo comparado com a flebografia tridimensional, porém vale ressaltar que esse valor de corte superior a 50% (64,5%) para estenose significativa corrobora com trabalho de Kibbe et al 2004 ⁽¹⁰⁾ que avaliando tomografias de pacientes sem queixas observou que 24% de

paciente assintomáticos apresentavam estenoses maiores que 50%, o que mantém a discussão se 50% é um valor ideal para estenose significativa ⁽²⁴⁾.

A utilização da flebografia tridimensional é um exame útil na prática clínica para descartar a presença ou não de compressão da veia ilíaca comum esquerda na amostra. Um resultado negativo (estenose menor que 50%) é capaz de excluir a doença dado que sua razão de verossimilhança negativa é muito baixa (RV negativa = zero, para 50% de estenose), e transpondo isso para o nomograma de Fagan (gráfico 4) a probabilidade pós teste de ter compressão significativa é inferior a 0,1%.

Atualmente tem sido proposto a utilização do ultrassom intravascular associado à flebografia para a confirmação do diagnóstico e para definição terapêutica, porém o método é caro e mais invasivo. A comparação do custo do IVUS com a angiografia rotacional na época da realização do estudo mostrou um custo 4 vezes maior (apenas os insumos utilizados, sem contar o custo da aquisição do equipamento de IVUS). Para a realização do IVUS é necessário um acesso de maior calibre ⁽⁴²⁾ em relação a flebografia transfemoral e a introdução de um cateter através da lesão. A associação da flebografia tridimensional à flebografia transfemoral nos parece mais razoável para a maioria dos casos.

Outro ponto de discussão na literatura é o valor de uma estenose significativa. Utilizamos como recomendação as diretrizes do *American Venous Forum* ⁽⁶³⁾. Nesta diretriz utiliza-se como valor de referência 50% de estenose da veia ilíaca comum esquerda pela flebografia transfemoral, ou 50% de redução da área do vaso medida pelo ultrassom intravascular ou estenose de 50% da veia ilíaca comum esquerda dado pelo menor diâmetro no corte transversal do ultrassom intravascular, esse resultado é baseado no resultado da boa resposta pós tratamento da angioplastia com stent dos pacientes com estenoses maiores ou iguais a 50% ⁽²⁴⁾. Sabe-se que os critérios citados acima são calculados utilizando a veia ilíaca comum esquerda como referência o que pode causar uma supervalorização da estenose, o seu trajeto anterior a quinta vertebra lombar faz com que a veia ilíaca comum esquerda assuma uma aparência mais calibrosa que a veia ilíaca comum direita. A discreta compressão ântero posterior e a falta de “estrutura muscular” na parede das

veias faz com que a veia ilíaca comum esquerda adquira um formato de elipse e não circular, outra consideração é que a presença de uma estenose ocasiona dilatação a montante, neste caso caudal à estenose, o que pode causar erro no cálculo ⁽¹⁰⁾. Afim de minimizar o erro utilizamos a veia ilíaca comum direita como referência o que não é frequente na literatura, e apesar de descrito que é indiferente utilizar a veia ilíaca comum esquerda como denominador para o cálculo da estenose ^(10, 24), na amostra obtivemos como média de estenose 64,5% utilizando-se a veia ilíaca comum direita e 72,9% utilizando-se a veia ilíaca comum esquerda como denominador ($p < 0,001$), ou seja a utilização da veia ilíaca comum esquerda aumentou a gravidade da estenose na amostra. Apesar desta diferença não ser significativa para outros autores novos estudos poderão confirmar essa observação.

Uma grande desvantagem da flebografia tridimensional é a necessidade de realizar um acesso profundo por punção da veia femoral comum, porém não houve nenhuma intercorrências relacionada ao acesso, que é de pequeno calibre, além disso é muito bem estabelecido que um acesso vascular profundo realizado por punção guiada por ultrassonografia minimiza muito as complicações ⁽⁶⁴⁾.

A utilização de radiação ionizante no método é um ponto a ser discutido, principalmente se levarmos em consideração a população mais acometida, mulheres na faixa etária entre a segunda e terceira décadas de vida em idade fértil. Quando comparamos a radiação ionizante utilizada por uma tomografia convencional e da flebografia tridimensional (durante uma aquisição de 8 segundos) realizada pelo aparelho utilizado (Siemens Artis Zee com técnica DynaCT) a dose é 16,40% menor no abdômen quando comparado a um tomógrafo de múltiplos detectores (7,04mSv vs 8,42mSv) ⁽⁵⁵⁾, neste estudo a flebografia tridimensional foi realizada com um tempo de aquisição de 6s ou seja a dose é ainda menor que 7,04mSv. Outras empresas como Phillips, GE e Toshiba também possuem tecnologia nos seus aparelhos para a realização de tomografia de feixes cônicos e a substituição natural dos aparelhos antigos por novos modelos com baixa emissão de radiação possibilitará o uso desta técnica de forma ampla.

7. Conclusão

A Flebografia tridimensional é um exame mais sensível em relação a flebografia transfemoral com subtração digital para o diagnóstico da estenose e ou oclusão não trombótica da veia ilíaca comum esquerda, e muito eficiente para afastar a presença da doença.

A facilidade da sua interpretação pode auxiliar futuros trabalhos na busca da estenose significativa da veia ilíaca comum esquerda que ainda é motivo de debate, e pode tornar-se o novo padrão ouro em relação aos demais exames disponíveis.

8. REFERÊNCIAS

1. Joseph D. Raffetto RTE. Chronic venous disorders: postthrombotic syndrome, natural history, pathophysiology and ethiology. In: Sidaway ANP, Bruce A., editor. Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy. II. 9th ed: Elsevier; 2019. p. 2049-65.
2. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *Journal of vascular surgery*. 1995;22(5):622-8.
3. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg*. 1995;21(2):307-12; discussion 13.
4. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2008;23(3):103-11.
5. Mahnken AH, Thomson K, de Haan M, O'Sullivan GJ. CIRSE standards of practice guidelines on ilio caval stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(4):889-97.
6. Kenneth K. Kao DAR. Etiology and Management of Chronic Venous Insufficiency. In: Moore WS, editor. *Vascular and endovascular surgery : a comprehensive review*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2013. p. xviii, 972 p.
7. Meissner MH, Eklof B, Smith PC, Dalsing MC, DePalma RG, Gloviczki P, et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2007;46 Suppl S:68S-83S.
8. Neglen P, Thrasher TL, Raju S. Venous outflow obstruction: An underestimated contributor to chronic venous disease. *J Vasc Surg*. 2003;38(5):879-85.
9. Raju S, Neglen P. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: a permissive role in pathogenicity. *J Vasc Surg*. 2006;44(1):136-43; discussion 44.
10. Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, Eskandari M, Yao J, Matsumura J. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *J Vasc Surg*. 2004;39(5):937-43.
11. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology*. 1957;8(5):419-27.
12. May R, Thurner J. [A vascular spur in the vena iliaca communis sinistra as a cause of predominantly left-sided thrombosis of the pelvic veins]. *Z Kreislaufforsch*. 1956;45(23-24):912-22.
13. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg*. 1965;52(10):816-21.
14. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression.--Its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Br Med J*. 1967;2(5543):14-9.

15. Cockett FB. The iliac compression syndrome alias 'Iliofemoral thrombosis' or 'white leg'. *Proc R Soc Med*. 1966;59(4):360-1.
16. Raju S, Hollis K, Neglen P. Obstructive lesions of the inferior vena cava: clinical features and endovenous treatment. *J Vasc Surg*. 2006;44(4):820-7.
17. Raju S. Endovascular Repair of Chronic Venous Obstruction. In: Moore WS, editor. *Vascular and endovascular surgery : a comprehensive review*. 1. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2013. p. xviii, 972 p.
18. Raju S, Furrh JBT, Neglen P. Diagnosis and treatment of venous lymphedema. *J Vasc Surg*. 2012;55(1):141-9.
19. Neglen P. Chronic deep venous obstruction: definition, prevalence, diagnosis, management. *Phlebology*. 2008;23(4):149-57.
20. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology*. 1994;191(2):487-94.
21. Fraser DG, Moody AR, Martel A, Morgan PS. Re-evaluation of iliac compression syndrome using magnetic resonance imaging in patients with acute deep venous thromboses. *J Vasc Surg*. 2004;40(4):604-11.
22. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel A. Iliac compression syndrome and recanalization of femoropopliteal and iliac venous thrombosis: a prospective study with magnetic resonance venography. *J Vasc Surg*. 2004;40(4):612-9.
23. Oguzkurt L, Tercan F, Ozkan U, Gulcan O. Iliac vein compression syndrome: outcome of endovascular treatment with long-term follow-up. *Eur J Radiol*. 2008;68(3):487-92.
24. Neglen P. Endovascular reconstruction for primary iliac vein obstruction. In: Peter Gloviczki MCD, Bo Eklöf, fedor Lurie, THmas W. Wakefiels, editor. *Handbook of Venous and Lymphatic Disorders - Guidelines of the American Venous Forum - 4th ed*. 4th ed: CRC Press; 2017. p. 527-8.
25. Rafael D. Malgor NL. Duplex ultrasound scanning for chronic venous obstruction and valvular incompetence. In: Peter Gloviczki MCD, Bo Eklöf, fedor Lurie, THmas W. Wakefiels, editor. *Handbook of Venous and Lymphatic Disorders - Guidelines of the American Venous Forum - 4th ed*. 1. 4th ed: CRC Press; 2017. p. 151.
26. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, Kee ST, Razavi MK, Sze DY, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11(7):823-36.
27. Ascher E, Haimovici H. Haimovici's vascular surgery. 5th ed. Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2012. xviii, 1221 p. p.
28. Steven R. Talbot JSP. Extremity Venous Anatomy and Technique for Ultrasound Examination. In: John S. Pellerito JFP, editor. *Introduction to Vascular Ultrasonography*. 1. 6th ed: Elsevier; 2012. p. 369.
29. Mousa AY, Broce M, Yacoub M, Hanna P, Baskharoun M, Stone PA, et al. Validation of venous duplex ultrasound imaging in determining iliac vein stenosis after standard treatment of active chronic venous ulcers. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016;4(3):307-12.
30. Terri J. Vrtiska JFG. Computed Tomography and magnetic resonance imaging in venous disease. In: Peter Gloviczki MCD, Bo Eklöf, fedor Lurie,

- Thomas W. Wakefields, editor. Handbook of venous and Lymphatic disorders. 1. 4th ed: CRC press; 2017. p. 177-85.
31. Jan d. Blankensteijn LJSK. Computed tomography. In: Sidawy AN, Perler, Bruce A, editor. Rutherford's Vascular surgery and endovascular therapy. 1. 9th ed: Elsevier; 2019. p. 313-23.
 32. Brinegar KN, Sheth RA, Khademhosseini A, Bautista J, Oklu R. Iliac vein compression syndrome: Clinical, imaging and pathologic findings. World J Radiol. 2015;7(11):375-81.
 33. Oguzkurt L, Tercan F, Pourbagher MA, Kizilkilic O, Turkoz R, Boyvat F. Computed tomography findings in 10 cases of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. Eur J Radiol. 2005;55(3):421-5.
 34. Lamba R, Tanner DT, Sekhon S, McGahan JP, Corwin MT, Lall CG. Multidetector CT of vascular compression syndromes in the abdomen and pelvis. Radiographics. 2014;34(1):93-115.
 35. McDermott S, Oliveira G, Ergul E, Brazeau N, Wicky S, Oklu R. May-Thurner syndrome: can it be diagnosed by a single MR venography study? Diagn Interv Radiol. 2013;19(1):44-8.
 36. Jeffrey P Carpenter HL, Mamatha Dowda. Magnetic resonance imaging and arteriography. In: Sidaway ANP, Bruce A., editor. Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy. 1. 9th ed: Elsevier; 2019. p. 334.
 37. Wolpert LM, Rahmani O, Stein B, Gallagher JJ, Drezner AD. Magnetic resonance venography in the diagnosis and management of May-Thurner syndrome. Vasc Endovascular Surg. 2002;36(1):51-7.
 38. McDermott S, Oliveira GR, Wicky S, Oklu R. Measurements of the left common iliac vein diameter may not be consistent over time. J Vasc Interv Radiol. 2013;24(4):606-7.
 39. Froehlich JB, Prince MR, Greenfield LJ, Downing LJ, Shah NL, Wakefield TW. "Bull's-eye" sign on gadolinium-enhanced magnetic resonance venography determines thrombus presence and age: a preliminary study. J Vasc Surg. 1997;26(5):809-16.
 40. Cockett FB. The practical uses of venography. Br J Radiol. 1953;26(307):339-45.
 41. Richard H. Pin MTA, David Gillespie. Venography. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy 9th edition. 2019. p. 301-2.
 42. Gagne PJ, Tahara RW, Fastabend CP, Dzieciuchowicz L, Marston W, Vedantham S, et al. Venography versus intravascular ultrasound for diagnosing and treating iliofemoral vein obstruction. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017;5(5):678-87.
 43. Seshadri Raju PN. Ileocaval obstruction: endovascular treatment. In: Cronewet JL, Johnston, K.Wayne, editor. Rutherford's vascular surgery. 1. 8th ed: Elsevier; 2014.
 44. Neglen P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. J Vasc Surg. 2002;35(4):694-700.
 45. Ascher E, Eisenberg J, Bauer N, Marks N, Hingorani A, Rizvi S. The bull's eye sign and other suprainguinal venographic findings to limit the use of intravascular ultrasound in patients with severe venous stasis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017;5(1):70-4.

46. Comerota AJ, Gravett MH. Iliofemoral venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2007;46(5):1065-76.
47. Lobato AdC. *Cirurgia Endovascular.* São Paulo, SP: Instituto de Cirurgia Vascular e Endovascular de São Paulo; 2010.
48. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22(3):276-82.
49. Ascher E, Bauer NJ, Eisenberg J, Hingorani A, Marks N. The Bull's-Eye Sign and Other Femoral and Suprainguinal Venographic Findings in Patients with Chronic Venous Stasis: A New Classification to Limit the Use of Intravascular Ultrasound. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):128-9.
50. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Shi Q, Erwin PJ, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012;55(5):1463-73.
51. Hsieh MC, Chang PY, Hsu WH, Yang SH, Chan WP. Role of three-dimensional rotational venography in evaluation of the left iliac vein in patients with chronic lower limb edema. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(7):923-9.
52. Eagleton MJ. Intraprocedural imaging: flat panel detectors, rotational angiography, FluoroCT, IVUS, or still the portable C-arm? *J Vasc Surg.* 2010;52(4 Suppl):50S-9S.
53. Angle JF. Cone-beam CT: vascular applications. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013;16(3):144-9.
54. Kuo YS, Chen CJ, Chen JJ, Lin CH, Ku JW, Hsu HL, et al. May-Thurner syndrome: correlation between digital subtraction and computed tomography venography. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(4):363-8.
55. Bai M, Liu B, Mu H, Liu X, Jiang Y. The comparison of radiation dose between C-arm flat-detector CT (DynaCT) and multi-slice CT (MSCT): a phantom study. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3577-80.
56. Matthias Gamer JLaIFP, Singh. irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. R package version 0.84. 2012.
57. Champely S. pwr: Basic Functions for Power Analysis. R package version 1.2-2. <https://CRAN.R-project.org/package=pwr2018>.
58. R Foundation for Statistical Computing V, Austria. . R: A language and environment for statistical computing. . 2018.
59. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis: Springer-Verlag New york; 2009.
60. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011;12:77.
61. Jonathan J Deeks dGA. Diagnostic test 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329:168-9.
62. Thomas B. Newman WSB, Steven R. Cummings, Stephen B. Hulley. *Designing Studies of Medical Tests.* Designing clinical Research 4th edition 2013. p. 188 Appendix 12A.

63. Peter Gloviczki MCD, Bo Eklöf, fedor Lurie, THmas W. Wakefiels. Handbook of Venous And Lymphatic Disorders - Guidelines of the American Venous Forum 4th ed2017.
64. Sobolev M, Shiloh AL, Di Biase L, Slovut DP. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein in electrophysiological procedures: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2017;19(5):850-5.