BRUNO LORENÇÃO DE ALMEIDA

**Estudo da correlação entre as medidas de pressão
intravenosa do sistema cavo-ilíaco e a avaliação com
Ultrassom Intravascular no diagnóstico da Síndrome de May-
Thurner em pacientes com Insuficiência Venosa Crônica
avançada dos membros inferiores**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada da Universidade de São Paulo –
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fabio Henrique Rossi

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, Bruno Lorenção de

Estudo da correlação entre as medidas de pressão intravenosa do sistema cavo-ilíaco e a avaliação com ultrassom intravascular no diagnóstico da Síndrome de May-Thurner em pacientes com insuficiência venosa crônica avançada dos membros inferiores / Bruno Lorenção de Almeida. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fabio Henrique Rossi

Descritores: 1. Insuficiência Venosa. 2. Síndrome de May-Thurner. 3. Pressão Venosa. 4. Ultrasonografia. 5. Membros Inferiores.

USP/IDPC/Biblioteca/082/17

Com muito amor...

*Ao meu pai, Sérgio Luiz Ferreira de Almeida,
inspiração para a vida médica desde
sempre. Meu primeiro e eterno Orientador,
na arte-ciência da Vida. O trabalho tudo
vence!*

*À minha mãe, Ducinea Maria Lorenção de
Almeida, pela torcida e pelas orações
constantemente. Aos meus irmãos, Marina
Lorenção de Almeida e Vitor Lorenção de
Almeida, por seu carinho e por me
lembrarem sempre de minhas raízes.*

*À minha amada avó Dulce Ferreira de
Almeida, última representante da minha
linhagem mais antiga a presenciar essa
conquista!*

*Aos meus amados Avós Washington
Flauzino de Almeida, Laurentino Lourenço
Lorenção e Almerinda Caliman Lorenção (in
memorian).*

*À minha Noiva e futura Esposa, Sthefanie
Fauve Andrade Cavalcante, minha Parceira
em tudo! Por seu apoio incondicional, seu
suporte permanente, sua paciência ilimitada
e por sua leveza... que me equilibra sempre.
Sem seu Amor isso nunca seria possível.*

*Aos meus demais familiares queridos e
amigos verdadeiros, por entenderem minha
ausência sem deixar desgastar os laços que
nos unem.*

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e a seus pacientes, por permitirem meu aprimoramento e a construção de conhecimento por meio desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Fabio Henrique Rossi, Cirurgião Vascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por sua amizade e seu incentivo. Seus ensinamentos ultrapassaram a esfera cirúrgica e seu entusiasmo pela Ciência será inspiração sempre.

Ao Prof. Dr. Antonio Massamitsu Kambara, Chefe da Sessão Médica de Radiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela amizade, pela profunda contribuição na minha formação profissional, pela confiança contínua e pelo compromisso com o ensino das técnicas Endovasculares no Instituto.

Ao Prof. Dr. Nilo Mitsuru Izukawa, Chefe da Cirurgia Vascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo carinho e comprometimento com minha formação como Cirurgião Vascular. Reitero minha gratidão e meu respeito.

À Prof. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, por sua liderança e orientação na confecção dessa obra.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, pelo seu pioneirismo inspirador a todos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ao Prof. Dr. Júlio Cesar Rodrigues Pereira (*in memoriam*), pela sua dedicação ao ensino da Estatística.

Ao Prof. Dr. Felipe Nasser e ao Prof. Dr. Manuel Cano, por suas críticas construtivas e incentivo ao meu melhoramento contínuo.

À Dra. Camila Bauman Beteli, pela amizade, parceria e cumplicidade nessa caminhada conjunta.

Ao Prof. Dr. Sthefano Atique Gabriel, pela amizade e pelos conselhos que fizeram esse trabalho melhor.

Aos demais assistentes de Cirurgia Vascular e Endovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela dedicação e colaboração com minha formação.

Aos Residentes de Cirurgia Vascular e Endovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que me acompanharam até aqui. Agradeço a todos pela parceria. Espero ter retribuído, ensinando o pouco que sei.

Aos meus colegas de Residência, por termos passado por tanta coisa juntos, na construção da base de nosso conhecimento Vascular. Obrigado pelo incentivo e por todo o carinho.

Aos Estatísticos Elivane da Silva Victor e João Ítalo Dias França, pela dedicação a essa obra.

Ao Técnico de Radiologia, Marcos Paulo de Aguiar Almeida, pela assessoria na confecção das imagens desse trabalho.

Aos funcionários da Sessão Médica de Radiologia: Marisa, Ana, Michiko, Neide, Raquel, Joyce. Agradeço por toda sua dedicação e pelo profissionalismo.

Aos demais funcionários do setor de Hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, todo meu carinho e agradecimento.

“A persistência é o menor caminho para o êxito”.

(Charles Chaplin)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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 Anneliese 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 SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Insuficiência venosa crônica dos membros inferiores	2
1.2 Síndrome de Compressão Venosa Cavo-ilíaca (Síndrome de May-Thurner)	3
1.3 Métodos diagnósticos na Síndrome de Compressão Venosa Cavo-ilíaca.....	5
2 HIPÓTESE.....	8
3 OBJETIVOS	10
3.1 Objetivo principal.....	10
3.2 Objetivos secundários.....	10
4 MÉTODOS.....	13
4.1 Desenho do estudo.....	13
4.2 Critérios de inclusão	14
4.3 Critérios de exclusão.....	14
4.4 Coleta de dados clínicos	14
4.5 Tratamento clínico	16
4.6 Exames complementares	16
4.6.1 Ultrassom Vascular com Doppler Colorido	16
4.6.2 Angiotomografia Computadorizada Helicoidal	19
4.6.3 Flebografia Multiplanar Ascendente	21
4.6.4 Gradiente pressórico venoso	23
4.6.5 Ultrassom Intravascular	27
4.7 Divisão em grupos.....	28
4.8 Metodologia de análise de dados	28

5 RESULTADOS	32
5.1 Descrição das características dos grupos	33
5.1.1 Aspectos demográficos, fatores de risco para IVC e comorbidades	33
5.1.2 Características da doença.....	34
5.1.3 Resultados dos exames complementares.....	36
5.2 Descrição das Pressões e Gradientes pressóricos	38
5.2.1 Comparação entre os grupos quanto às Pressões e Gradientes pressóricos estudados.....	38
5.2.2 Correlação entre as Pressões e os Gradientes estudados, e o grau de estenose ao UI	39
5.2.3 Análise do desempenho dos gradientes para diagnóstico das estenoses venosas significativas	41
5.3 Avaliação dos exames e gradientes em relação ao padrão-ouro (UI).....	43
5.4 Avaliação da contribuição dos gradientes pressóricos ao desempenho da flebografia em relação ao padrão-ouro (UI).....	45
5.5 Relação entre os gradientes pressóricos e a presença de veias colaterais	47
5.5.1 Veias colaterais transpélvicas	47
5.5.2 Veias colaterais paravertebrais	48
5.6 Relação entre gradientes pressóricos e síndrome pós-trombose ...	49
5.7 Relação entre gradientes pressóricos e aspectos clínicos (CEAP, EVAD, ESCV e QQV SF-36)	50
5.8 Diferença da pressão femoral antes e após o tratamento com stent	52
6 DISCUSSÃO.....	54
6.1 Aspectos gerais	54
6.2 Comparação entre os grupos	55
6.3 Manometria venosa	56
6.4 Pressões venosas e gradientes pressóricos em relação ao padrão-ouro (UI).....	59
6.5 Desempenho dos demais métodos diagnósticos.....	62
6.6 Gradientes pressóricos e presença de veias colaterais, história de TVP ou sintomas.....	65
6.7 Variabilidade pressórica e fatores influenciadores	66
6.8 Pressões venosas e o tratamento endovascular	73

7 LIMITAÇÕES	76
8 CONCLUSÕES.....	79
9 ANEXOS.....	82
9.1 Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	82
9.2 Anexo B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	87
9.3 Anexo C – Protocolo de Coleta de Dados.....	91
10 REFERÊNCIAS	95

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<	Menor
=	Igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
ATCH	Angiotomografia Computadorizada Helicoidal
CEAP	Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e Patofisiológica
cm	Centímetro
D	Direita
E	Esquerda
ESCV	Escore de Severidade Clínica Venosa
EVAD	Escala Visual Analógica para Dor
F	Fluxo
FMA	Flebografia Multiplanar Ascendente
GFC-h	Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia
GFC-r	Gradiente Fêmoro-Cava em repouso
GFF-h	Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia
GFF-r	Gradiente Fêmoro-femoral em repouso
GFh-r	Gradiente Femoral Hiperemia-Repouso
GP	Gradientes Pressóricos
IF	Índice de Fluxo
IV	Índice de Velocidade
IVC	Insuficiência Venosa Crônica
L	Extensão do tubo
mm	Milímetros
PCI	Pressão em Veia Cava Inferior em Repouso
PI	Pressão Intravenosa
PSI	<i>Pound-force per Square Inch</i>

PVF-h	Pressão Venosa Femoral após hiperemia
PVF-r	Pressão Venosa Femoral em repouso
QQV SF 36	Questionário de Qualidade de Vida SF-36
r	Raio
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RO	Relação de Obstrução
RV	Relação de Velocidade
SCVCI	Síndrome de Compressão Venosa Cavo-ilíaca
TVP	Trombose Venosa Profunda
UI	Ultrassonografia Intravascular
USP-IDPC	Universidade de São Paulo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
UVDC	Ultrassom Vascular com Doppler Colorido
Vel	Velocidade
Vol	Volume
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
ΔP	Pressão final
μ	Viscosidade do líquido
π	3,14

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Sinais clínicos de Insuficiência Venosa Crônica Avançada de membros inferiores	2
Figura 2 -	Variações do sítio de compressão venosa cavo-ilíaca	4
Figura 3 -	Ultrassonografia Vascular com Doppler	18
Figura 4 -	Reconstrução multiplanar da Angiotomografia Computadorizada Helicoidal (ATCH) para a identificação do ponto de maior compressão ou obstrução.....	20
Figura 5 -	Cálculo do grau de obstrução presente no ponto de maior compressão ou obstrução.	21
Figura 6 -	Sinais diretos (*) ou indiretos (colaterais paravertebrais ** ou transpélvicas ***) verificados na flebografia multiplanar ascendente	23
Figura 7 -	Polígrafo SP12 - Tecnologia Eletrônica Brasileira LTDA – SP12Hi – Versão 7.3.	25
Figura 8 –	Pontos de aferição pressórica venosa em Veia Cava Inferior (*) e no Eixo ilíaco-femoral (**)	26
Figura 9 –	Exemplo de segmento de traçado manométrico aferido em Veia femoral comum esquerda conectada ao sistema de aferição por meio do introdutor valvulado.	26
Figura 10 -	Cálculo do grau de obstrução presente no ponto de maior compressão ou obstrução pela ultrassonografia intravascular.	27
Figura 11 –	Fluxograma de distribuição dos pacientes nos dois grupos estudados.	32
Figura 12 -	Curvas ROC analisando o desempenho dos gradientes fêmoro-cava em repouso (GFC-r), fêmoro-cava após hiperemia (GFC-h) e femoral hiperemia-repouso (GFh-r), para diagnóstico de estenose $\geq 50\%$	41

Figura 13 -	Curvas ROC analisando o desempenho de todos os gradientes calculados para diagnóstico das obstruções $\geq 50\%$ ao UI	43
Figura 14 -	Mudanças na sensibilidade e especificidade da flebografia quando associada aos gradientes pressóricos para o diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$	46
Figura 15 –	Exemplo das medidas da pressão venosa ambulatorial durante o exercício e repouso, na posição ereta	58
Figura 16 –	A: Imagem flebográfica de Veia ilíaca comum esquerda apresentando alargamento luminal e translucência (seta), dificultando a correta definição do grau de estenose; B: O mesmo segmento ao UI, evidenciando estreitamento luminal significativo com achatamento pela artéria sobrejacente.	64
Figura 17 –	O volume de sangue do membro escoado pelo sistema venoso deve ser o mesmo que chega pelo sistema arterial, para manter a pressão venosa normal	68
Figura 18 –	O sangue proveniente de duas veias de 1,0cm se acomoda em veia proximal de apenas 1,2cm, graças ao fator geométrico (Equação de Hagen-Poiseuille)	70
Figura 19 –	A importância do fator geométrico num sistema fechado de transporte de fluidos como o sistema venoso.....	71
Figura 20 –	Correlação pressão/volume no sistema venoso	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Definições e fórmulas para cálculo dos Gradientes pressóricos estudados.....	24
Tabela 2 -	Descrição demográfica, fatores de risco para IVC e comorbidades dos pacientes estudados (N=50).....	33
Tabela 3 -	Características clínicas da doença (N=100)	35
Tabela 4 -	Dor, severidade clínica e avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 (N=100).	36
Tabela 5 -	Achados dos exames diagnósticos (N=100).....	37
Tabela 6 -	Comparação entre os grupos quanto às pressões venosas obtidas na veia femoral em repouso e após hiperemia, na veia cava inferior em repouso e gradientes pressóricos (N=100).	39
Tabela 7 -	Correlação entre as Pressões venosas e os gradientes, e o grau de obstrução venoso ao UI (N=100).....	40
Tabela 8 -	Medidas de desempenho dos exames e gradientes quando comparados ao padrão-ouro (UI) (N=100).....	44
Tabela 9 -	Medidas de desempenho dos Gradientes pressóricos combinados à Flebografia quando comparados ao Padrão-ouro (UI) (N=100).....	45
Tabela 10 –	Modelos de Regressão Logística mostrando a contribuição dos gradientes analisados à Flebografia, para a identificação de pacientes com obstrução $\geq 50\%$ ao UI.	47
Tabela 11 -	Relação entre os gradientes e a presença de veias colaterais transpélvicas (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).....	48

Tabela 12 -	Relação entre gradientes e presença de veias colaterais Paravertebrais. (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).	49
Tabela 13 -	Relação entre gradientes e história prévia de TVP. (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).	50
Tabela 14 -	Relação entre gradientes e aspectos clínicos (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).	51
Tabela 15 –	Cálculo estimado de pressão e fluxo conforme o grau de obstrução venosa, segundo a Equação de Hagen-Poiseuille.	69

RESUMO

Almeida BL. *Estudo da correlação entre as medidas de pressão intravenosa do Sistema Cavo-ilíaco e a avaliação com ultrassom intravascular no diagnóstico da Síndrome de May-Thurner em pacientes com Insuficiência Venosa Crônica avançada dos membros inferiores* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2017.

Introdução: A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é responsável pela grande maioria dos sintomas vasculares que acometem os membros inferiores, podendo levar a graves sintomas. A Síndrome de compressão Venosa Cavo-ilíaca (SCVCI) é cada vez mais reconhecida como importante causa da IVC e os métodos de imagem utilizados para o seu diagnóstico fornecem informações anatômicas, mas não trazem informações fisiológicas claras. A importância diagnóstica dos Gradientes pressóricos venosos Cavo-ilíacos precisa ser mais bem estudada e esses ainda não foram comparados ao método padrão-ouro atualmente disponível, o Ultrassom Intravascular (UI). Esse estudo tem como objetivo avaliar a correlação entre as medidas de Pressão intravenosa (PI) e Gradientes pressóricos (GP) e a presença de obstrução venosa significativa no Sistema Cavo-Ilíaco (SCI) estabelecida pelo UI, para o diagnóstico da SCVCI em pacientes portadores de IVC avançada dos membros inferiores. **Método:** Foram incluídos 50 pacientes com IVC avançada (Classificação CEAP 3 ou superior) de, ao menos, um dos membros inferiores, sem melhora após um ano de tratamento clínico, totalizando 100 membros inferiores. Todos os pacientes foram submetidos, prospectivamente, aos exames de Ultrassom Vascular com Doppler Colorido (UVDC), Angiotomografia Computadorizada Helicoidal (ACTH), Flebografia Multiplanar Ascendente (FMA), Medidas de pressão intravenosa e Ultrassom Intravascular (UI). Os membros inferiores estudados foram divididos em dois grupos: Grupo 1 com obstrução <50% ao UI e Grupo 2 com obstrução $\geq$ 50% ao UI. A correlação entre os gradientes e demais variáveis quantitativas foi realizada utilizando o Coeficiente de Spearman. As Curvas ROC foram utilizadas para avaliar qual o melhor desempenho entre os gradientes, na discriminação do grau de obstrução. O desempenho diagnóstico isolado dos GP em comparação com o UI foi avaliado por meio das medidas de Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia. A concordância dos exames com o UI foi realizada por meio do Kappa e do teste de McNemar. A Análise de Regressão Logística foi utilizada para avaliar a contribuição dos GP com a Flebografia, na identificação de pacientes com obstrução significativa. Foram utilizados os programas R (Versão 3.1.0) e SPSS (Versão 2.0). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** O Grupo 2 apresentou maior predomínio de acometimento do membro inferior esquerdo e maior pontuação

nas escalas Visual Analógica para Dor (EVAD), no Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV) e no Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (QQV SF-36). As pressões Femorais em repouso (PVF-r) e após hiperemia (PVF-h), bem como os Gradientes Fêmoro-Cava após hiperemia (GFC-h) e o Gradiente Femoral hiperemia-repouso (GFh-r) mostraram-se significativamente mais elevados no Grupo 2 ($p=0,001$; $<0,001$; $0,002$ e $0,006$, respectivamente). As mesmas pressões e gradientes apresentaram correlação significativa com o grau de estenose ao UI, pela análise do Coeficiente de Sperman (PVF-r $0,350$, $p<0,001$; PVF-h $0,379$, $p<0,001$; GFC-h $0,302$, $p=0,002$; GFh-r $0,218$, $p=0,029$), sendo que o melhor desempenho para diagnóstico entre esses parâmetros, pela análise de Curva ROC, foi alcançado pelos gradientes GFC-h e GFh-r. Entretanto, o desempenho diagnóstico isolado dos GP, quando comparados ao UI, apresenta baixos valores de Sensibilidade ($<40\%$), Valor preditivo Negativo ($<60\%$) e Acurácia ($<30\%$), bem como, valores de concordância baixos ao Kappa ($<0,3$) e discordância desproporcional com o UI pelo teste de McNemar ($p<0,05$). Os melhores resultados foram encontrados com o UVDC, com ACTH e com a FMA. Ao combinar os resultados da FMA com os GP, ocorre melhora significativa no desempenho diagnóstico, especialmente com a associação da FMA com o GFC-h. **Conclusão:** Existe correlação significativa entre as Pressões e GP venosos e o grau de estenose aferido ao UI. Entretanto, essa correlação não se traduz em bom desempenho diagnóstico dos GP. O GFC-h acrescenta informação significativa à Flebografia, na identificação dos casos com obstrução $\geq 50\%$ ao UI.

Descritores: Insuficiência Venosa; Síndrome de May-Thurner; Pressão Venosa; Ultrasonografia; Membros Inferiores.

ABSTRACT

Almeida BL. *Study of the correlation between intravenous pressure measurements in the cavo-iliac system and Intravascular ultrasound findings in the diagnosis of May-Thurner Syndrome in patients with advanced chronic venous insufficiency of the lower limbs* [Thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology, Institution associated with the University of São Paulo, 2017.

Introduction: Chronic venous insufficiency (CVI) is responsible for most of the vascular symptoms affecting the lower limbs, and can lead to severe complications. Iliac vein compression syndrome (IVCS) is increasingly recognized as an important cause of CVI. The imaging methods used for its diagnosis provide anatomical information but not clear physiological information. The diagnostic importance of the cavo-iliac vein pressure gradients (VPG) requires further study, and they have not yet been compared with the currently available gold standard, the Intravascular ultrasound (IVUS). The aim of this study was to evaluate the correlations between intravenous pressure (IP) and VPG, and the presence of significant IVUS-diagnosed venous obstruction in the cavo-iliac system, for assessment of IVCS in patients with advanced CVI of the lower limbs. **Method:** The study included 100 lower limbs of 50 patients with advanced CVI (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology - CEAP classification 3 or higher), without symptoms improvement after one year of clinical treatment. All patients prospectively underwent Color Doppler vascular Ultrasound (CDVU), Helical Computed Tomography Angiography (HCTA), Multiplane Ascending Phlebography (MAP), IP measurements, and IVUS. The studied limbs were divided into Group 1 with obstruction <50% by IVUS and Group 2 with obstruction ≥50% by IVUS. Spearman's correlation coefficient was used to compare gradients and other quantitative variables. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the best performance among the gradients for determination of the degree of obstruction. Isolated diagnostic performance of PGs was compared with the IVUS for Sensitivity, Specificity, Positive predictive value, Negative predictive value, and Accuracy. The agreement between the evaluation methods and IVUS was determined using the Kappa statistic and McNemar's test. Logistic regression analysis was used to evaluate the contribution of PG to the MAP in identifying patients with significant obstruction. R (Version 3.1.0) and SPSS (Version 2.0) were used for statistical analysis. Values of $p < 0.05$ were considered significant. **Results:** Group 2 showed a higher prevalence of left lower limb impairment and higher scores on the Visual Analogue Pain Scale (VAPS), the Venous Clinical Severity Score (VCSS), and the Short Form (SF)-36 Quality of Life questionnaire (QOL SF-36). Femoral pressures at rest (FP-r) and after hyperemia (FP-h), Femorocaval gradient after hyperemia (FCG-h), and

Femoral gradient after hyperemia (FG-h) were significantly higher in Group 2 ($p=0.001$, <0.001 , 0.002 , and 0.006 , respectively). Using Spearman's correlation coefficient, the same pressures and gradients showed a significant association with the degree of stenosis by IVUS, (FP-r 0.350 , $p<0.001$; FP-h 0.379 , $p<0.001$; FCG-h 0.302 , $p = 0.002$; FG-h 0.218 , $p=0.029$), and the best diagnostic performance among these parameters, using ROC curve analysis, was obtained with the FCG-h and FG-h gradients. However, the isolated diagnostic performance of the PG, when compared with the IVUS, showed low values for sensitivity ($<40\%$), negative predictive value ($<60\%$), and accuracy ($<30\%$), as well as low kappa concordance values (<0.3) and inconsistent disagreement with IVUS, using McNemar's test ($p < 0.05$). The best results were found with CDVU, HCTA, and MAP. Combining MAP results with PG led to a significant improvement in diagnostic performance, especially for the association between MAP and FCG-h. **Conclusion:** There was a significant correlation between VP and PG and the degree of stenosis measured by IVUS. However, this correlation did not result in good diagnostic performance by the PG. The FCG-h adds significant information to MAP in the identification of cases with obstruction $\geq 50\%$ by IVUS.

Descriptors: Venous Insufficiency; May-Thurner Syndrome; Venous Pressure; Ultrasonography; Lower Extremity.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Insuficiência venosa crônica dos membros inferiores

A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é responsável por cerca de 90% das doenças vasculares que ocorrem nos membros inferiores¹, podendo provocar graves sintomas que vão desde edema e dor até alterações tróficas e ulcerações (Figura 1), piorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos^{2,3}. Sua prevalência situa-se em torno de 40-50% da população geral adulta em nosso meio, acometendo, preferencialmente, as mulheres numa proporção de cerca de 2-1⁴.

Figura 1 – Sinais clínicos de Insuficiência Venosa Crônica Avançada de membros inferiores. A, varizes calibrosas com lipodermatosclerose bilateral (Classificação Clínica – CEAP C₄); B, Úlcera venosa em atividade (Classificação Clínica – CEAP C₆).

As alterações valvulares e da parede venosa levando ao refluxo venoso e suas manifestações clínicas são atribuídas, na literatura, a fatores congênitos (aplasia ou hipoplasia de veias), primários (alterações inerentes às paredes venosas, com influência de fatores genéticos e adquiridos em diversos graus) e secundários (trombose venosa prévia, traumas), (Maffei, 2016)⁴. Entretanto, nos últimos anos, vem sendo cada vez mais reconhecida a importância da Síndrome de Compressão Venosa Cavo-Iliaca (SCVCI) na etiologia da IVC⁵, principalmente nos casos em que os sintomas são mais avançados^{6,7}.

1.2 Síndrome de Compressão Venosa Cavo-iliaca (Síndrome de May-Thurner)

A compressão da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita foi, primeiramente, sugerida e estudada por Virchow em 1851, que também descreveu a maior prevalência de Trombose venosa profunda (TVP) no membro inferior esquerdo⁸. McMurrich descreveu a presença de estruturas valvulares no interior da veia ilíaca esquerda de cadáveres, propondo uma origem congênita para essas lesões muito relacionadas ao desenvolvimento de TVP⁹. Ehrich e Krumbhaar verificaram a presença de estruturas intravenosas semelhantes em estudos cadavéricos, porém mostraram que a prevalência desse tipo de lesão em neonatos e crianças até 10 anos de idade era muito baixa, podendo chegar a 33,8% em média nos demais grupos etários, chegando à conclusão de que se trata de lesão adquirida pela compressão extrínseca venosa e não congênita como acreditava McMurrich¹⁰. Em nossa literatura, foi Liberato João Affonso Di Dio em sua tese de Doutorado, em 1949, quem estudou as alterações intrínsecas observadas na parede interna da veia ilíaca esquerda, descrevendo que membranas e septos estavam presentes em 160 cadáveres estudados¹¹.

Associando todo o conhecimento adquirido até então e estudando as veias ilíacas de 430 cadáveres, May e Thurner publicaram, em 1957, um amplo estudo, catalogando as variações na posição das traves intraluminais,

mostrando que as alterações anatômicas e histológicas no interior das veias estudadas estão relacionadas ao estresse mecânico contínuo provocado pela compressão pulsátil da artéria ilíaca direita sobrejacente¹². Cockett *et al.* descreveram e nomearam a “Síndrome de Compressão Ilíaca”, em 1965, realizando o primeiro estudo flebográfico em pacientes com trombose ilíaco-femoral pregressa, chamando a atenção para a importância da abordagem cirúrgica destas lesões no tratamento efetivo dos pacientes com IVC secundária¹³. Suas contribuições fizeram com que a SCVCI fosse mundialmente conhecida como Síndrome de May-Thurner-Cockett.

Com o tempo, variações menos frequentes da SCVCI foram sendo descritas (Figura 2), como a compressão da Veia ilíaca comum direita, compressão da cava inferior na confluência das ilíacas, compressão dupla pela bifurcação aórtica e compressões de ilíacas externas^{14,15,16,17}.

Figura 2 - Variações do sítio de compressão venosa cavo-ilíaca (Adaptado de Cockett *et al*)¹⁸.

1.3 Métodos diagnósticos na Síndrome de Compressão Venosa Cavo-ilíaca

Métodos complementares pouco invasivos foram sendo desenvolvidos para diagnóstico da SCVCI. Estes métodos têm como objetivo principal esclarecer a etiologia da doença, sua severidade e localizar possíveis alterações anatômicas. O Ultrassom Vascular com Doppler Colorido (UVDC) é amplamente utilizado como exame inicial por sua não invasividade e alta disponibilidade, porém apresenta limitações por se tratar de método examinador-dependente, pela disposição anatômica profunda dos vasos pélvicos a serem estudados e pela frequente presença de interposição gasosa^{19,20}. A capacidade da Angiotomografia Computadorizada Helicoidal (ATCH) e da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) em diagnosticar e quantificar essas obstruções vem sendo estudada e ainda não existem estudos definitivos sobre seus critérios e acurácia diagnóstica²¹. A Pletismografia é outro método que já foi amplamente utilizado no diagnóstico não invasivo da doença venosa crônica. Entretanto, resultados negativos ou normais não podem excluir com segurança a presença da SCVCI em pacientes sintomáticos. A complexidade técnica para sua execução e disponibilidade de outros métodos pouco invasivos que apresentam melhor acurácia fizeram com que esse exame entrasse em desuso na prática moderna²².

Entre os métodos invasivos de diagnóstico, a Ultrassonografia Intravascular (UI) vem ganhando cada vez mais espaço, sendo, atualmente, considerado o método-padrão para avaliação das obstruções venosas cavo-ilíacas. Esse método, composto de um cateter com um sistema de ultrassom em sua extremidade distal, o qual é posicionado no interior do vaso a ser estudado, evidencia detalhes anatômicos como compressões externas, pequenas trabéculas e traves, além de permitir a mensuração precisa dos diâmetros, área e a extensão das obstruções²³.

A Flebografia Multiplanar Ascendente (FMA) foi o primeiro método complementar invasivo utilizado no diagnóstico das SCVCI e, por muito tempo, foi considerado o exame padrão-ouro, sendo valorizado,

principalmente, para o estabelecimento da melhor estratégia terapêutica. Entretanto, já foi demonstrado que esse método subestima o grau de obstrução quando comparado ao Ultrassom Intravascular²⁴. Acredita-se que a avaliação das pressões venosas durante a execução da Flebografia traga informações sobre a fisiologia venosa e possa auxiliar no diagnóstico, ou seja, na presença da SCVCI, haveria um aumento na pressão venosa a montante e que a diferença pressórica seria proporcional ao grau de obstrução presente^{25,26,27}. De fato, no sistema arterial, as imagens angiográficas também podem deixar dúvidas quanto ao exato grau de estenose e a manometria direta tem acurácia bem estabelecida na avaliação do significado hemodinâmico, especialmente nas estenoses do segmento aorto-ilíaco^{28,29}. Entretanto, no sistema venoso, os diversos trabalhos publicados aferiram as pressões por diferentes métodos, utilizando equipamentos rudimentares e metodologia questionável; seus parâmetros diagnósticos foram traçados utilizando pequena casuística e em pacientes com história de trombose ilíaco-femoral prévia, não havendo correlação diagnóstica com um método de quantificação exato do grau de estenose como o Ultrassom Intravascular^{30,31,32,33,34}.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

As pressões e os gradientes pressóricos do sistema venoso cavo-ilíaco aferidos à Flebografia Ascendente podem se correlacionar com o grau de obstrução venosa aferido ao método padrão-ouro hoje, o Ultrassom Intravascular.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Avaliar se há correlação entre as medidas de pressão intravenosa e os gradientes pressóricos avaliados durante a Flebografia Ascendente, e a presença de obstrução venosa significativa no Sistema Cavo-Ilíaco estabelecida pelo Ultrassom Intravascular, para o diagnóstico da SCVCI em pacientes portadores de IVC avançada dos membros inferiores.

3.2 Objetivos secundários

Verificar o desempenho dos diversos métodos diagnósticos utilizados para diagnóstico da SCVCI significativa em pacientes com IVC avançada dos membros inferiores (Ultrassom Vascular com Doppler Colorido, Angiotomografia Computadorizada Helicoidal, Flebografia Multiplanar Ascendente e Gradientes pressóricos) em comparação ao Padrão-ouro (UI).

Avaliar se há relação entre os gradientes pressóricos do Sistema Cavo-Ilíaco com a presença de Veias colaterais transpélvicas e paravertebrais.

Avaliar se há relação entre os gradientes pressóricos do Sistema Cavo-Ilíaco com a presença de história de Trombose Venosa Profunda (TVP) Ilíaco-femoral prévia.

Avaliar se há relação dos gradientes pressóricos do Sistema Cavo-Ilíaco com a severidade dos sintomas apresentados pelos pacientes, por meio da Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e Patofisiológica (CEAP)³⁵, da Escala Visual Analógica para Dor (EVAD)³⁶, do Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV)³⁷ e do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (QQV SF-36)³⁸.

Avaliar se houve mudança nos níveis pressóricos venosos femorais após o tratamento endovascular com implante de stent em pacientes com obstrução venosa ilíaca significativa.

4 MÉTODOS

Esse estudo foi realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), como objeto de Tese de Pós-Graduação, curso Doutorado, na área de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, no programa USP-IDPC (Universidade de São Paulo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, unicêntrico, não randomizado, controlado, realizado em pacientes com IVC avançada e com classificação clínica CEAP³⁵ – Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e Patofisiológica da Insuficiência Venosa Crônica – C₃ a C₆ em, ao menos, um dos membros inferiores, atendidos no ambulatório de Cirurgia Vascular do IDPC e que permaneciam com persistência dos sintomas após, pelo menos, um ano de tratamento clínico ambulatorial. A persistência dos sintomas foi avaliada pela reavaliação e reclassificação por meio da classificação CEAP³⁵ e das queixas referidas pelos pacientes atendidos.

A todos os pacientes foram explicados, de forma simples, as bases fisiopatológicas, os objetivos e os métodos do estudo, obtendo, então, o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A). Esse estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IDPC em 25 de novembro de 2016, sob o número 4.719 (Anexo B), sendo realizado como braço de estudo anteriormente realizado, intitulado “Avaliação dos resultados do tratamento endovascular das obstruções venosas ilíacas como causa de insuficiência venosa crônica avançada”, previamente aprovado pelo mesmo CEP no IDPC em 07 de junho de 2011, sob o número 4101 e registrado no ClinicalTrials.gov sob o número NTC02149212.

4.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes maiores de 18 anos e menores de 80 anos;
- Diagnóstico de IVC avançada em, ao menos, um dos membros inferiores – CEAP³⁵ C₃ a C₆;
- Persistência dos sintomas após, pelo menos, um ano de tratamento clínico ambulatorial.

4.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Presença de Trombose venosa aguda;
- Oclusão de Veia Femoral Profunda;
- História de alergia ao contraste iodado;
- Presença de Doença arterial obstrutiva periférica;
- Gestação em curso;
- Presença de Insuficiência renal crônica.

4.4 Coleta de dados clínicos

Foram obtidos os dados antropométricos e demográficos, comorbidades, história da doença atual, história patológica pregressa e medicações em uso de todos os pacientes envolvidos. O estado clínico inicial dos membros inferiores estudados foi classificado por meio das classificações clínicas: CEAP³⁵, EVAD – Escala Visual Analógica para Dor³⁶, ESCV – Escore de Severidade Clínica Venosa³⁷ e QQV SF-36 – Questionário de Qualidade de Vida SF-36³⁸.

A classificação CEAP para a doença venosa foi criada em 1994 por um comitê especializado do Fórum Venoso Americano, corroborado pela Sociedade Americana de Cirurgia Vascular, sendo incorporado aos Padrões de Relatórios para Doença Venosa em 1995. Atualmente, a grande maioria dos trabalhos sobre doença venosa de membros inferiores utiliza essa classificação. Trata-se de uma classificação descritiva em que as características clínicas (C), de etiologia (E), localização (A) e fisiopatologia (P) são avaliadas. Para este trabalho, foi usada apenas a parte clínica dessa classificação, assumindo a Insuficiência venosa crônica avançada como C3 ou superior³⁵.

A Escala Visual Analógica para Dor consiste numa linha de 10cm que possui, em suas pontas, os extremos da dor descritos como: “nenhuma dor” e “a pior dor possível”. O paciente então foi solicitado que marcasse na linha a intensidade da sua dor e a pontuação é dada com base na distância da extremidade de “nenhuma dor” até o ponto marcado³⁶.

O Escore de Severidade Clínica Venosa foi criado em 2000 no Fórum Venoso Americano, na tentativa de melhorar a avaliação padronizada dos resultados do tratamento da doença venosa crônica, utilizando elementos graduáveis. Esse escore inclui 10 descritores clínicos (dor, varizes, edema, pigmentação cutânea, inflamação, endurecimento, número de úlceras ativas, duração das úlceras ativas, tamanho da úlcera, uso de terapia compressiva) pontuados de 0 a 3 (pontuação máxima de 30) que são utilizados para avaliação nas mudanças das características clínicas da doença³⁷.

O Questionário de qualidade de vida SF-36, por sua vez, consiste num total de 36 questões que contribuem para oito escalas de saúde, que medem três aspectos: *status* funcional, bem-estar e avaliação geral da saúde. Os itens individuais são somados para formar pontuações de 0-100 nos 8 quesitos estudados, em que 0 representa a pior saúde possível e 100, a melhor saúde possível³⁸.

4.5 Tratamento clínico

O tratamento clínico ambulatorial oferecido a todos os pacientes consistiu no uso de flebotônicos por via oral (Aminaftona – 75 mg de 12/12 horas ou Diosmina-Hesperidina 450/50mg de 12/12 horas) e no uso de Meias de compressão elástica (Média compressão – 20 a 30mmHg). Nos portadores de úlcera varicosa em atividade, foi realizado curativo semanal com faixa de Unna ou enfaixamento elástico.

4.6 Exames complementares

Os pacientes foram submetidos aos seguintes exames complementares: Ultrassom Vascular com Doppler Colorido, Angiotomografia Computadorizada Helicoidal, Flebografia Multiplanar Ascendente, medida das Pressões e Gradientes pressóricos venosos em repouso e após hiperemia reativa; Ultrassonografia Intravascular.

4.6.1 Ultrassom Vascular com Doppler Colorido

O exame de Ultrassom Vascular com Doppler Colorido (UVDC) foi realizado por pesquisador associado, utilizando-se o aparelho Toshiba Aplio XV (Toshiba ®, Japão), com uso de transdutores lineares de 10-13MHz e curvilíneos de 3-5MHz, após preparo abdominal com jejum de 8 horas e uso de 40 gotas de dimeticona de 8 em 8 horas por via oral, nas 24 horas prévias ao exame (para diminuição da interposição gasosa e facilitação da visibilização dos vasos abdominais). As veias femorais comuns, ilíacas externas, internas e comuns, bem como a veia cava inferior foram insonadas em toda a sua extensão, através da melhor janela ultrassonográfica possível, com o paciente em decúbito dorsal horizontal. Foram adquiridas imagens em modo B, Doppler colorido e realizada a mensuração de pico de velocidade

sistólica, utilizando ângulo ≤ 60 graus em paralelo com o fluxo sanguíneo (Figura 3). As obstruções ao exame ultrassonográfico foram classificadas em três categorias^{39,40,41,42}.

- Categoria 1: <50%:
 - Relação de Obstrução (RO): Imagem venosa em modo B com a relação de diâmetro na obstrução e na confluência venosa ilíaca $< 0,5$ e
 - Índice de Fluxo (IF): Volume de fluxo na veia femoral comparada com a contralateral $\geq 0,6$ e
 - Índice de Velocidade (IV): Velocidade expiratória na veia femoral comparada com a contralateral $\geq 0,9$ e
 - Relação de Velocidade (RV): Relação de velocidades pós e pré-obstrução < 2 e
 - Fluxo fásico aos movimentos respiratórios.
- Categoria 2: 50-79%:
 - RO: Imagem venosa em modo B com a relação de diâmetro na obstrução e na confluência venosa ilíaca $\geq 0,5$ e/ou
 - IF: Volume de fluxo na veia femoral comparada com a contralateral $< 0,6$ e/ou
 - IV: Velocidade expiratória na veia femoral comparada com a contralateral $< 0,9$ e/ou
 - RV: Relação de velocidades pós e pré-obstrução ≥ 2 e/ou
 - Ausência de fluxo fásico aos movimentos respiratórios.
- Categoria 3: $\geq 80\%$:
 - RO: Imagem venosa em modo B com a relação de diâmetro na obstrução e na confluência venosa ilíaca $\geq 0,8$ e
 - Ausência de fluxo fásico aos movimentos respiratórios, associado com:

- IF: Volume de fluxo na veia femoral comparada com a contralateral $<0,6$ e/ou
- IV: Velocidade expiratória na veia femoral comparada com a contralateral $<0,9$ e/ou
- RV: Relação de velocidades pós e pré-obstrução ≥ 2 .

Figura 3 - Ultrassonografia Vascular com Doppler. Em A, modo-color de veia ilíaca comum esquerda e mensuração dos diâmetros no local da obstrução (L) e distais (D). Em B, modo-B. Em C, velocidades pré e pós-obstrução, e cálculo da RV. Em D, velocidade máxima em veia femoral esquerda e o cálculo do IV. Em E e F, fluxo venoso fásico à direita e não fásico à esquerda, cálculo dos volumes de fluxo venoso e IF femoral.

RO: Relação de Obstrução; RV: Relação de Velocidade; IV: Índice de Velocidade; IF: Índice de Fluxo; Vel: velocidade; Vol: volume; D: direita; E: esquerda.

4.6.2 Angiotomografia Computadorizada Helicoidal

A Angiotomografia Computadorizada Helicoidal (ACTH) foi realizada por pesquisadores associados, utilizando o equipamento Toshiba Aquilion de 64 canais (Toshiba ®, Japão) por meio de imagens axiais do abdome, pelve e segmento proximal dos membros inferiores, com cortes de 1mm, após administração de contraste iodado não iônico (Iopromide 370mg/ml) na dose de 2ml/kg de peso corporal por via venosa periférica, a uma velocidade de 2,5ml/s (Bomba de injeção Stellant, Medrad – EUA). A fase arterial foi obtida assim que as artérias femorais fossem opacificadas e a fase venosa foi obtida após cerca de 90 segundos. As imagens adquiridas foram transferidas e analisadas em reconstruções multiplanares utilizando-se o programa Osirix® 3.9.4 (Pixmeo –Suíça) e o ponto de maior compressão ou obstrução foi identificado, sendo comparado ao menor diâmetro da veia normal proximal à zona de compressão.

O grau de obstrução foi calculado utilizando-se a seguinte fórmula: $100 - (100 \times D1/D2)$; sendo D1 = diâmetro mínimo no ponto de maior compressão/obstrução; D2 = diâmetro mínimo distal ao ponto de maior compressão, geralmente medidos na confluência das veias ilíaca interna e externa em Veia ilíaca comum (Figuras 4 e 5). O lado da compressão (direita/esquerda) e os segmentos venosos envolvidos foram anotados (confluência das ilíacas comuns, veia ilíaca comum, veia ilíaca externa, veia femoral comum). Nos casos em que houve obstrução de toda a veia ilíaca, o menor diâmetro do segmento em questão foi comparado ao menor diâmetro da veia ilíaca contralateral no mesmo segmento analisado. Nos casos em que houve comprometimento bilateral, o grau de obstrução foi calculado comparando o diâmetro mínimo do ponto de maior obstrução, com o diâmetro considerado normal para o segmento analisado (veia ilíaca comum: 16mm; veia ilíaca externa 14mm e veia femoral comum: 12mm) (Murphy, 2015)⁴³. As imagens foram analisadas e classificadas por dois examinadores independentes e cegos quanto à classificação CEAP³⁵ em: Categoria 1: <50%; Categoria 2: 50-79%; Categoria 3: ≥80%. No caso de discordância

entre os examinadores, um terceiro examinou as imagens, definindo o grau de obstrução.

Figura 4 - Reconstrução multiplanar da Angiotomografia Computadorizada Helicoidal (ATCH) para a identificação do ponto de maior compressão ou obstrução.

Figura 5 - Cálculo do grau de obstrução presente no ponto de maior compressão ou obstrução.

4.6.3 Flebografia Multiplanar Ascendente

A Flebografia Multiplanar Ascendente (FMA) foi realizada por pesquisador associado, habitualmente, por meio de punção retrógrada bilateral em Veia femoral Comum, guiada por ultrassom (*Vivid Ultrassound System – General Electric – USA*), em laboratório de cateterismo (*Artis Flat Panel ou Zeego Hybrid – Siemens – Germany*), seguida de implante de introdutor valvulado 6F, 11CM (Figura 6). Nos casos em que havia sinais de Síndrome Pós-Trombótica no sítio de punção habitual (Veia Femoral Comum), o acesso vascular foi realizado em Veia Femoral ou Veia Poplítea.

Foram adquiridas imagens do eixo venoso cavo-ilíaco em 3 planos: ântero-posterior, oblíqua anterior direita e esquerda em 45 graus. Uma bomba injetora foi utilizada para injeção de contraste não iônico à base de iodo (Iopromide 370mg/ml), a uma velocidade de 8ml/s, com volume total de 15ml e pressão máxima de 300 PSI (*pound-force per square inch*). Foi então observada a presença de sinais diretos ou indiretos de obstrução venosa

cavo-ilíaca. O grau de estenose foi mensurado utilizando-se a seguinte fórmula: $100 - (100 \times \text{diâmetro da área estenótica} / \text{diâmetro da veia normal abaixo da estenose})$. Se a estenose não fosse bem delineada nas projeções flebográficas, como nos casos em que ocorre alargamento ou translucência venosa, não foi considerada a presença de estenose. A presença de veias colaterais também foi avaliada, sendo determinada pela presença de um ou mais vasos colaterais com trajeto transpélvico ou ascendente (Figura 6). As obstruções à FMA foram classificadas em três categorias, a saber:

- Categoria 1: <50%:
 - Ausência de sinais flebográficos diretos de obstrução venosa **e** ausência de veias colaterais.
- Categoria 2: 50-79%:
 - Presença de sinais flebográficos diretos de obstrução venosa entre 50 e 79% **e/ou** presença de veias colaterais.
- Categoria 3: $\geq 80\%$
 - Presença de sinais flebográficos diretos de obstrução venosa $\geq 80\%$ **e** presença de veias colaterais **ou** presença de oclusão.

Figura 6 - Sinais diretos (*) ou indiretos (colaterais paravertebrais ** ou transpélvicas ***) verificados na Flebografia Multiplanar Ascendente (FMA).

4.6.4 Gradiente pressórico venoso

A determinação do Gradiente Pressórico Venoso (GPV) foi realizada no início da FMA, com a mensuração bilateral das pressões venosas em repouso (PVF-r) pelos introdutores femorais, conectando-os diretamente a sistema fechado salinizado para aferição de pressão, localizado no mesmo nível do

manúbrio esternal – Polígrafo SP12 – Tecnologia Eletrônica Brasileira LTDA. – SP12Hi – Versão 7.3 (Figura 7). Como explanado anteriormente, nos casos em que haviam sinais de Síndrome Pós-Trombótica no sítio de punção habitual (Veia Femoral Comum), o acesso vascular foi realizado em outro sítio e, nesses casos, a aferição da pressão foi realizada na confluência da Veia Femoral e Veia Femoral Profunda, após avanço de cateter de angiografia.

Foi realizada também a mensuração da pressão venosa de Veia Cava Inferior (PCI), posicionando-se cateter Multi-Purpose diagnóstico de 5 French no terço médio da distância entre a confluência das Veias Ilíacas e das Veias Renais, conectando-o ao mesmo sistema de aferição citado acima (Figura 8). Foram aferidas novamente as pressões femorais após hiperemia reativa (PVF-h), insuflando manguito de pressão em coxa bilateralmente a 300 mmHg por 3 minutos e, então, liberando o fluxo, mimetizando os efeitos do aumento do retorno venoso provocado pelo exercício físico^{34,44}. Caso houvesse introdutor posicionado mais distalmente (como anteriormente explanado), a manobra de hiperemia era realizada abaixo do sítio de punção. Todas as pressões foram medidas em milímetros de Mercúrio (mmHg) e o valor anotado foi aquele mais elevado após estabilização da curva de pressão no polígrafo (Figura 9). Os Gradientes avaliados foram calculados usando fórmulas, conforme a Tabela 1:

Tabela 1 – Definições e fórmulas para cálculo dos Gradientes pressóricos estudados.

Gradiente	Fórmula
Gradiente Fêmoro-Cava em repouso (GFC-r)	$(GFC-r) = (PVF-r) - (PCI)$
Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia (GFC-h)	$(GFC-h) = (PVF-h) - (PCI)$
Gradiente Fêmoro-Femoral em repouso (GFF-r)	$(GFF-r) = (PVF-r \text{ ipsilateral}) - (PVF-r \text{ contralateral})$
Gradiente Fêmoro-Femoral após hiperemia (GFF-h)	$(GFF-h) = (PVF-h \text{ ipsilateral}) - (PVF-r \text{ contralateral})$
Gradiente Femoral hiperemia-repouso (GFh-r)	$(GFh-r) = (PVF-h \text{ ipsilateral}) - (PVF-r \text{ ipsilateral})$

PVF-r, Pressão Femoral em repouso; PVF-h, Pressão Femoral após hiperemia; PCI, Pressão Cava Inferior; GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

Foi considerado um resultado positivo, diagnóstico de obstrução cavo-ilíaca significativa (considerada como obstrução $\geq 50\%$), o Gradiente Fêmoro-Cava (GFC) ou Fêmoro-femoral (GFF) maior ou igual a 2 mmHg em repouso e maior ou igual a 3 mmHg após o teste de hiperemia reativa; ou o Gradiente Femoral hiperemia-repouso (GFh-r) maior ou igual a 3mmHg³⁰.

Figura 7 - Polígrafo SP12 - Tecnologia Eletrônica Brasileira LTDA – SP12Hi – Versão 7.3.

Figura 8 – Pontos de aferição pressórica venosa em veia cava inferior (*) e no eixo íliaco-femoral (**).

Figura 9 – Exemplo de segmento de traçado manométrico aferido em Veia femoral comum esquerda conectada ao sistema de aferição por meio do introdutor valvulado.

4.6.5 Ultrassom Intravascular

A Ultrassonografia Intravascular (UI) foi realizada ao final do exame Flebográfico e após as medidas de pressão, utilizando as mesmas vias de acesso. Foi posicionado fio-guia hidrofílico rígido 0.035" em Veia Cava inferior, com posterior troca dos introdutores prévios, por introdutores 12 F, 11cm, bilateralmente. Foi realizada, então, ascensão de cateter-guia 10F 65cm, até a Veia cava inferior e introdução do cateter de ultrassom (Ultra Ice 9F; 9 Mhz; Boston Scientific Corp – USA/Ilab Ultrassound Imaging System; Boston Scientific Corp - USA). Após recuo do cateter-guia, a ponta do cateter de ultrassom foi exposta e esse foi gradualmente recuado, desde a Cava inferior até a confluência das veias femorais e o grau de estenose calculado pelo processamento da imagem capturada, pela seguinte fórmula: $100 - (100 \times A1 / A2)$, em que A1 é a área do ponto de maior estenose e A2 é a área da veia distal de maior diâmetro (Figura 10).

Figura 10 - Cálculo do grau de obstrução presente no ponto de maior compressão ou obstrução pela Ultrassonografia Intravascular (UI).

4.7 Divisão em grupos

Os membros inferiores estudados foram classificados conforme o grau de estenose ao UI, sendo considerada obstrução significativa aquela maior ou igual a 50%, subdividindo-se, então, os pacientes em 2 grupos: Grupo 1, sem obstrução significativa (estenose <50% ao UI), e Grupo 2, com obstrução significativa (estenose $\geq$ 50% ao UI). O Grupo 1 foi analisado como grupo-controle, assumindo-se que, nos casos sem obstrução significativa, também não haveria diferença pressórica significativa.

Àqueles pacientes diagnosticados com estenose venosa ilíaca $\geq$ 50% ao UI e sinais e sintomas de Insuficiência venosa crônica significativa ipsilateral foi oferecido o tratamento endovascular por meio de angioplastia com implante de stent, associado ou não à cirurgia convencional de varizes. Naqueles pacientes em que não se diagnosticou estenose significativa (ou seja, <50%), foi mantido e intensificado o tratamento clínico convencional.

4.8 Metodologia de análise de dados

Não existem estudos que tenham comparado o uso das medidas de pressão intravenosa e gradientes pressóricos à FMA com as medidas do grau de obstrução venosa ao Ultrassom Intravascular, para diagnóstico da Síndrome de Compressão Venosa Cavo-ilíaca.

Não houve dimensionamento amostral prévio a este trabalho, sendo utilizada uma amostra de conveniência composta por todos os pacientes elegíveis durante o período de estudo. Considerando o objetivo principal de identificar se algum Gradiente pressórico tem correlação diagnóstica com o Ultrassom Intravascular, consideramos uma proporção de discordância (isto é, de resultados com gradiente diferentes do resultado com UI) de 40%⁴⁵. Considerando ainda que a proporção de casos com resultado negativo pelo gradiente e positivo pelo UI seja 3 vezes a proporção de casos com resultado

positivo pelo gradiente e negativo pelo UI, para um poder de 80%, precisaríamos de 76 membros inferiores.

A idade dos indivíduos e o índice de massa corpórea foram descritos por médias e desvios padrão, e o número de filhos e as demais variáveis foram descritos por mediana e quartis, além de valores mínimos e máximos⁴⁶. A comparação de desempenho entre os gradientes na discriminação do grau de estenose definido pelo UI foi avaliado por curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), com estimativas de áreas sob a curva acompanhadas de intervalos de confiança de 95% e do resultado do teste de igualdade a 0,5.

O desempenho dos gradientes e demais exames diagnósticos em categorias, na discriminação do grau de estenose, foi avaliado pelas medidas de Sensibilidade (SEN), Especificidade (ESP), Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN) e Acurácia (ACR), sendo todas as estimativas acompanhadas de seus intervalos de confiança. Para a comparação dos resultados dos exames (Ultrassom Doppler, Angiotomografia, Flebografia Ascendente, Gradientes pressóricos e Flebografia combinada aos Gradientes) com o resultado do padrão-ouro (UI), foi realizada a análise de concordância Kappa. O teste de McNemar para proporções pareadas foi utilizado para avaliar se há discordância desproporcional entre os métodos, já que todos objetivam identificar a mesma característica, que é a presença de estenose maior ou igual a 50%⁴⁷. Análise de Regressão Logística, foi também utilizada para avaliar a contribuição dos Gradientes pressóricos com a FMA, na identificação de pacientes com obstrução significativa.

A comparação das variáveis quantitativas entre grupos foi feita com o uso de modelos mistos⁴⁸. Tais modelos consideram o efeito aleatório de indivíduo, de modo que a dependência esperada entre diferentes membros inferiores de um mesmo indivíduo seja contemplada. Os resultados dos modelos foram representados por valores p. No caso das comparações entre grupos quanto a variáveis qualitativas, foram utilizados modelos de equações de estimação generalizada⁴⁹, que também consideram a dependência entre diferentes membros inferiores de um mesmo indivíduo e são apropriados para

variáveis categóricas. Seus resultados também foram representados por valores p.

Para avaliar a relação entre gradientes como variáveis quantitativas e as demais variáveis quantitativas de interesse, foram utilizados coeficientes de correlação de Spearman⁴⁶.

Para as análises, foram utilizados os programas R (Versão 3.1.0) e SPSS (Versão 2.0), considerando nível de significância 0,05.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

De fevereiro de 2013 a março de 2014, 207 pacientes vinham sendo acompanhados no ambulatório de Cirurgia Vascular, com quadro de Insuficiência Venosa Crônica dos membros inferiores. Destes, 58 (28%) foram considerados elegíveis para o estudo, sendo 8 pacientes excluídos por apresentarem ao menos um critério de exclusão: 4 – História de alergia ao meio de contraste iodado; 2 – Doença arterial obstrutiva periférica; 1 – Gestação em curso; e 1 – Insuficiência renal crônica.

Foram incluídos, portanto, 50 pacientes que contribuíram, cada um, com medidas dos dois membros inferiores, em um total de 100 membros inferiores, sendo: 49 com estenose $<50\%$ ao UI (Grupo 1) e 51 com estenose $\geq 50\%$ ao UI (Grupo 2). Dos 50 pacientes, 31 possuíam acometimento unilateral $\geq 50\%$ e 10 pacientes, acometimento bilateral $\geq 50\%$, totalizando 51 membros inferiores no Grupo 2. Os demais membros inferiores estudados compuseram o Grupo 1 (Figura 11). Incluindo tal amostra de 100 membros inferiores, o poder estatístico alcançado foi de 89,6%.

Figura 11 – Fluxograma de distribuição dos pacientes nos dois Grupos estudados.

5.1 Descrição das características dos grupos

5.1.1 Aspectos demográficos, fatores de risco para IVC e comorbidades

A grande maioria dos pacientes foi mulher, 85,7% no Grupo 1 e 86,3% no Grupo 2 ($p=0,923$) com média de idade de $54,7 \pm 13,8$ anos no Grupo 1 e $53,1 \pm 14,9$ anos no Grupo 2 ($p=0,564$), sem diferença estatística entre esses. Demais fatores de risco para IVC e comorbidades também não atingiram diferença significativa entre os grupos, e podem ser avaliados na Tabela 2.

Tabela 2 - Descrição demográfica, fatores de risco para IVC e comorbidades dos pacientes estudados (N=50).

	Obstrução ao UI		Valor p
	Grupo 1	Grupo 2	
Idade (anos)			0,564
Média (Desvio padrão)	54,7 (13,8)	53,1 (14,9)	
Mínimo – Máximo	29,7 - 81,1	29,7 - 81,1	
Sexo – n(%)			0,923
Feminino	42 (85,7%)	44 (86,3%)	
Masculino	7 (14,3%)	7 (13,7%)	
Índice de massa corpórea (IMC)			0,070
Média (Desvio padrão)	29,7 (6,1)	27,7 (4,6)	
Mínimo – Máximo	43,4 - 18,0	38,5 - 18,0	
Uso de anticoncepcional hormonal – n(%)*			0,259
Não	35 (83,3%)	33 (75,0%)	
Sim	7 (16,7%)	11 (25,0%)	
Uso de reposição hormonal – n(%)*			--
Não	42 (100,0%)	44 (100,0%)	
Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Número de filhos*			0,200
Mediana (1º quartil - 3º quartil)	3 (2 - 4)	2 (1 - 3)	
Mínimo – Máximo	0-7	0-8	
Obesidade avaliada pelo IMC – n(%)			0,389
18,5 a 24,99=Normal	12 (24,5%)	14 (27,5%)	
25 a 29,99=Acima do peso	16 (32,7%)	16 (31,4%)	
30 a 34,99=Obesidade I	11 (22,4%)	19 (37,3%)	
35 a 39,99=Obesidade II	8 (16,3%)	2 (3,9%)	
>40=Obesidade III	2 (4,1%)	0 (0,0%)	

continua

	Obstrução ao UI		conclusão
	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Hipertensão arterial sistêmica – n(%)			
Não	29 (59,2%)	33 (64,7%)	0,524
Sim	20 (40,8%)	18 (35,3%)	
Diabetes Mellitus – n(%)			
Não	45 (91,8%)	47 (92,2%)	0,948
Sim	4 (8,2%)	4 (7,8%)	
Tabagismo – n(%)			
Não	48 (98,0%)	50 (98,0%)	0,864
Sim	1 (2,0%)	1 (2,0%)	
Dislipidemia – n(%)			
Não	44 (89,8%)	42 (82,4%)	0,212
Sim	5 (10,2%)	9 (17,6%)	
Acometimento pela IVC – n(%)			
Unilateral	31 (63,3%)	31 (60,8%)	0,772
Bilateral	18 (36,7%)	20 (39,2%)	

*: Dados descritos somente entre as mulheres.

#: Para a comparação, as categorias de obesidade II e III foram agrupadas.

5.1.2 Características da doença

As características da doença são descritas na Tabela 3, havendo predomínio do acometimento do membro inferior direito no Grupo 1 e do membro inferior esquerdo no Grupo 2 ($p=0,003$). Os membros inferiores do Grupo 2 apresentam classificação clínica CEAP significativamente mais severa que os do Grupo 1 ($p=0,04$). Houve também maior predomínio de história prévia de Trombose venosa profunda ($p=0,007$) e maior diâmetro do dorso do pé ($p=0,02$), no Grupo com maior grau de estenose. Quanto às demais características avaliadas, não houve diferença estatisticamente significativa.

Tabela 3 - Características clínicas da doença (N=100)

	Obstrução ao UI		Valor p
	Grupo 1 (n=49)	Grupo 2 (n=51)	
História prévia de trombose venosa profunda – n(%)			
Não	40 (81,6%)	29 (56,9%)	0,007
Sim	9 (18,4%)	22 (43,1%)	
Membro acometido – n(%)			0,003
Direita	36 (73,5%)	14 (27,5%)	
Esquerda	13 (26,5%)	37 (72,5%)	
Classificação clínica da IVC – n(%)			0,040
Telangectasias (C ₁)	7 (14,3%)	0 (0,0%)	
Varizes (C ₂)	7 (14,3%)	0 (0,0%)	
Varizes e edema (C ₃)	12 (24,5%)	19 (37,3%)	
Lipodermatosclerose (C ₄)	12 (24,5%)	11 (21,6%)	
Úlcera fechada (C ₅)	4 (8,2%)	6 (11,8%)	
Úlcera aberta (C ₆)	7 (14,3%)	15 (29,4%)	
Diâmetro da coxa (cm)			0,674
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	50,0 (46,0; 53,0)	48,0 (46,0; 54,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(32,0 - 64,0), 49	(33,0 - 61,0), 51	
Diâmetro da perna (cm)			0,157
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	34,0 (31,0; 36,0)	35,0 (33,0; 38,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(25,0 - 56,0), 49	(26,0 - 46,0), 51	
Diâmetro do dorso do pé (cm)			0,020
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	22,0 (22,0; 25,0)	25,0 (23,0; 26,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(20,0 - 29,0), 49	(20,0 - 33,0), 51	

A intensidade dos sinais e sintomas dos membros examinados e qualidade de vida, avaliados por meio da escala EVAD, do ESCV e do QQQV SF-36 estão demonstrados da Tabela 4, mostrando maior severidade da doença em todos os quesitos no grupo com maior grau de estenose ao UI ($p < 0,001$ para todos os critérios).

Tabela 4 - Dor, severidade clínica e avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 (N=100).

	Obstrução ao UI		Valor p
	Grupo 1 (n=49)	Grupo 2 (n=51)	
EVAD			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	7 (2; 9) (0 - 10), 49	8 (8; 9) (3 - 10), 51	
ESCV			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	10 (5; 18) (2 - 26), 49	17 (12; 20) (4 - 26), 51	
Capacidade funcional (SF-36)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	70,0 (50,0; 90,0) (30,0 - 100,0), 49	50,0 (30,0; 60,0) (10,0 - 100,0), 51	
Limitação física pelo (SF-36)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	80,0 (50,0; 90,0) (0,0 - 100,0), 49	50,0 (30,0; 60,0) (0,0 - 100,0), 51	
Dor (SF-36)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	80,0 (50,0; 89,0) (20,0 - 100,0), 49	45,0 (40,0; 51,0) (10,0 - 90,0), 51	
Estado geral de saúde (SF-36)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	80,0 (60,0; 90,0) (28,0 - 100,0), 49	60,0 (50,0; 70,0) (22,0 - 100,0), 51	
Vitalidade (SF-36)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	80,0 (60,0; 90,0) (30,0 - 100,0), 49	55,0 (47,5; 70,0) (25,0 - 100,0), 51	
Aspecto social (SF-36)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	80,0 (50,0; 90,0) (25,0 - 100,0), 49	55,0 (40,0; 70,0) (25,0 - 100,0), 51	
Limitação emocional (SF-36)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	80,0 (60,0; 90,0) (30,0 - 100,0), 49	60,0 (35,0; 80,0) (0,0 - 100,0), 51	
Saúde mental (SF-36)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	80,0 (69,0; 100,0) (30,0 - 100,0), 49	60,0 (50,0; 80,0) (20,0 - 100,0), 51	

5.1.3 Resultados dos exames complementares

Os resultados dos exames diagnósticos em cada Grupo, são apresentados na Tabela 5. Nota-se que não houve diferença entre os grupos quanto à presença de refluxo no sistema venoso superficial e à presença de veias perforantes incompetentes ($p=0,755$ e $p=0,102$, respectivamente). O

grau de estenose aos diversos exames realizados foi significativamente maior no Grupo 2, bem como, a prevalência de veias colaterais transpélvicas e paravertebrais ($p < 0,001$).

Tabela 5 - Achados dos exames diagnósticos (N=100).

	Obstrução ao UI		Valor p
	Grupo 1 (n=49)	Grupo 2 (n=51)	
Presença de refluxo de veia safena ao Doppler – n(%)			0,755
Sem refluxo	20 (40,8%)	22 (43,1%)	
Refluxo coxa proximal	3 (6,1%)	3 (5,9%)	
Refluxo até coxa distal	3 (6,1%)	7 (13,7%)	
Refluxo até perna proximal	15 (30,6%)	15 (29,4%)	
Refluxo total da Safena	6 (12,2%)	4 (7,8%)	
Safenectomia prévia	2 (4,1%)	0 (0,0%)	
Presença de veias perfurantes incompetentes ao Doppler – n(%)			0,102
Não	32 (65,3%)	26 (51,0%)	
Sim	17 (34,7%)	25 (49,0%)	
Ultrassom Vascular Doppler Colorido			<0,001
<50%	45 (91,8%)	11 (21,6%)	
50-79%	4 (8,2%)	27 (52,9%)	
>80%	0 (0,0%)	13 (25,5%)	
Angiotomografia Helicoidal Computadorizada			<0,001
<50%	40 (81,6%)	3 (5,9%)	
50-79%	9 (18,4%)	34 (66,7%)	
>80%	0 (0,0%)	14 (27,5%)	
Flebografia Multiplanar Ascendente			<0,001
<50%	47 (95,9%)	12 (23,5%)	
50-79%	2 (4,1%)	20 (39,2%)	
>80%	0 (0,0%)	19 (37,3%)	
Grau de obstrução à Angiotomografia (%)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil) (Mínimo-Máximo),n	10,8 (1,2; 55,0) (0,0 - 72,0), 49	70,0 (63,3; 87,8) (0,0 - 100,0), 51	
Presença de veias colaterais transpélvicas – n(%)			<0,001
Não	45 (91,8%)	13 (25,5%)	
Sim	4 (8,2%)	38 (74,5%)	
Presença de veias colaterais paravertebrais – n(%)			0,001
Não	47 (95,9%)	28 (54,9%)	
Sim	2 (4,1%)	23 (45,1%)	

No Grupo 2, o ponto de maior compressão ao UI foi sobre a Veia ilíaca comum esquerda proximal (70%), seguido do segmento distal da Veia ilíaca comum esquerda (15%), Veia ilíaca comum direita proximal (9%), Veia ilíaca externa esquerda (4%) e porção distal da Veia Cava inferior (2%).

5.2 Descrição das Pressões e Gradientes pressóricos

As medidas de Pressão venosa femoral em repouso (PVF-r) após hiperemia reativa (PVF-h) e a pressão em veia cava inferior em repouso (PCI); os gradientes Fêmoro-cava em repouso (GFC-r) após hiperemia (GFC-h) e o Gradiente Femoral hiperemia-repouso (GFh-r) estão disponíveis para o total de membros inferiores (N=100 membros inferiores). Os gradientes Fêmoro-femoral em repouso (GFF-r) e após hiperemia (GFF-h) foram calculados para os 31 indivíduos do Grupo 2 que possuem acometimento unilateral $\geq 50\%$. Calculamos também os gradientes fêmoro-femorais esquerda-direita para 9 pacientes do grupo 1 com acometimento unilateral, usando-os como grupo-controle dessa subanálise (N=40 membros inferiores).

5.2.1 Comparação entre os grupos quanto às Pressões e Gradientes pressóricos estudados

Quando comparamos os dois Grupos quanto aos resultados das Pressões e Gradientes pressóricos, por meio de suas Medianas, seus Quartis, suas Máximas e suas Mínimas, observamos pressões significativamente mais elevadas em repouso (PVF-r) e após hiperemia (PVF-h) no grupo com maior grau de estenose ao UI ($p=0,001$ e $<0,001$ respectivamente). Não houve diferença entre os grupos quanto à pressão da Veia Cava inferior ($p=0,128$). O Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia (GFC-h) e o Gradiente Femoral hiperemia-repouso (GFh-r) apresentaram-se significativamente mais elevados no Grupo 2 ($p=0,002$ e $0,006$; respectivamente). Não houve

evidências de diferenças entre os grupos quanto aos demais gradientes analisados (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação entre os grupos quanto às pressões venosas obtidas na veia femoral em repouso e após hiperemia, na veia cava inferior em repouso e gradientes pressóricos (N=100).

Pressões venosas	Obstrução ao UI		Valor p*
	Grupo 1 (n=49)	Grupo 2 (n=51)	
PVF-r (mmHg)			0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	10,0 (8,0; 12,0)	12,0 (10,0; 14,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(6,0 - 16,0), 49	(7,0 - 18,0), 51	
PVF-h (mmHg)			<0,001
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	11,0 (9,0; 13,0)	15,0 (11,0; 16,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(5,0 - 17,0), 49	(7,0 - 22,0), 51	
PVC (mmHg)			0,128
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	12,0 (11,0; 14,0)	13,0 (11,0; 15,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(6,0 - 17,0), 49	(6,0 - 22,0), 51	
GFC-r			0,083
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	-2,0 (-3,0; 0,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(-9,0 - 4,0), 49	(-6,0 - 4,0), 51	
GFC-h			0,002
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	-1,0 (-2,0; 0,0)	1,0 (-2,0; 3,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(-7,0 - 4,0), 49	(-6,0 - 11,0), 51	
GFF-r			0,677
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (-1,0; 4,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(-2,0 - 3,0), 9	(-7,0 - 10,0), 31	
GFF-h			0,363
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (0,0; 6,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(-1,0 - 5,0), 9	(-5,0 - 14,0), 31	
GFh-r			0,006
Mediana (1º quartil; 3º quartil)	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 3,0)	
(Mínimo-Máximo),n	(-1,0; 5,0), 49	(-1,0; 8,0), 51	

PVF-r, Pressão Femoral em repouso; PVF-h, Pressão Femoral após hiperemia; PCI-r, Pressão Cava Inferior em repouso; GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

*: Comparações realizadas por modelos mistos.

5.2.2 Correlação entre as Pressões e os Gradientes estudados, e o grau de estenose ao UI

Utilizando o Coeficiente de Spearman (Tabela 7), para avaliar se há correlação entre as Pressões e os Gradientes pressóricos com o grau de

estenose absoluto encontrado ao UI, observamos correlação positiva significativa entre as pressões femorais (PVF-r e PVF-h) e o grau de estenose ao UI ($p < 0,001$ ambos). Tal correlação significativa também foi encontrada com os gradientes fêmoro-cava (em repouso e após hiperemia) e com o gradiente femoral hiperemia-repouso ($p = 0,014$; $p = 0,002$ e $p = 0,029$, respectivamente).

Tabela 7 - Correlação entre as pressões venosas e os gradientes, e o grau de obstrução venoso ao UI.

	Grau de obstrução ao UI (%)
PVF-r	
Coeficiente de correlação	0,350
valor-p	<0,001
PVF-h	
Coeficiente de correlação	0,379
valor-p	<0,001
PCI	
Coeficiente de correlação	0,111
valor-p	0,273
GFC-r	
Coeficiente de correlação	0,245
valor-p	0,014
GFC-h	
Coeficiente de correlação	0,302
valor-p	0,002
GFF-r *	
Coeficiente de correlação	0,025
valor-p	0,878
GFF-h*	
Coeficiente de correlação	0,003
valor-p	0,988
GFhr	
Coeficiente de correlação	0,218
valor-p	0,029

*: N=40 membros inferiores. Nos demais casos, N=100 membros inferiores.

PVF-r, Pressão Femoral em repouso; PVF-h, Pressão Femoral após hiperemia; PCI-r, Pressão Cava Inferior em repouso; GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

5.2.3 Análise do desempenho dos gradientes para diagnóstico das estenoses venosas significativas

Foi analisado, então, o desempenho dos Gradientes que mostraram correlação significativa com o grau de estenose ao UI (ou seja: GFC-r, GFC-h e GFh-r) para diagnóstico para estenose $\geq 50\%$, por meio dos pontos de corte pré-estabelecidos, ou seja, ≥ 2 no repouso e ≥ 3 após hiperemia.

Utilizando as Curvas ROC (Figura 12), notamos uma área sob a curva estimada em 0,598 (IC 95% de 0,487 a 0,710, $p=0,090$) para o GFC-r e área sob a curva estimada em 0,667 (IC 95% de 0,559 a 0,776, $p=0,004$), para o GFC-h. Para o GFh-r, a área sob a curva é estimada em 0,656 (IC 95% de 0,549 a 0,763, $p=0,007$). Ou seja, há evidência de que GFC-h e GFh-r apresentem melhor desempenho que o GFC-r para o diagnóstico da estenose $\geq 50\%$, já que as áreas sob a curva obtidas com essas medidas podem ser consideradas superiores a 0,50 com valor de P significativo.

Figura 12 - Curvas ROC analisando o desempenho dos Gradientes Fêmoro-cava em repouso (GFC-r), Fêmoro-cava após hiperemia (GFC-h) e Femoral hiperemia-reposo (GFh-r), para diagnóstico de estenose $\geq 50\%$ (N=100 membros).

Para 31 indivíduos do Grupo 2 que apresentavam acometimento unilateral, pudemos calcular os gradientes Fêmoro-femoral em repouso (GFF-r) e após hiperemia (GFF-h). Utilizamos, então, o Gradiente Fêmoro-femoral Esquerda-Direita de 9 pacientes do Grupo 1 como Controle nessa subanálise (N=40 membros inferiores). Sendo assim, incluindo esses pacientes na comparação de desempenho com os demais Gradientes, alcançando os seguintes resultados: GFC-r apresenta área sob a curva de 0,602 (IC 95% de 0,417 a 0,787, $p=0,356$); GFC-h apresenta área sob a curva de 0,677 (IC 95% de 0,515 a 0,840, $p=0,109$); GFF-r apresenta área sob a curva de 0,539 (IC 95% de 0,358 a 0,721, $p=0,722$); GFF-h apresenta área sob a curva de 0,575 (IC 95% de 0,399 a 0,752, $p=0,496$); GFh-r apresenta área sob a curva de 0,579 (IC 95% de 0,399 a 0,759, $p=0,476$).

Os resultados não mostram evidências de que os Gradientes Fêmoro-femorais contribuam mais que os Gradientes Fêmoro-cava ou Femoral hiperemia-repouso, na identificação de estenose $\geq 50\%$. De acordo com as curvas ROC construídas, o melhor desempenho ainda é obtido com o GFC-h, apesar da ausência de significância estatística nessa comparação ($p=0,109$) – Figura 13.

Figura 13 - Curvas ROC analisando o desempenho de todos os gradientes calculados para diagnóstico das obstruções $\geq 50\%$ ao UI (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h) (N=100 membros).

5.3 Avaliação dos exames e gradientes em relação ao padrão-ouro (UI)

Avaliamos o desempenho diagnóstico isolado de cada um dos exames diagnósticos usados e gradientes aferidos, em relação ao padrão-ouro (UI) por meio das medidas de Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN e Acurácia (Tabela 8). No caso dos Gradientes pressóricos, foi realizada a análise pelos pontos de corte para diagnóstico de obstrução significativa, ou seja, ≥ 2 no repouso e ≥ 3 após hiperemia.

Verifica-se que o UVDC, a ACTH e a FMA apresentam bons valores em todos os parâmetros diagnósticos, com concordância substancial com o UI ($\geq 0,7$) pela análise de concordância pelo Kappa⁵⁰. Os Gradientes pressóricos, por sua vez, apresentaram baixos valores dos parâmetros diagnósticos, com

pobre concordância com o UI pelo Kappa ($<0,2$); havendo concordância razoável ($\geq 0,2$) apenas para o GFC-h.

Utilizando o teste de McNemar, que avalia se há discordância desproporcional entre os métodos, verificamos que as melhores medidas são observadas para o UVDC e para a ACTH, em que não temos evidências de discordância desproporcional significativa em comparação ao UI (valores $p=0,118$ e $0,146$, respectivamente). Já o resultado da FMA, apesar de ter maior a Especificidade, apresenta discordância desproporcional do resultado do UI ($p=0,013$), assim como os Gradientes pressóricos avaliados ($p<0,05$ para todos os gradientes).

Tabela 8 - Medidas de desempenho dos exames e gradientes quando comparados ao padrão-ouro (UI) (N=100 para UVDC, ACTH, FMA, GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia	Kappa	p*
UVDC	0,78 (0,65; 0,89)	0,92 (0,80; 0,98)	0,91 (0,78; 0,98)	0,80 (0,68; 0,90)	0,85 (0,77; 0,91)	0,70 (0,56; 0,84)	0,118
ACTH	0,94 (0,84; 0,99)	0,82 (0,68; 0,91)	0,84 (0,72; 0,93)	0,93 (0,81; 0,99)	0,88 (0,80; 0,94)	0,76 (0,63; 0,89)	0,146
FMA	0,77 (0,63; 0,87)	0,96 (0,86; 1,00)	0,95 (0,84; 0,99)	0,80 (0,67; 0,89)	0,86 (0,78; 0,92)	0,72 (0,59; 0,86)	0,013
GFC-r	0,16 (0,07; 0,29)	0,92 (0,80; 0,98)	0,67 (0,35; 0,90)	0,51 (0,40; 0,62)	0,53 (0,43; 0,63)	0,07 (-0,11; 0,27)	$<0,001$
GFC-h	0,35 (0,22; 0,50)	0,94 (0,83; 0,99)	0,86 (0,64; 0,97)	0,58 (0,47; 0,69)	0,64 (0,54; 0,73)	0,29 (0,10; 0,47)	$<0,001$
GFF-r	0,45 (0,27; 0,64)	0,78 (0,40; 0,97)	0,88 (0,62; 0,98)	0,29 (0,13; 0,51)	0,53 (0,36; 0,69)	0,14 (-0,13; 0,42)	0,001
GFF-h	0,52 (0,33; 0,70)	0,67 (0,30; 0,93)	0,84 (0,60; 0,97)	0,29 (0,11; 0,52)	0,55 (0,39; 0,71)	0,12 (-0,18; 0,42)	0,008
GFh-r	0,26 (0,14; 0,40)	0,90 (0,78; 0,97)	0,72 (0,47; 0,90)	0,54 (0,42; 0,65)	0,57 (0,47; 0,67)	0,15 (-0,04; 0,34)	$<0,001$

VPP: Valor preditivo positivo

VPN: Valor preditivo negativo

UVDC: Ultrassom Vascular com Doppler Colorido; ACTH: Angiotomografia Computadorizada Helicoidal; FMA: Flebografia Multiplanar Ascendente.

GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

Dados representam: Estimativa (Intervalo de 95% de confiança).

*Teste de McNemar para a hipótese de igualdade ao resultado do UI

5.4 Avaliação da contribuição dos gradientes pressóricos ao desempenho da flebografia em relação ao padrão-ouro (UI)

Avaliamos se os gradientes em repouso ou após hiperemia colaboram para o desempenho da FMA em relação ao padrão-ouro (UI). Ao considerar as categorias formadas por gradientes ≥ 2 em repouso e ≥ 3 após hiperemia, observamos que, quando associamos a FMA às medidas de gradiente pressórico venoso, o valor de Kappa se mantém ao redor de 0,7 (concordância substancial) e deixa de haver discordância desproporcional com o UI pelo Teste de McNemar – Tabela 9. As mudanças na Sensibilidade e Especificidade da Flebografia, quando associados aos Gradientes, encontram-se ilustradas na Figura 14.

Tabela 9 - Medidas de desempenho dos Gradientes pressóricos combinados à Flebografia quando comparados ao Padrão-ouro (UI) (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia	Kappa	p*
Flebografia +GFC-r	0,80 (0,67; 0,90)	0,88 (0,75; 0,95)	0,87 (0,74; 0,95)	0,81 (0,68; 0,91)	0,84 (0,75; 0,91)	0,68 (0,54; 0,82)	0,454
Flebografia +GFC-h	0,84 (0,71; 0,93)	0,90 (0,78; 0,97)	0,90 (0,77; 0,97)	0,85 (0,72; 0,93)	0,87 (0,79; 0,93)	0,74 (0,61; 0,87)	0,581
Flebografia +GFF-r	0,80 (0,67; 0,90)	0,94 (0,83; 0,99)	0,93 (0,81; 0,99)	0,82 (0,70; 0,91)	0,87 (0,79; 0,93)	0,74 (0,61; 0,87)	0,092
Flebografia +GFF-h	0,82 (0,69; 0,92)	0,92 (0,80; 0,98)	0,91 (0,79; 0,98)	0,83 (0,71; 0,92)	0,87 (0,79; 0,93)	0,74 (0,61; 0,87)	0,267
Flebografia +GFh-r	0,82 (0,69; 0,92)	0,88 (0,75; 0,95)	0,88 (0,75; 0,95)	0,83 (0,70; 0,92)	0,85 (0,77; 0,91)	0,70 (0,56; 0,84)	0,607

VPP: Valor preditivo positivo

VPN: Valor preditivo negativo

GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-reposu.

Dados representam: Estimativa (Intervalo de 95% de confiança).

*Teste de McNemar para a hipótese de igualdade ao resultado do UI

Figura 14 - Mudanças na sensibilidade e especificidade da flebografia quando associada aos gradientes pressóricos para o diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$. (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).

GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

Por fim, levando em conta os melhores desempenhos e melhor correlação dos gradientes GFC-h e GFh-r com o grau de obstrução ao UI, optamos por avaliar por meio de modelos de Regressão Logística, o quanto esses gradientes pressóricos agregam efetivamente em informação à FMA para identificação de pacientes que apresentem obstrução $\geq 50\%$ ao UI.

Nota-se que, pela análise por Regressão Logística, o GFC-h é significativamente independente da FMA para diagnosticar obstrução significativa ao UI (OR 8,1; $p=0,011$) agregando, assim, informação significativa para o diagnóstico, enquanto que o GFh-r não demonstrou a mesma significância (OR 2,1; $p=0,347$) – Tabela 10.

Tabela 10 – Modelos de Regressão Logística mostrando a contribuição dos Gradientes analisados à Flebografia, para a identificação de pacientes com obstrução $\geq 50\%$ ao UI (N=100).

Extração = 66% do CP (N=166).					
		Odds Ratio	Intervalo de Confiança		p
			Limite inferior	Limite superior	
Modelo I	Flebografia	75,3	15,2	372,9	<0,0001
	GFC-h	8,1	1,6	40,6	0,011
Modelo II	Flebografia	72,6	15,3	345,7	<0,0001
	GFh-r	2,1	0,4	10,4	0,346

GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-reposu.

5.5 Relação entre os gradientes pressóricos e a presença de veias colaterais

Analizamos a relação entre a presença de Veias colaterais e os Gradientes pressóricos, dividindo os pacientes quanto à presença de Veias colaterais à FMA, utilizando para essa comparação, os pontos de corte para diagnóstico de estenose significativa, previamente estipulados (≥ 2 no repouso ou ≥ 3 na hiperemia).

5.5.1 Veias colaterais transpélvicas

Observamos evidência de diferença significativa entre os grupos somente para o GFC-h e GFF-r ($p=0,004$ e $0,013$; respectivamente) em que a presença de veias colaterais transpélvicas se relacionou a número significativamente maior de pacientes com Gradientes elevados. Não houve associação significativa para os demais Gradientes estudados – Tabela 11.

Tabela 11 - Relação entre os Gradientes e a presença de veias colaterais transpélvicas (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).

	Presença de veias colaterais transpélvicas		p
	Não	Sim	
GFC-r			0,436
<2	52 (89,7%)	36 (85,7%)	
≥2	6 (10,3%)	6 (14,3%)	
Total	58 (100,0%)	42 (100,0%)	
GFC-h			0,004
<3	51 (87,9%)	28 (66,7%)	
≥3	7 (12,1%)	14 (33,3%)	
Total	58 (100,0%)	42 (100,0%)	
GFF-r			0,013
<2	16 (80,0%)	8 (40,0%)	
≥2	4 (20,0%)	12 (60,0%)	
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	
GFF-h			0,117
<3	13 (65,0%)	8 (40,0%)	
≥3	7 (35,0%)	12 (60,0%)	
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	
GFh-r			0,060
<3	50 (86,2%)	32 (76,2%)	
≥3	8 (13,8%)	10 (23,8%)	
Total	58 (100,0%)	42 (100,0%)	

PVF-r, Pressão Femoral em repouso; PVF-h, Pressão Femoral após hiperemia; PCI-r, Pressão Cava Inferior em repouso; GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

5.5.2 Veias colaterais paravertebrais

Nos casos com veias colaterais paravertebrais, observamos evidência de diferença significativa entre os grupos somente para o GFC-r e GFC-h ($p=0,018$ e $0,006$; respectivamente) em que a presença de veias colaterais se relacionou a número significativamente maior de pacientes com gradientes elevados. Não houve associação significativa para os demais gradientes estudados – Tabela 12.

Tabela 12 - Relação entre gradientes e presença de veias colaterais paravertebrais (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).

	Presença de veias colaterais paravertebrais		p
	Não	Sim	
GFC-r			0,018
<2	69 (92,0%)	19 (76,0%)	
>=2	6 (8,0%)	6 (24,0%)	
Total	75 (100,0%)	25 (100,0%)	
GFC-h			0,006
<3	64 (85,3%)	15 (60,0%)	
>=3	11 (14,7%)	10 (40,0%)	
Total	75 (100,0%)	25 (100,0%)	
GFF-r			0,074
<2	16 (72,7%)	8 (44,4%)	
>=2	6 (27,3%)	10 (55,6%)	
Total	22 (100,0%)	18 (100,0%)	
GFF-h			0,123
<3	14 (63,6%)	7 (38,9%)	
>=3	8 (36,4%)	11 (61,1%)	
Total	22 (100,0%)	18 (100,0%)	
GFh-r			0,064
<3	64 (85,3%)	11 (72,0%)	
>=3	11 (14,7%)	18 (28,0%)	
Total	75 (100,0%)	25 (100,0%)	

PVF-r, Pressão Femoral em repouso; PVF-h, Pressão Femoral após hiperemia; PCI-r, Pressão Cava Inferior em repouso; GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

5.6 Relação entre gradientes pressóricos e síndrome pós-trombose

Analizamos a relação entre a presença de história prévia de TVP Ilíaco-femoral e os gradientes pressóricos, dividindo os pacientes quanto à presença de história prévia de TVP ilíaco-femoral, utilizando, para essa comparação, os pontos de corte para diagnóstico de estenose significativa, previamente estipulados (≥ 2 no repouso ou ≥ 3 na hiperemia).

Não observamos evidências de associação entre gradientes pressóricos elevados (em repouso ou após hiperemia) e a história prévia de TVP ilíaco-femoral ($p>0,05$ em todos os casos) – Tabela 13.

Tabela 13 - Relação entre gradientes e história prévia de TVP. (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).

	História prévia de trombose venosa profunda		P
	Não	Sim	
GFC-r			0,576
<2	60 (87,0%)	28 (90,3%)	
>=2	9 (13,0%)	3 (9,7%)	
Total	69 (100,0%)	31 (100,0%)	
GFC-h			0,559
<3	54 (78,3%)	25 (80,6%)	
>=3	15 (21,7%)	6 (19,4%)	
Total	69 (100,0%)	31 (100,0%)	
GFF-r			0,060
<2	19 (70,4%)	5 (38,5%)	
>=2	8 (29,6%)	8 (61,5%)	
Total	27 (100,0%)	13 (100,0%)	
GFF-h			0,578
<3	15 (55,6%)	6 (46,2%)	
>=3	12 (44,4%)	7 (53,8%)	
Total	27 (100,0%)	13 (100,0%)	
GFh-r			0,138
<3	53 (76,8%)	29 (93,5%)	
>=3	16 (23,2%)	2 (6,5%)	
Total	69 (100%)	31 (100%)	

PVF-r, Pressão Femoral em repouso; PVF-h, Pressão Femoral após hiperemia; PCI-r, Pressão Cava Inferior em repouso; GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

5.7 Relação entre gradientes pressóricos e aspectos clínicos (CEAP, EVAD, ESCV e QQV SF-36)

Investigamos a correlação entre os gradientes pressóricos estudados e as características clínicas e sintomas avaliados pela classificação CEAP, pelos escores EVAD, pelo ESCV e pelo QQV SF-36, não identificando evidências de associação importante entre nenhum dos gradientes e escores utilizados, sendo os coeficientes de correlação estimados muito próximos de zero, inclusive com valores p superiores a 0,05 para todos os casos considerados (Tabela 14).

Tabela 14 - Relação entre gradientes e aspectos clínicos (N=100 para GFC-r, GFC-h, GFh-r. N=40 para GFF-r e GFF-h).

	Gradientes				
	GFC-r	GFC-h	GFF-r	GFF-h	GFh-r
CEAP					
Coeficiente de correlação	-0,043	-0,071	-0,053	-0,185	-0,044
valor p	0,668	0,485	0,747	0,253	0,666
EVAD					
Coeficiente de correlação	0,054	0,054	0,014	0,072	0,043
valor p	0,595	0,591	0,933	0,657	0,667
ESCV					
Coeficiente de correlação	0,104	0,076	0,107	0,081	0,026
valor p	0,304	0,454	0,509	0,618	0,798
Capacidade funcional (QQV SF-36)					
Coeficiente de correlação	-0,037	0,007	-0,127	-0,017	0,007
valor p	0,717	0,942	0,435	0,915	0,944
Limitação física (QQV SF-36)					
Coeficiente de correlação	-0,124	-0,123	-0,166	-0,124	-0,073
valor p	0,219	0,221	0,307	0,444	0,469
Dor (QQV SF 36)					
Coeficiente de correlação	-0,095	-0,095	0,058	0,105	-0,061
valor p	0,349	0,348	0,721	0,518	0,548
Estado geral de saúde(QQV SF-36)					
Coeficiente de correlação	-0,085	-0,129	-0,039	0,001	-0,114
valor p	0,398	0,202	0,813	0,994	0,260
Vitalidade(QQV SF-36)					
Coeficiente de correlação	-0,120	-0,133	-0,174	-0,113	-0,085
valor p	0,234	0,189	0,284	0,489	0,401
Aspecto social(QQV SF-36)					
Coeficiente de correlação	-0,045	-0,016	-0,008	0,051	-0,004
valor p	0,658	0,873	0,961	0,755	0,965
Limitação emocional(QQV SF-36)					
Coeficiente de correlação	0,049	0,023	0,121	0,136	-0,041
valor p	0,627	0,819	0,459	0,403	0,687
Saúde mental (QQV SF-36)					
Coeficiente de correlação	-0,049	-0,077	-0,054	-0,001	-0,100
valor p	0,631	0,448	0,742	0,994	0,323

CEAP, Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e Patofisiológica; EVAD, Escala Visual Analógica para Dor; ESCV, Escore de Severidade Clínica Venosa; QQV SF-36, Questionário de Qualidade de Vida SF-36, GFC-r, Gradiente Fêmoro-Cava em repouso; GFC-h, Gradiente Fêmoro-Cava após hiperemia; GFF-r, Gradiente Fêmoro-femoral em repouso; GFF-h, Gradiente Fêmoro-femoral após hiperemia; GFh-r, Gradiente Femoral hiperemia-repouso.

5.8 Diferença da pressão femoral antes e após o tratamento com stent

Avaliamos vinte e cinco casos do grupo com estenose >50% que possuíam dados de pressão femoral pré e pós-tratamento com stent. A diferença média entre os dois momentos foi estimada em 1,40 (Intervalo de confiança de 95% de 0,270 a 2,53), com valor p de 0,017 para a comparação entre os dois momentos, ou seja, há evidências de que a pressão femoral em repouso diminua após a implantação do stent, de acordo como Teste t pareado aplicado às diferenças.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos gerais

Na atualidade, a obstrução venosa cavo-ilíaca é considerada tão, ou mais importante que o refluxo venoso, para o desenvolvimento dos sinais e sintomas da IVC. Sua presença deixou de ter significado meramente anatômico^{11,12,13}, passando a ser considerado um importante fator fisiopatológico no desenvolvimento e na progressão da doença⁵¹. Sua prevalência numa amostra populacional assintomática já foi verificada por meio de análise angiotomográfica, onde observou-se que, 24% dos indivíduos estudados, possuíam compressão maior que 50% e 66% apresentavam obstrução maior que 25%⁵. Por outro lado, numa população com sinais e sintomas de IVC avançada (CEAP 3 ou superior), a prevalência de obstruções significativas ($\geq 50\%$) pode ultrapassar os 60%^{52,53}. Dessa forma, seu diagnóstico e o estudo da sua repercussão hemodinâmica são fundamentais para o tratamento dessa importante causa de sofrimento, a piora da qualidade de vida e o afastamento das atividades profissionais dos pacientes afetados⁵⁴.

Determinar o significado hemodinâmico da obstrução venosa é difícil. Apesar da evidência atual demonstrar os benefícios clínicos adquiridos com a angioplastia e o implante de stents em obstruções cavo-ilíacas sintomáticas, o significado hemodinâmico das pressões venosas em obstruções cavo-ilíacas $\geq 50\%$ e sua correlação diagnóstica com o grau de obstrução venosa ao Ultrassom Intravascular ainda precisam ser melhor avaliados. A maioria dos trabalhos que mostra bons resultados com stents no território Cavo-ilíaco não são acompanhados do estudo das medidas pressóricas pré e pós-procedimento, e a indicação de tratamento é feita baseando-se somente no grau de obstrução encontrado, no quadro clínico e nos sintomas apresentados⁵⁵.

Diversos métodos diagnósticos são usados atualmente com o objetivo de avaliar e classificar o sítio e o grau de obstrução venosa. A importância dos exames pouco invasivos (UV-D, ATCH e RNM) se limita a definições anatômicas, pois não trazem informações fisiológicas e hemodinâmicas claras^{20,25,56}. O método Flebográfico, por muito tempo considerado o padrão-ouro, traz apenas informações visuais bidimensionais de estruturas tridimensionais, possui interpretação subjetiva, requer injeções em projeções multiplanares e, ainda assim, não traz as informações hemodinâmicas desejadas. Além disso, a literatura é clara em demonstrar que sua acurácia deixa a desejar quando comparado ao Ultrassom Intravascular^{24,45,52}.

6.2 Comparação entre os grupos

Comparamos as pressões e os gradientes pressóricos de dois grupos de pacientes, classificando seus membros inferiores conforme o grau de obstrução ao exame padrão-ouro (UI). Notamos maior prevalência de mulheres nos dois grupos estudados (mais de 80% dos pacientes do sexo feminino), com maior prevalência do acometimento à esquerda, classificação clínica (CEAP)³⁵ mais elevada e maior incidência de história prévia de Trombose Venosa Ilíaco-femoral no Grupo 2, o que é condizente com a epidemiologia e fisiopatologia da compressão cavo-ilíaca clássica: Cruzamento da Artéria Ilíaca comum direita sobre a Veia Ilíaca comum esquerda na topografia do ângulo lombo-sacral⁵⁷, mais prevalente em mulheres adultas⁵, levando à obstrução ao fluxo e à Trombose venosa secundária⁵⁸. Nos pacientes do Grupo 2, o diâmetro do dorso do pé também foi significativamente maior, o que se correlaciona com a classificação CEAP mais avançada nesse grupo. Quanto aos demais dados demográficos e às demais comorbidades, notamos que os grupos são homogêneos, sem diferenças significativas entre si.

Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de refluxo no sistema venoso superficial ou presença de veias perfurantes incompetentes

($p=0,755$ e $0,102$; respectivamente), entretanto, o Grupo 2 apresentou valores mais elevados na EVAD³⁶, no ESCV³⁷ e nos domínios do QQV SF-36³⁷ ($p<0,001$ em todos os quesitos), o que realça a importância da compressão cavo-ilíaca como fator fisiopatológico independente em pacientes com IVC avançada⁵³.

6.3 Manometria venosa

O interesse pelo uso da manometria venosa veio da incapacidade dos exames disponíveis em confirmar o grau de obstrução, em quantificar a presença de ectasia e hipertensão venosa, e, sobretudo, da importância de tentar prever quais pacientes poderiam se beneficiar dos procedimentos cirúrgicos, que, na época, apresentavam morbidade elevada, exigindo laparotomia, venoplastia, transposição venosa e manipulação arterial concomitante⁵⁹. Os estudos se iniciaram na primeira metade do século passado com diversos autores, entre eles, McPheeters, Pollack e Wood, que mediram a variação das pressões venosas periféricas superficiais dos membros inferiores em repouso e após o exercício^{60,61}. Posteriormente, Höjensgard e Stürup⁶² aferiram as pressões venosas superficiais de safenas em 12 pacientes, as pressões venosas profundas em Veias poplíteas de 7 pacientes e em veias Tibiais posteriores em 2 pacientes. As medidas foram registradas em método gráfico por meio de manômetro de transmissão elétrica, na posição ortostática em repouso, caminhando e durante esforço. Os autores demonstraram a equivalência das pressões no sistema superficial e profundo, bem como, seu decréscimo no exercício.

Foram Negus e Cockett os que primeiro combinaram as medidas de pressão venosa em repouso e após exercício, com o exame Flebográfico, argumentando que “a aparência radiológica de uma obstrução venosa, não necessariamente significa que haja uma obstrução fisiológica ao fluxo sanguíneo”. Seu objetivo era avaliar quais pacientes com obstrução venosa apresentariam gradientes pressóricos elevados e, sendo assim, realmente se

beneficiariam de tratamento cirúrgico. Em suas publicações, foram utilizados pacientes com e sem evidência clínico-radiológica de Síndrome Pós-trombótica, aferindo as pressões femorais, simultaneamente, na posição supina durante a realização da FMA. Os autores concluíram que valores de gradiente pressórico fêmoro-femoral aferidos à FMA, maiores ou iguais a 2 mmHg em repouso ou maiores ou iguais a 3mmHg após o exercício, seriam compatíveis com a presença de obstrução significativa e que o gradiente pós-exercício era especialmente útil naqueles pacientes com evidência radiológica de obstrução, mas com o gradiente de repouso normal^{18,30}. Rigas *et al.* acompanharam 10 casos de SCVCI, comparando os gradientes pressóricos femorais do lado afetado, pré e pós-cirurgia corretiva. Em 6 de 8 pacientes operados, houve diminuição significativa do gradiente pressórico e um gradiente maior que 4 centímetros de água (cerca de 2,9 mmHg) passou a ser indicativo de obstrução significativa³¹. Tais valores passaram, então, a ser difusamente citados na literatura como parâmetro diagnóstico manométrico das obstruções significativas cavo-ilíacas^{6,23,63,64,65}.

Albrechtsson *et al.*, por sua vez, avaliaram 50 pacientes em Síndrome pós-trombótica e aferiram as pressões femorais no repouso e o quanto se elevam após o exercício, mostrando que um aumento de mais de 4mmHg na pressão e um tempo maior que 20 segundos para o retorno aos valores pressóricos basais seriam indicativos de obstrução significativa³². Utilizando as bases traçadas por seus antecessores, Nicolaidis *et al.* descreveram o teste de Pressão Venosa Ambulatorial (PVA), aferindo as pressões venosas no dorso do pé de pacientes com IVC, demonstrando que pressões venosas elevadas após o exercício (>50mmHg) e tempo de reenchimento venoso muito rápido no repouso (<18 segundos) têm correlação significativa com o grau de obstrução e refluxo venosos, e com a presença de úlcera venosa. Tal teste se tornou, por muito tempo, o padrão-ouro para avaliação fisiológica venosa, usado para validação de outros testes hemodinâmicos venosos (Figura 15). Entretanto, a PVA não definia com acurácia o sítio e grau de obstrução venosa, devendo ser analisada em conjunto com os dados anatômicos trazidos pela FMA³³. Raju *et al.* descreveram, em 1986, duas

técnicas de aferição pressórica venosa, na época, argumentando que a FMA tinha alto índice de falso-negativo e que medidas pressóricas poderiam aumentar a acurácia do método. O gradiente pressórico braço/perna de até 4mmHg e a elevação da pressão venosa do pé, após teste de hiperemia acima de 6mmHg, foram considerados diagnósticos para obstrução significativa³⁴.

Figura 15 – Exemplo das medidas da pressão venosa ambulatorial durante o exercício e repouso, na posição ortostática. A, Paciente normal: pressão venosa normal no repouso com queda de mais de 50% no exercício e retorno gradual à pressão basal (normalmente mais de 20 segundos); B, Paciente com refluxo venoso: pressão venosa de repouso maior que o habitual, com queda <50% ao exercício e retorno mais rápido à pressão basal; C, Paciente com obstrução venosa: pressão venosa de repouso maior que o habitual, com queda mínima ou nenhuma queda ao exercício (Adaptado de Eberhardt *et al.*, 2014)⁶⁶.

Nota-se que diversos métodos de avaliação hemodinâmica venosa vêm sendo utilizados ao longo do tempo e que os valores de gradiente $\geq 2-3$ se tornaram padrão para investigação hemodinâmica durante a FMA. Entretanto, esses parâmetros foram definidos em estudos com metodologia questionável e a partir da análise de pacientes com evidência clínico-radiológica de síndrome pós-trombótica cavo-ílfaca, nos quais, mesmo que haja recanalização venosa adequada, sempre há certo grau de cicatrização e fibrose perivenosa em toda a extensão da área trombosada, o que pode alterar a complacência venosa^{18,30,67}. Em teoria, nos pacientes portadores de

SCVCI, nos quais pode ocorrer fibrose somente no ponto de compressão, está mantida a complacência venosa normal no restante das veias, o que pode ter impacto diferente na transmissão de fluxo e pressão ao longo do sistema. Os demais métodos manométricos citados, por sua vez, podem auxiliar no diagnóstico, mas resultados negativos não excluem a presença e obstrução significativa no território cavo-ilíaco. No trabalho original de Negus e Cockett³⁰, 10 de 28 pacientes com evidência radiológica de Síndrome pós-trombótica apresentavam gradientes pressóricos normais. Neglen *et al.* realizaram os testes de Gradiente pressórico femoral e Gradiente braço/perna em 304 membros inferiores com obstrução significativa. Encontrou gradiente pressórico femoral $>2\text{mmHg}$ em repouso ou após injeção de papaverina (mimetizando os efeitos do aumento do retorno venoso) em apenas 22% e 28% dos pacientes estudados, respectivamente. Ao menos um dos testes positivos (gradiente pressórico ou gradiente braço/perna) foi encontrado em apenas 42% dos casos, enfatizando que tais testes não definem com exatidão o sítio ou o grau de obstrução venosa⁴⁵.

Em contraste com o sistema arterial, no qual uma estenose não se torna hemodinamicamente significativa até que ultrapasse 70-80% de obstrução, no sistema venoso, esse ponto de corte ainda não foi bem definido⁶⁸. Na literatura vigente, os pontos de corte estabelecidos para diagnóstico de obstrução significativa pelos gradientes pressóricos, ainda não foram correlacionados com um método que estime com precisão o grau de obstrução venosa. Além disso, a presença de circulação colateral não foi considerada. Sendo assim, a importância das medidas pressóricas no diagnóstico da síndrome de compressão cavo-ilíaca em pacientes com IVC avançada ainda deve ser melhor esclarecida.

6.4 Pressões venosas e gradientes pressóricos em relação ao padrão-ouro (UI)

Analisando as Pressões Femorais encontradas nos dois grupos, notamos que seus valores foram significativamente maiores no Grupo 2, em

repouso ($p=0,001$) ou após o teste de hiperemia ($p=0,001$). Quanto aos gradientes pressóricos estudados, apenas os valores encontrados no GFC-h e GFh-r apresentaram-se significativamente maiores no Grupo 2 ($p=0,002$ e $0,006$; respectivamente), o que se correlaciona com o quadro obstrutivo e com a literatura médica^{18,30,31,32,69,70}.

Ao utilizar o Coeficiente de Spearman, encontramos correlação significativa entre os GFC-r, GFC-h e GFh-r e maiores graus de estenose encontrados ao UI ($p=0,014$, $0,002$ e $0,029$; respectivamente). Analisando, especificamente, esses três gradientes por meio das curvas ROC, o GFC-h e o GFh-r apresentaram o melhor desempenho para o diagnóstico das obstruções cavo-iliacas significativas. Nota-se que, em ambos, utilizamos a manobra de hiperemia. Tais manobras são frequentemente utilizadas para aumentar a acurácia dos diversos métodos de manometria venosa^{33,34}. O aumento do retorno venoso provocado pela manobra de hiperemia, mimetizando a ativação da Bomba muscular da Panturrilha, leva ao aumento do fluxo sanguíneo, e, conseqüentemente, de sua força de passagem, o que provoca o aumento da pressão e ectasia, explicando o melhor desempenho do GFC-h e GFh-r em identificar as obstruções significativas.

Optamos por comparar os resultados do GFF-r e GFF-h com os resultados do UI, utilizando somente o subgrupo de 31 pacientes do Grupo 2 com acometimento significativo unilateral, na hipótese de que os GFF pudessem se equiparar aos demais Gradientes no diagnóstico das obstruções significativas. Entretanto, não houve correlação significativa desses gradientes com o grau de estenose ao UI ($p>0,05$) e as curvas ROC também não mostraram evidência de que esses gradientes fossem superiores aos gradientes GFC-h e GFh-r para diagnóstico das obstruções significativas ao UI ($P>0,05$). Essa subanálise, no entanto, tem limitação por utilizar uma casuística pequena ($N=40$), o que pode ter interferido no pior desempenho desse gradiente frente aos demais.

Outro ponto muito importante deve ser considerado quando se pretende calcular corretamente o GFF: deve-se ter certeza de que o lado contralateral não tem obstrução significativa. Isso poderia alterar os resultados do

gradiente. A pequena amostra apresentada em nossa casuística também se deve ao fato de que calculamos esse gradiente utilizando apenas pacientes em que o lado contralateral não apresentava lesão significativa ao UI, buscando o resultado mais fidedigno possível. Por outro lado, em sua casuística, Negus e Cockett utilizaram somente o gradiente Fêmoro-femoral e não contavam com a avaliação intravascular para excluir com acurácia os casos de estenose contralateral (usaram apenas o critério visual à FMA), encontrando alguns pacientes com valores de gradiente normais: 10 pacientes em repouso e 4 após o exercício^{18,30}, o que pode ser decorrente do cálculo desse gradiente utilizando valores pressóricos alterados.

A presença da obstrução tipo Rokitansky, que pode levar a resultados pressóricos aumentados e é, frequentemente, subdiagnosticada à FMA⁷¹ também deve ser lembrada. Trata-se de uma forma de estenose venosa de etiologia pós-trombótica em que ocorre o afilamento difuso de longos segmentos das veias ilíacas com a presença de traves fibrosas intraluminais, dificultando a formação de colaterais. Seu diagnóstico só pode ser realmente excluído por meio das medidas de área ao UI. Em nossa casuística, portanto, após comparação direta entre os Gradientes pressóricos com os resultados do exame padrão-ouro (UI), o gradiente translesional pós-hiperemia reativa (GFC-h) e o gradiente femoral ipsilateral hiperemia-reposso (GFh-r) mostraram ser os que melhor se correlacionam com o UI para o diagnóstico de obstruções significativas cavo-ilíacas.

Essa correlação positiva significativa, entretanto, não se traduziu em um bom desempenho diagnóstico. Quando analisamos as medidas de Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN e Acurácia dos gradientes pressóricos em comparação ao padrão-ouro, verificamos que todos eles apresentam baixos valores de Sensibilidade, VPN e Acurácia, mostrando pobre correlação diagnóstica pelo Kappa ($<0,3$) e discordância desproporcional com o UI pelo Teste de McNemar ($p<0,05$ para todos os gradientes). Apenas o GFC-h mostrou uma melhor Especificidade (0,94), VPP (0,86) e índice Kappa (0,29), porém com demais parâmetros muito baixos. Assim, pode-se afirmar que, apesar de haver correlação entre maiores

pressões e gradientes pressóricos com maior grau de estenose ao UI, essa correlação não foi significativamente forte para que os Gradientes pressóricos apresentassem desempenho diagnóstico adequado na identificação das obstruções venosas cavo-ilíacas em nossa amostra.

As pressões aferidas no eixo venoso cavo-ilíaco na posição supina são muito baixas e pequenos gradientes podem estar presentes em obstruções significativas (e vice-versa), prejudicando a acurácia do método. Até o momento, não se sabe com precisão a que ponto uma obstrução venosa se torna hemodinamicamente significativa e diversos fatores podem influenciar os Gradientes pressóricos, como o número e o calibre de veias colaterais, e a história de Trombose venosa prévia. O uso da manobra de hiperemia parece aumentar a acurácia do método e deve ser utilizada sempre que possível. Portanto, os Gradientes pressóricos venosos devem ser utilizados sempre em conjunto com outros exames de imagem para o diagnóstico da SCVCI e valores normais não devem excluir a presença de obstrução significativa ou contraindicar o tratamento invasivo na presença de sinais de IVC avançada⁷².

6.5 Desempenho dos demais métodos diagnósticos

Avaliando as medidas de desempenho dos demais métodos diagnósticos, vemos que o UVDC e a ACTH apresentaram bons valores: Sensibilidade, Especificidade e Acurácia, com elevada concordância diagnóstica ($Kappa \geq 0,7$), sem discordâncias desproporcionais ao Teste de McNemar, o que denota o alto poder de triagem desses métodos^{21,73}.

O resultado da FMA também apresentou boas medidas de desempenho diagnóstico e concordância substancial com o UI pelo Kappa (0,72). Entretanto, apresentou discordância desproporcional com o UI pelo teste de McNemar, ou seja, no conjunto de pacientes em que FMA e UI não concordaram, houve uma discrepância desproporcional quanto ao grau de obstrução. Essa discrepância provavelmente ocorre, pois, em alguns casos, a obstrução não pode ser bem delineada e é subdiagnosticada nas projeções

flebográficas, como nos casos com a presença de traves intraluminais e quando ocorre alargamento ou translucência venosa (Figura 16). Trata-se de uma das limitações do método flebográfico. Na tentativa de ultrapassar essa limitação, abre-se mão da realização projeções flebográficas em diversos ângulos, uso de outros parâmetros, como a presença de veias colaterais e uso concomitante dos Gradientes pressóricos venosos.

De fato, a limitação do desempenho diagnóstico da FMA frente ao UI já foi demonstrada na literatura. Apesar de termos encontrado em nossa casuística, bons valores de Sensibilidade (0,77), Especificidade (0,96) e Acurácia (0,86), outros autores não obtiveram os mesmos resultados. Neglen *et al.*⁴⁵, avaliando 304 membros inferiores submetidos à angioplastia venosa ilíaca com stent, encontraram baixos valores de Sensibilidade (0,45) e VPN (0,49) para a FMA, considerando o UI como padrão-ouro. A estenose média à FMA foi de apenas 50%, enquanto ao UI chegou a 80%. Raju *et al.*⁵², analisando os dados de 319 pacientes com IVC avançada e diagnóstico de SCVCI submetidos à FMA e UI, encontraram Sensibilidade de apenas 66%, com 34% das FMA apresentando aparência normal. Em nossa casuística, 12 membros inferiores do Grupo 2 (23,5%) apresentaram aspecto flebográfico compatível com estenose <50%, na presença de obstrução significativa (≥50) ao UI.

Figura 16 – A: Imagem flebográfica de veia ilíaca comum esquerda apresentando alargamento luminal e translucência (seta), dificultando a correta definição do grau de estenose; B: O mesmo segmento ao UI, evidenciando estreitamento luminal significativo com achatamento pela artéria sobrejacente.

AICD: Artéria ilíaca comum direita; VICE: Veia ilíaca comum esquerda.

Nos perguntamos, então, quanto a FMA ganharia em poder diagnóstico, quando suas medidas de desempenho fossem associadas a cada um dos gradientes pressóricos calculados. Não existe, na literatura, estudo que tenha avaliado a variação do desempenho da FMA em associação com os gradientes pressóricos para diagnóstico das obstruções significativas cavo-ilíacas. Verificamos que em geral essa associação provoca melhora na Sensibilidade e Valor Preditivo Negativo, com perda de Especificidade e Valor Preditivo Positivo, de certa forma equilibrando as medidas de desempenho diagnóstico e diminuindo as discordâncias desproporcionais entre a FMA e o UI, especialmente quando utilizado o GFC-h e o GFh-r ($p=0,581$ e $0,607$; respectivamente).

Utilizando, então, a análise por Regressão Logística, notamos que apenas o GFC-h acrescenta informação significativa à FMA, na identificação dos casos com obstrução ao UI, aumentando significativamente a chance de diagnóstico correto (OR 8,1; $p=0,011$). Tendo em mente que, em nosso País, a tecnologia e importância do UI ainda não se encontram bem difundidos e

seu custo ainda é elevado⁷⁴, quase sempre a FMA ainda é o exame padrão-ouro para identificação das obstruções cavo-iliacas. Assim, a associação da FMA com o GFC-h parece ser a mais simples e eficaz medida para melhorar o índice diagnóstico das obstruções cavo-iliacas na ausência do UI, elevando significativamente a capacidade diagnóstica do método flebográfico, guiando quais pacientes se beneficiariam do tratamento, podendo também ser utilizado para acompanhamento dos casos tratados com stent.

6.6 Gradientes pressóricos e presença de veias colaterais, história de TVP ou sintomas

Questionamos se há relação entre a presença de colaterais venosas à FMA ou a história prévia de TVP ilíaco-femoral, com os Gradientes pressóricos encontrados. Raju *et al.* demonstraram⁴⁴ que a contribuição hemodinâmica dada pelas veias colaterais varia muito. Neglen *et al.* não encontraram diferenças nas medidas pressóricas de pacientes com obstrução significativa ao UI, com e sem veias colaterais venosas à FMA⁴⁵. Esperávamos que a presença de colaterais se relacionasse a gradientes pressóricos baixos, pelo escoamento do fluxo. Entretanto, em nossa casuística, houve associação entre a presença de colaterais venosas e gradientes pressóricos mais elevados. Assim, podemos afirmar que os gradientes podem funcionar como marcador de doença obstrutiva significativa, associando-se à presença de colaterais venosas⁷⁵. A história prévia de TVP, também poderia levar a alterações pressóricas pela diminuição do lúmen venoso e alteração da complacência de suas paredes⁷⁶. Entretanto, em nossa casuística, a incidência de TVP ilíaco-femoral prévia foi de apenas 43,1% no Grupo 2, não sendo suficiente para trazer significância na relação com os gradientes pressóricos aferidos. Um maior índice de pacientes com história prévia de TVP poderia modificar esses resultados. Além disso, um estudo comparando diretamente dois grupos de pacientes com estenose significativa ao UI, com e sem história prévia de trombose, poderia elucidar o papel da TVP cavo-ilíaca prévia na hemodinâmica venosa.

Esperava-se que houvesse correlação entre os Gradientes e os aspectos clínicos e sintomas, já que, como vimos, o grupo com obstrução significativa ao UI (Grupo 2) tem pontuação mais elevada nos escores utilizados. Entretanto, a baixa variabilidade dos gradientes pressóricos aferidos na posição supina, não foi capaz de mostrar correlação com a intensidade dos sinais e sintomas dos membros examinados, por meio da Classificação CEAP³⁵, do EVAD³⁶, do ESCV³⁷ e do QQV SF-36³⁸, mesmo na comparação com os gradientes que utilizam manobra de hiperemia.

6.7 Variabilidade pressórica e fatores influenciadores

Até aqui, vimos que os gradientes pressóricos se correlacionam com o grau de obstrução ao UI, porém apresentam baixo poder diagnóstico isolado, podendo, entretanto, melhorar o desempenho diagnóstico da FMA. Ao analisar os valores de Mediana, Quartis, Máximas e Mínimas dos Gradientes estudados, notamos que, em alguns casos, os valores são negativos, independentemente do Grupo avaliado (Tabela 5), o que é decorrente de valores de pressão de Cava maiores que as pressões da Veia Femoral, ou valores pós-hiperemia menores que os valores em repouso. Além disso, a relação entre os gradientes pressóricos e a presença de colaterais venosas não foi a esperada. De fato, todos os estudos citados anteriormente^{30,31,32,33,34}, foram encontrados valores pressóricos normais mesmo na presença de obstrução significativa, independentemente do método de aferição utilizado. Surge, então, o questionamento quanto à variabilidade pressórica encontrada e quais fatores podem influenciar na relação obstrução e pressão venosa no território Cavo-ilíaco.

O primeiro fator que precisa ser excluído é o erro metodológico. Conforme descrição, todo o sistema de manometria era montado e calibrado antes do início do procedimento. Na presença de valores pressóricos de Cava mais elevados que os femorais ou valores em repouso maiores que valores após hiperemia, todo o sistema era recalibrado e as medidas eram novamente

realizadas e confirmadas. Além disso, verificava-se se o paciente estava totalmente em repouso, respirando normalmente e sem dor (ou outros fatores que pudessem alterar de qualquer forma a pressão intra-abdominal e o retorno venoso).

Em teoria, todo o afluxo de sangue que chega ao membro inferior pelo sistema arterial deve ser escoado pelo sistema venoso para mantê-lo em equilíbrio (Figura 17). Se, no sistema arterial, temos o Coração como órgão impulsionador do sangue, no sistema venoso, temos o Compartimento Venoso Plantar Lateral⁷⁷ e a Bomba muscular da Panturrilha⁷⁸. As veias se agrupam progressivamente formando vasos cada vez mais calibrosos para acomodar o fluxo de sangue ascendente, em um sistema fechado convergente para transporte de fluidos. A cada passo, o sangue é impulsionado através de uma densa rede venosa valvulada, contra a ação da gravidade e a favor de uma pressão venosa cada vez menor, até chegar ao Átrio direito. Por isso, a posição do paciente é muito importante na relação obstrução e pressão, pois, na posição ereta, a força da gravidade exerce a pressão hidrostática no sistema venoso, determinada pela medida da distância vertical entre o Coração e o ponto de interesse. Assim, o ponto de maior pressão no sistema venoso será aquele mais distal (perna ou pé), enquanto os segmentos mais proximais apresentam pressões cada vez menores até aproximar-se do átrio direito⁷⁹.

Na posição supina entretanto, a pressão hidrostática tende a se igualar em todos os segmentos, o que contribui para a diminuição da amplitude dos Gradientes pressóricos aferidos, prejudicando a identificação de obstruções por esse critério. O uso da manobra de hiperemia, é a tentativa fisiológica de aumentar a pressão de passagem favorecendo o aparecimento de gradientes em obstruções significativas.

Outros fatores centrais ou periféricos também participam do controle da pressão venosa. Pressão no átrio direito, débito cardíaco e movimentos respiratórios, presença de ascite, *status* nutricional e de hidratação são exemplos dos mecanismos centrais. A capacitância do leito venoso, a competência da bomba muscular periférica e o grau de obstrução venosa são

exemplos dos fatores periféricos que podem influenciar nas medidas de pressão venosa⁷⁹.

Figura 17 – O volume de sangue do membro escoado pelo sistema venoso deve ser o mesmo que chega pelo sistema arterial, para manter a pressão venosa normal (Adaptado de Raju, 2016)⁸⁰.

Todos os fatores citados acima podem alterar ao menos uma das variáveis que encontramos na Equação de Hagen-Poiseuille, modificada por Hagenbach. E quaisquer alterações em suas variáveis podem levar a alterações de fluxo e pressão venosa. Verifica-se que a pressão final (ΔP) de um líquido em um tubo é diretamente proporcional ao Fluxo (F), à Viscosidade (μ) e à Extensão do tubo (L), e inversamente proporcional à quarta potência do raio (r) desse tubo⁸¹.

$$\Delta P = \frac{8 \cdot \mu \cdot L \cdot F}{\pi \cdot r^4}$$

* μ : Viscosidade do líquido/ L : Extensão do tubo/ π : 3,14

Sendo assim, numa obstrução venosa significativa, para que o volume de fluxo (F) através da extensão (L) do tubo permaneça constante, deve haver aumento considerável da pressão, que é proporcional à quarta potência da redução luminal do sistema estudado. Utilizando a fórmula de Hagen-Poiseuille, assumindo o Fluxo venoso ilíaco normal de 750ml/min⁸² – cerca de

11% do débito cardíaco – e usando a pressão média encontrada na veia femoral dos pacientes do Grupo 1 do nosso estudo (10,3 mmHg), verificamos que, em teoria, o fluxo diminuiria drasticamente com a diminuição do lúmen venoso e a pressão necessária para manter o mesmo fluxo deveria aumentar absurdamente (Tabela 15). Isso sem considerar a extensão do segmento venoso obstruído, o que levaria a pressões venosas ainda maiores.

Tabela 15 – Cálculo estimado de pressão e fluxo conforme o grau de obstrução venosa, segundo a Equação de Hagen-Poiseuille.

Grau de Obstrução Venosa	Fluxo conforme o grau de obstrução venosa	Pressão Venosa para manter o Fluxo normal (F=750ml/min)
0%	750 ml/min	10,3 mmHg
20%	307 ml/min	25,1 mmHg
50%	47 ml/min	165 mmHg
80%	1,2 ml/min	6.437 mmHg

É obvio que isso não acontece na realidade e a pressão venosa se altera alguns poucos milímetros de mercúrio. Mas o cálculo literal nos dá uma ideia do impacto que qualquer redução luminal pode provocar na pressão venosa. O fator geométrico (r) é poderoso, já que qualquer alteração em seus valores interfere no fluxo e pressão à quarta potência. A coalescência de veias pequenas em veias progressivamente maiores depende desse fator. O sangue advindo de duas veias de 1cm se acomoda em um vaso maior de apenas 1,2cm (e não em um vaso de 2cm, como se pensaria), graças ao fator geométrico elevado à quarta potência (Figura 18).

Figura 18 – O sangue proveniente de duas veias de 1,0cm se acomoda em veia proximal de apenas 1,2cm, graças ao Fator Geométrico (Equação de Hagen-Poiseuille) (Adaptado de Raju, 2016)⁸⁰.

O raciocínio inverso utilizando o fator geométrico também deve ser considerado e pode explicar porque a presença de colaterais venosas, que, em teoria, contribuiriam com o escoamento do sangue, diminuindo, assim, a pressão final, teve associação com maiores gradientes pressóricos. A perda luminal numa veia calibrosa de condução como a Veia ilíaca deve ser compensada pelo equivalente em colaterais à quarta potência da área luminal perdida. Por exemplo, a redução luminal de 50% numa veia ilíaca de 16mm de diâmetro (ou seja, 8mm de perda luminal) precisaria ser compensada por 16 veias colaterais de 8mm para ter o sistema novamente em equilíbrio (Figura 19). Por isso, o poder das colaterais venosas em escoar o fluxo e a pressão dependem do somatório do seu calibre, condutância e extensão. Por esse motivo as colaterais devem ser interpretadas como um sinal indireto de obstrução significativa, contribuindo com muita variabilidade no equilíbrio do sistema como um todo.

Figura 19 – A importância do fator geométrico num sistema fechado de transporte de fluidos como o Sistema Venoso. A quantidade de colaterais necessárias para colocar o sistema em equilíbrio, numa estenose de 50% na Veia ilíaca, supera a capacidade do corpo em desenvolver colaterais (Adaptado de Raju, 2016)⁸⁰.

O fluxo (F), por sua vez, é diretamente proporcional à Pressão no sistema. Em teoria, o somatório dos fluxos de ilíacas, renais e colaterais, escoando ao mesmo tempo na Veia cava inferior, poderia interferir positivamente em alguns casos, levando ao aumento da pressão da Cava a níveis mais altos do que os níveis femorais. Pequenas alterações da pressão intra-abdominal também podem levar a alterações nessa mensuração.

Finalmente, ao tentar interpretar a fisiologia venosa à luz da equação clássica de Hagen-Poiseuille, temos que lembrar que essa foi desenhada a partir da observação de fluidos em tubos rígidos e as veias, em especial, não são vasos rígidos. O sistema venoso, particularmente, tem grande capacitância: a parede venosa normal tem a capacidade de se acomodar a grandes volumes de fluxo com pouca variância na pressão e isso não pode ser corretamente contabilizado nessa equação⁷⁹ – Figura 20. Ao contrário do que se pensa, essa capacitância não tem relação com propriedades elásticas das paredes venosas, mas com o fato de poderem colapsar quando submetidas a baixas pressões, dado o seu Índice Espessura-Raio muito baixo⁸⁴. As veias, na verdade, são mais rígidas do que as artérias quando submetidas à mesma pressão. Isso decorre da baixa quantidade de tecido

elástico e da Adventícia predominante que consiste, basicamente, em fibras de colágeno⁸⁵. Assim, essa característica singular inerente ao componente histológico da parede venosa também pode influenciar nas pressões e gradientes pressóricos, talvez podendo ser considerado um dos primeiros mecanismos de compensação a uma obstrução venosa.

Figura 20 – Correlação pressão/volume no sistema venoso (Adaptado de Katz *et al.*, 1969)⁸⁶.

Portanto, com tantos fatores influenciadores, e levando em conta o baixo desempenho diagnóstico dos gradientes pressóricos comparados ao Ultrassom Intravascular, compreendemos que seu valor diagnóstico deve ser interpretado sempre em conjunto com a clínica e os dados fornecidos pelos exames de imagem, especialmente a FMA.

6.8 Pressões venosas e o tratamento endovascular

Independentemente dos gradientes pressóricos encontrados, hoje existe evidência suficiente da melhora clínica significativa associada à Angioplastia com Stent no território venoso ilíaco, para tratamento da SCVCI com IVC avançada^{87,88,89,90,91}. Até o momento, no que diz respeito ao sistema venoso, é mais importante saber qual obstrução é clinicamente significativa, do que qual é hemodinamicamente significativa. As pressões cavo-ilíacas, mesmo que marginalmente e intermitentemente elevadas, associadas à obstrução e ao refluxo venoso, levam ao aumento da pressão e estase venosa distal pela força da pressão hidrostática, iniciando os mecanismos microvasculares pelos quais se ativariam as cascatas inflamatórias que provocam os sintomas da IVC em seus diversos graus^{83,92}.

O tratamento endovascular é eficaz, seguro, com excelentes resultados alcançados ao longo do tempo^{93,94}, promovendo maior alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida, quando comparado ao tratamento clínico convencional⁸⁸, substituindo o tratamento cirúrgico convencional e trazendo esperança para os pacientes com SCVCI^{95,96}. Independente da presença de refluxo venoso associado, a angioplastia das obstruções venosas melhorou sintomas e contribuiu claramente para o fechamento mais precoce de úlceras venosas⁹⁶. Assim, com base em estudos que demonstraram os benefícios clínicos adquiridos com a angioplastia e implante de stens em obstruções sintomáticas, convencionou-se tratar pacientes que apresentem IVC avançada associada a obstruções venosas cavo-ilíacas iguais ou superiores a 50% ao UI⁹⁸.

Em nossa casuística, encontramos melhora significativa nas pressões femorais aferidas pré e pós-implante de stent ($p=0,017$), em uma amostra de pacientes submetida ao tratamento endovascular, acompanhada de melhora clínica significativa nos escores avaliados⁸⁸. Apesar dos gradientes pressóricos apresentarem valor diagnóstico limitado isoladamente, já vem se demonstrando na literatura que as variações pressóricas pré e pós-angioplastia do território ilíaco podem ser utilizadas para avaliar os resultados

imediatos do implante de stent e acompanhar sua evolução, assim como se fazia no passado com os resultados cirúrgicos convencionais⁹⁹.

7 LIMITAÇÕES

O presente estudo apresenta limitação por ser parte de outro previamente realizado e não ter sido desenhado especificamente para a análise desejada. Apesar disso, a casuística estudada se mostrou homogênea entre os grupos, levando a resultados significativos e alcançando poder de teste >80%.

Como discutido anteriormente, os diversos fatores influenciadores na pressão venosa cavo-ilíaca levam a resultados que podem variar muito entre diferentes pacientes com o mesmo grau de estenose e, até mesmo, no mesmo indivíduo estudado em ocasiões diferentes. Por esse motivo, o rigor metodológico aplicado a esse estudo é essencial nas aferições pressóricas venosas.

Os pontos de corte utilizados nesse trabalho, para diagnóstico das obstruções venosas significativas por meio dos gradientes pressóricos, foram aqueles utilizados amplamente na literatura (≥ 2 no repouso e ≥ 3 após hiperemia). Entretanto, como já demonstramos, esses são valores estipulados em trabalhos antigos, com casuísticas pequenas, rigor metodológico questionável e utilizando, em sua maioria, pacientes em Síndrome pós-trombótica. Talvez esses valores sejam diferentes em pacientes com SCVCI sem história de TVP prévia. Nosso trabalho, no entanto, não foi dimensionado para a definição desses possíveis novos valores. Para isso, um estudo de maior tamanho amostral precisa ser desenhado e realizado.

Os gradientes fêmoro-femorais foram incluídos nesse estudo numa casuística pequena e não alcançaram correlação com o grau de estenose ao UI. Tal casuística se deve pelo fato de termos utilizado somente pacientes com obstrução significativa unilateral para o cálculo desse gradiente, o que nos pareceu mais adequado, na tentativa de evitar resultados incorretos. Numa casuística maior, talvez esse gradiente apresente correlação com o grau de estenose ao UI.

A avaliação da resposta pressórica venosa após o tratamento endovascular com implante de stent, apesar de resultado significativo, foi realizada utilizando casuística pequena. A avaliação dessa resposta pressórica em uma casuística maior e sua variação ao longo do tempo, associada à análise da melhora clínica, podem trazer novas informações relevantes a respeito do papel da pressão venosa cavo-ilíaca na fisiopatologia da Insuficiência Venosa Crônica.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Os resultados desse estudo nos permitem concluir que:

Houve correlação entre as pressões venosas femorais em repouso (PVF-r) e após hiperemia (PVF-h) e o grau de obstrução diagnosticado ao UI na casuística apresentada. Encontramos também correlação entre os gradientes Fêmoro-cava em repouso (GFC-r), Fêmoro-cava após hiperemia (GFC-h) e Femoral hiperemia-repouso (GFh-r) e o grau de obstrução ao UI. Comparando esses gradientes entre si, o GFC-h e o GFh-r apresentaram o melhor desempenho para diagnóstico das estenoses $\geq 50\%$ no território cavo-ilíaco.

Quando comparados ao padrão-ouro (UI) por meio das medidas de Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia; e utilizando os pontos de corte definidos na literatura, os Gradientes pressóricos estudados apresentam baixo desempenho para diagnóstico das obstruções cavo-ilíacas significativas. Os melhores desempenhos diagnósticos em comparação ao padrão-ouro (UI) foram encontrados com o UVDC, com a ACTH e com a FMA. Apesar disso, a FMA apresentou discordância desproporcional com o UI.

A associação da FMA com os gradientes pressóricos para diagnóstico das obstruções significativas cavo-ilíacas provoca melhora na Sensibilidade e no Valor Preditivo Negativo, diminuindo as discordâncias desproporcionais entre a FMA e o UI, especialmente quando utilizado o Gradiente Fêmoro-cava após hiperemia (GFC-h). Esse foi o único gradiente que acrescentou informação significativa à FMA, na identificação dos casos com obstrução $\geq 50\%$ ao UI.

A presença de veias colaterais transpélvicas se relacionou a número significativamente maior de pacientes com GFC-h e GFF-r mais elevados. A presença de veias colaterais paravertebrais se relacionou a número significativamente maior de pacientes com GFC-r e GFC-h mais elevados.

Não houve evidências de associação entre os Gradientes pressóricos (em repouso ou após hiperemia) e a presença de história prévia de TVP ilíaco-femoral.

Não houve correlação significativa entre os gradientes pressóricos e a severidade dos sintomas avaliados por meio da Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e Patofisiológica (CEAP), da Escala Visual Analógica para Dor (EVAD), do Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV) e do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (QQV SF-36).

O tratamento endovascular com implante de stent em pacientes com obstrução venosa ilíaca significativa diminuiu significativamente a Pressão femoral dos membros tratados.

9 ANEXOS

9.1 Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

TÍTULO DO ESTUDO: CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS DE PRESSÃO INTRAVENOSA DO SISTEMA CAVO ILÍACO E A AVALIAÇÃO COM ULTRASSOM INTRAVASCULAR NO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE MAY-THURNER EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA DOS MEMBROS INFERIORES.

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

INVESTIGADOR: Dr. Bruno Lorenção de Almeida

NÚMERO DO PACIENTE: _____ **REGISTRO:** _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque você possui uma doença chamada insuficiência venosa crônica que pode levar à presença de veias dilatadas, inchaço e dor nas pernas, assim como o aparecimento de feridas de difícil cicatrização. Você já realizou o tratamento tradicional por mais de 12 meses e não está melhorando dos sintomas. Nesse estudo investigaremos a presença de um tipo de obstrução de uma veia do abdômen (veia ilíaca) que pode ser a causa dos sintomas persistentes citados acima. Iremos avaliar se as medidas da pressão dentro da veia tem relação com grau de obstrução encontrada.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você aceite participar deste estudo você terá que realizar: Um exame de Ultrassom com Doppler do abdômen, aonde serão avaliadas as veias do abdômen através de ondas de som, avaliando a velocidade do sangue e diâmetro dos vasos; uma Angiotomografia Computadorizada, aonde após a injeção de contraste à base de iodo para medição dos diâmetros das veias do abdômen; uma Flebografia, onde será puncionada uma veia na região da virilha, com injeção de contraste à base de iodo e realização de raios X. No mesmo momento serão realizadas medidas de pressão e um ultrassom por dentro da veia. No caso de serem encontradas lesões que estejam impedindo o fluxo de sangue, você será encaminhado, num segundo momento, se assim concordar, para tratamento da obstrução com o uso de uma molinha chamada STENT, que irá manter a veia aberta. Caso não seja encontrada obstrução ao fluxo de sangue, seu tratamento convencional será intensificado e outras causas dos seus sintomas serão investigados.

Após o procedimento você ficará internado de 24 a 48 horas e após esse período será acompanhado no ambulatório de Cirurgia Vascular, através de consultas regulares. O objetivo principal do estudo é avaliar se as medidas da pressão dentro da veia tem relação com grau de obstrução encontrada com o Ultrassom intravenoso.

RISCOS E DESCONFORTOS

O maior risco envolvido na participação deste estudo será ao desenvolvimento de hematoma na região da punção da veia na virilha, que será tratado com compressão no local, ocorrendo na maioria das vezes resolução espontânea. A punção da veia será realizada com anestesia local, o que irá diminuir o desconforto do procedimento. O segundo risco relacionado ao estudo será devido à injeção do contraste, o que poderá levar a alergia ou piora do funcionamento dos rins em indivíduos com predisposição.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Com realização do estudo e dos procedimentos envolvidos nele, você poderá saber se é portador de uma obstrução venosa que está provocando a persistência e piora dos seus sintomas. Sendo assim, poderá ser encaminhado para o tratamento mais adequado, o que levará à melhora da dor e do inchaço nas pernas, assim como o fechamento de feridas relacionadas à insuficiência venosa crônica, mais rapidamente, com menor chance de aparecimento de novas feridas no futuro e mesmo de trombose venosa profunda.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso você não queira participar deste estudo, você receberá o tratamento convencional com compressão da perna com faixa e meia, além de medicamentos, e curativos se necessários.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois, você está autorizando os seus dados a serem publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo muito menos em qualquer tipo de penalidade. Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuarem a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico. Caso você apresente uma reação adversa (efeito colateral) durante o estudo, você deve entrar em contato imediatamente com o (responsável pelo estudo) no telefone 5085-6140

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. Bruno Lorenção de Almeida, tel 5085-6048, irá responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tel 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____	_____	____ : ____ h
Assinatura do Paciente	Data	Hora

_____	_____	____ : ____ h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

_____	_____	____ : ____ h
Testemunha	Data	Hora

9.2 Anexo B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS DE PRESSÃO INTRAVENOSA DO SISTEMA CAVO-ILÍACO E A AVALIAÇÃO COM ULTRASSOM INTRAVASCULAR NO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE MAY-THURNER EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA AVANÇADA DOS MEMBROS INFERIORES

Pesquisador: Bruno Lorenção de Almeida

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61895316.0.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.835.926

Apresentação do Projeto:

A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é responsável por cerca de 90% dos sintomas vasculares que acometem os membros

inferiores. Nos últimos anos, vem sendo reconhecida cada vez mais a importância da Síndrome de Compressão Venosa Cavo-Iliaca (SCVCI) na etiologia da IVC, principalmente nos casos com sintomas mais avançados. A Flebografia Ascendente (FA) foi o primeiro método invasivo para

diagnóstico dessa Síndrome, mas vem sendo substituída pelo Ultrassom intravascular (UI) como método padrão-ouro, por sua baixa sensibilidade.

Alguns estudos mostram que as diferenças de pressão venosa do eixo Cavo-Iliaco, aferidas durante a FA, teriam correlação direta com o

diagnóstico de obstruções venosas ilíacas. Entretanto tais estudos foram realizados em pacientes com Síndrome pós-trombótica e seus resultados

não podem ser extrapolados para pacientes com Síndrome compressiva Cavo-ilíaca (Síndrome de May-Thurner). Sendo assim a importância das

medidas pressóricas no diagnóstico da síndrome de compressão cavo-ilíaca em pacientes com IVC

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar

Bairro: Ibirapuera

CEP: 04.012-909

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5085-6040

Fax: (11)5085-6040

E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

**INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

Continuação do Parecer: 1.835.926

avançada ainda deve ser melhor esclarecida.

Este estudo tem como objetivo avaliar se há relação entre as medidas de pressão intravenosa e o grau de obstrução venosa do Sistema Cavo-Iliaco, estabelecido ao UI, para o diagnóstico da Síndrome de Compressão Cavo-Iliaca em pacientes portadores de IVC avançada dos membros inferiores. MÉTODO: Estudo prospectivo, unicêntrico, não-randomizado, controlado, a ser realizado em pacientes com IVC e com classificação CEAP C3 a C6 que permanecem com persistência dos sintomas após pelo menos um ano de tratamento clínico ambulatorial. Serão obtidos os dados demográficos, antropométricos e clínicos de todos os pacientes envolvidos. A todos os pacientes será oferecido tratamento clínico otimizado e os mesmos serão submetidos aos seguintes exames complementares: Ultrassom Vascular com Doppler Colorido, Angiotomografia, Venografia Multiplanar, Medida do Índice pressórico venoso Cavo-iliaco (IPV-C/I) em repouso e após hiperemia reativa e Ultrassonografia Intravascular (UI).

Utilizando o teste de Wilcoxon pareado e tomando como referência uma diferença de pressão pré e pós estenótica de 2mmHg, com Desvio padrão de 3mmHg, Alfa de 5% e Poder do teste de 95%, necessitaríamos de 38 membros com estenose >50% ao UI para análise. Para comparação de variáveis quantitativas em dois grupos, utilizaremos o teste de Mann-Whitney. Em comparações de variáveis quantitativas em mais de 2 grupos, utilizaremos o teste de Kruskal-Wallis. Para análise das variáveis qualitativas, utilizaremos o teste exato de Fisher. Os dados serão analisados com utilização do programa SPSS 18.0. O valor de P considerado significativo será menor que 0,05

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário:**

Avaliar se há relação entre as medidas de pressão intravenosa e o grau de obstrução venosa do Sistema Cavo-Iliaco, estabelecido ao Ultrassom Intravascular, para o diagnóstico da Síndrome de Compressão Cavo-Iliaca em pacientes portadores de IVC avançada dos membros inferiores.

Objetivo Secundário:

Avaliar se há relação das medidas de pressão intravenosa do Sistema Cavo-Iliaco com a presença de veias colaterais trans-pélvicas e paravertebrais,

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

**INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

Continuação do Parecer: 1.835.926

e verificar o poder de triagem desse método em comparação com o Ultrassom Vascular com Doppler Colorido, com a Angiotomografia e a Flebografia Ascendente, para diagnóstico da Síndrome de compressão cavo-iliaca em pacientes com Insuficiência Venosa Crônica avançada dos membros inferiores. Avaliar se há relação das medidas de pressão intravenosa do Sistema Cavo-Iliaco com a severidade dos sintomas apresentados pelos pacientes, através da Classificação CEAP, da Escala Visual Analógica para Dor, do Escore de Severidade Clínica Venosa e do Questionário de Qualidade de Vida SF-36.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

Os participantes deste estudo serão submetidos aos riscos do uso de contrastes iodados (reações adversas e alérgicas, insuficiência renal induzida pelo contraste) e de punção venosa central (sangramento, hematoma, punção inadvertida de artéria, pseudoaneurisma). Tais riscos serão explicadas de forma simples e clara a todos os pacientes no momento da inclusão no protocolo de pesquisa.

Benefícios:

Os participantes deste estudo poderão receber o benefício direto de ter o diagnóstico de obstrução venosa cavo-iliaca, podendo ser encaminhado para o tratamento mais adequado, o que levará à melhora dos sintomas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

todos os termos entregues

Recomendações:

Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido. Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE. Elaborar e apresentar ao CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

**INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

Continuação do Parecer: 1.835.926

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia vem através deste documento notificar à aprovação do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_805942.pdf	10/11/2016 15:13:03		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoCEP.pdf	10/11/2016 15:11:58	Bruno Lorenção de Almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Documentos.pdf	08/11/2016 21:13:41	Bruno Lorenção de Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	08/11/2016 21:12:37	Bruno Lorenção de Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoConsentimento.pdf	08/11/2016 21:12:12	Bruno Lorenção de Almeida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 25 de Novembro de 2016

**Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)**

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

9.3 Anexo C – Protocolo de Coleta de Dados**PROTOCOLO DE PESQUISA**

NOME: _____ RG: _____

TELEFONE: _____

IDADE: _____

SEXO: () M () F

PARIDADE: _____

IMC: _____

ACO: _____ REP HORMONAL: _____

TVP ILIACO-FEM PREVIA: _____

HAS: _____ DM: _____

TABG: _____ DISLIP: _____

OUTROS: _____

MEMBRO ESQUERDO:

CEAP:

EVA:

VCSS:

SF-36:

CAP FUN:

LIM F:

DOR:

EST GERAL:

VIT:

ASP SOC:

LIM FIS:

SAU MENT:

TOTAL:

MEMBRO DIREITO:

CEAP:

EVA:

VCSS:

SF-36:

CAP FUN:

LIM F:

DOR:

EST GERAL:

VIT:

ASP SOC:

LIM FIS:

SAU MENT:

TOTAL:

DIÂMETRO	ESQUERDA	DIREITA
COXA		
PERNA		
TORNOZELO		

UVDC PERIFÉRICO	ESQUERDO	DIREITO
REFLUXO SAFENA		
PERFURANTE INCOMP		

UVDC CAVO-ILÍACO
REL OBSTRUÇÃO
REL VELOCIDADE
ÍNDICE VELOCIDADE
ÍNDICE FLUXO
GRAU DE ESTENOSE (%)

ACTH
DIAM MAX
DIAM MIN
CAVA
CONFL CAVA
IL COM
IL EXT
FEM
EXTENSÃO
GRAU DE ESTENOSE (%)

DATA DO PROCEDIMENTO: ____/____/____

SÍTIO DE ACESSO

ESQUERDO: _____

DIREITO: _____

FLEBOGRAFIA	ESQUERDO	DIREITO
COLATERAIS TRANSPÉLV		
COLATERAIS PARAVERT		

GRADIENTES	ESQUERDO	DIREITO
PRESSÃO FEM REPOUSO		
PRESSÃO FEM		
HIPEREMIA		
CAVA		
GFC-r		
GFC-h		
GFF-r		
GFF-h		
GFh-r		

UI	ESQUERDO	DIREITO
DIAM MAX		
DIAM MIN		
AREA		
EXTENSÃO		
GRAU DE ESTENOSE (%)		
LOCALIZAÇÃO	ESQUERDO	DIREITO
CAVA		
CONFL CAVA		
IL COM		
IL EXT		
FEM		
OUTROS		

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

- 1- Maffei FHF, Mgaldi CC, Pinho SZS, Lastoria S, Pinho WW, Yoshida WBW, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986;15(2):210-7.
- 2- Smith J, Garratt A, Guest M, Greenhalgh RM, Davies AH. Evaluating and improving health-related quality of life in patients with varicose veins. *J Vasc Surg*. 1999;30:710-9.
- 3- Rabe E, Pannier F. Societal costs of chronic venous disease in CEAP C4, C5, C6 disease. *Phlebology*. 2010;25(1):64-7.
- 4- Maffei FHF, Silveira PRM. Varizes dos membros inferiores: Epidemiologia, Patologia, Etiopatogenia e Fisiopatologia. In: Maffei FHF, Yoshida WB, Rollo HA, Moura R, Sobreira ML, Giannini M, Lastoria S. *Doenças vasculares periféricas*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. Volume 2. p. 1938.
- 5- Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, Eskandari M, Yao J, Matsumura J. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *J Vasc Surg*. 2004;39:937-43.
- 6- Hurst DR, Forauer AR, Bloom JR, Greenfield LJ, Wakefield TW & Williams DM. Diagnosis and endovascular treatment of ilio caval compression syndrome. *J Vasc Surg*. 2001;34(1):106–13.
- 7- Ruckley CV. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology*. 1997;48:67-9.
- 8- Virchow R. Über die Erweiterung kleiner Gefäße. *Arch Path Anat*. 1851;3:427.
- 9- McMurrich JP. The occurrence of congenital adhesions in the common iliac veins and their relation to the thrombosis of the femoral and iliac veins. *Am J Med Sci*. 1908;135:342.
- 10- Ehrlich WE, Krumbhaar EB. A frequent obstructive anomaly of the mouth of the left common iliac vein. *American Heart Journal*. 1943;26(6):737–50.

- 11- Di Dio, LJA. Estudo anatômico de particularidades normais e patológicas da superfície interna da veia ilíaca comum esquerda: Adesões, septos e válvulas. *Arq. Cir. Clin. E Exper.* 1949;12:507-16.
- 12- May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology.* 1957;8(5):419–27.
- 13- Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *British Journal of Surgery.* 1965; 52(10):816–21.
- 14- Abboud G, Midulla M, Lions C, El Ngheoui, Gengler L, Martinelli T, Beregi JP. “Right-sided” May-Thurner Syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33:1056-9.
- 15- Fretz V, Binkert CA. Compression of the Inferior Vena Cava by the Right Iliac Artery: A rare variant of May-Thurner Syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33:1060-3.
- 16- Caggiati A. The Left common iliac artery also compresses the left common iliac vein. *J Vasc Surg.* 2011;54:55S-61S.
- 17- Rossi FH, Gama CAR, Fonseca YI, Barros KJF, Rodrigues TO, Pinto IMF, Natividade JA, Izukawa NM. Computed tomography venography diagnosis of ilio caval venous obstruction in advanced chronic venous insufficiency. *J Vasc Bras.* 2014;13(4):306-11.
- 18- 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.
- 19- Voci SL, Gottlieb RH. Doppler respiratory patterns in the femoral veins with pelvic vein obstruction. *Clin Imaging.* 1999;23(3):172-6.
- 20- Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Ashraf Mansour M, Baker WH. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vas Surg.* 2003;38(4):793–8.
- 21- Rossi FH, Kambara A, Pinto I, Metzger P, Betelli C, Almeida BL, et al. Efficacy of computed tomography venography (CTV) screening compared to duplex ultrasound (DU), multiplanar venography (MV) and intravascular ultrasound (IVUS) in Iliac Vein Compression Syndrome (IVCS). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016;4(1):146-7.

- 22- Saliba Jr OA, Giannini M, Rollo HA. Métodos de diagnóstico não-invasivos para avaliação da insuficiência venosa dos membros inferiores. *J Vasc Bras*. 2007;6(3):267-76.
- 23- Ahmed HK, Hagspiel KD. Intravascular ultrasonographic findings in May-Thurner Syndrome (Iliac Vein Compression Syndrome). *J Ultrasound Med*. 2001;20:251-6.
- 24- McLafferty RB. The role of Intravascular Ultrasound in Venous Thromboembolism. *Semin Intervent Radiol*. 2012;29:10-5.
- 25- 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):375–8.
- 26- Birn J, Vedantham S. May-Thurner syndrome and other obstructive iliac vein lesions: meaning, myth, and mystery. *Vasc Med*. 2015;20(1):74–83.
- 27- Cavalcante LP, Souza JEDS, Pereira RM, Bernardes MV, Amanajás AMDS, Parisati MH, et al. Iliac vein compression syndrome: literature review. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2015;14(1):78–83.
- 28- Breslau PJ, Jorning PJ, Greep JM. Assessment of aortoiliac disease using hemodynamic measures. *Arch Surg*. 1985;120(9):1050-2.
- 29- Moreira RCR. Estudo comparativo de eco-Doppler com arteriografia na avaliação da doença oclusiva Aorto-iliaca. *J Vasc Bras*. 2009;8(1):3-13.
- 30- Negus D, Cockett FB. Femoral vein pressures in post-phlebitic iliac vein obstruction. *Br J Surg*. 1967;54(6):522–5.
- 31- Rigas A, Vomvoyannis A, Tsardakas E. Iliac compression syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1970;389-92.
- 32- Albrechtsson U, Einarsson E, Eklöf B. Femoral vein pressure measurements for evaluation of venous function in patients with postthrombotic iliac veins. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1981;4(1):43–50.
- 33- Nicolaidis AN, Zukowski AJ. The value of dynamic venous pressure measurements. *World J Surg*. 1986;10:919-24.
- 34- Raju S. New approaches to the diagnosis and treatment of venous obstruction. *J Vasc Surg*. 1986 Jul;4(1):42–54.

- 35- Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et AL. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1248-52.
- 36- Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain.* 1986;27:117-26.
- 37- Passman MA, McLafferty RB, Lentz MF, Nagre SB, lafrati MD, Bohannon WT, et al. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other severity assessment tools from the American Venous Fórum, National Venous Screening Program. *J Vasc Surg.* 2011;1(54):2S-9S.
- 38- Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Russell IT. Responsiveness of the SF-36 and a condition-specific measure of health for patients with varicose veins. *Qual Life Res.* 1996;5(2):223-34.
- 39- Labropoulos N, Borge M, Pierce K, Pappas PJ. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. *J Vasc Surg.* 2007;46:101-7.
- 40- Ogawa T, Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Tabrah FL. Reproducibility of ultrasound scan in the assessment of volume flow in the veins of the lower extremities. *J Vasc Surg.* 2002;35:527-31.
- 41- Oguzkurt L, Ozkan U, Tercan F, Koç Z. Ultrasonographic diagnosis of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *Diagn Interv Radiol.* 2007;13:152-5.
- 42- Lin EP, Bhatt S, Rubens D, Dogra VS. The importance of monophasic Doppler waveforms in the common femoral vein: a retrospective study. *J Ultrasound Med.* 2007;26:885-91.
- 43- Murphy E, Nguyen D, Varney E, Stears E, Raju S. Increasing the diagnostic sensitivity of noninvasive imaging techniques before and after iliac vein stenting. *J Vasc Surg.* 2015;3(1):128.
- 44- Raju S. A pressure-based technique for the detection of acute and chronic venous obstruction. *Phebiology.* 1988;3:207-16.
- 45- Neglen P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *J Vasc Surg.* 2002;35(4):694–700.
- 46- Bussab WdO, Morettin PA. *Estatística básica.* 6th ed. São Paulo: Saraiva; 2010.

- 47- Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: CRC Press; 1991.
- 48- Faraway JJ. *Extending the linear model with R: generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models boca raton*: Chapman & Hall/CRC; 2006.
- 49- Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73(1):13-22.
- 50- Landis FR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.
- 51- Raju S, Owen S, Neglen P. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2002;35:8-15.
- 52- Raju S, Neglen P. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: A permissive role in pathogenicity. *J Vasc Surg*. 2006;44:136-44.
- 53- Marston W, Fish D, Unger J, Keagy B. Incidence and risk factors for ilio caval venous obstruction in patients with active or healed venous leg ulcers. *J Vasc Surg*. 2001;53(5):1303-8.
- 54- Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronek A. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *J Vasc Surg*. 2003;37:1047-53.
- 55- Hager ESH, Yuo T, Tahara R, Dillavou E, Al-Khoury G, Marone L, Makaroun M, Chaer RA. Outcomes of endovascular intervention for May-Thurner Syndrome. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis*. 2013;1:270-5.
- 56- Bach AM, Hann LE. When the common femoral vein is revealed as flattened os spectral doppler sonography: Is it a reliable sign for diagnosis of proximal vein obstruction? *Am J Roentgenol*. 1997;168:733-6.
- 57- Calnan JS, Kountz S, Pentecost BL, Shillingford JP, Steiner RE. Venous obstruction in the aetiology of lymphoedema Praecox. *Brit Med J*. 1964;2:221-6.
- 58- Thijs W, Rabe KF, Rosendaal FR, Middeldorp S. Predominance of left-sided deep vein thrombosis and body weight. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2010;8(9):2083-4.

- 59- Jost CJ, Gloviczki P, Cherry KJ, McKusick MA, Harmsen WS, Jenkins GD, Bower TC. Surgical reconstruction of iliofemoral veins and the inferior vena cava for nonmalignant occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2001;33:320-8.
- 60- McPheeters HO, Merkert CE, Lundblad RA. The mechanism of the reverse flow of blood in various veins as proved by blood pressure readings. *Surg Gynecol Obstet.* 1932;55:298.
- 61- Pollack AA, Wood EH. Venous pressure in the saphenous vein in the ankle in man during exercise and changes in posture. *J Appl Physiol.* 1949;1:649.
- 62- Höjensgard IC, Stürup H. Static and dynamic pressures in superficial and deep veins of the lower extremity in man. *Acta Phys Scandinav.* 1952;27:49-67.
- 63- Akers DL, Creado B, Hewitt RL. Iliac vein compression syndrome: Case report and review of the literature. *J Vasc Surg.* 1996;24:477-81.
- 64- Neglen P, Thrasher TL, Raju S. Venous outflow obstruction: An underestimated contributor to chronic venous disease. *J Vasc Surg.* 2003;38:879-85.
- 65- Shebel ND, Whalen CC. Diagnosis and management of iliac vein compression syndrome. *J Vasc Nurs.* 2005;23:10-7.
- 66- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic Venous Insufficiency. *Circulation.* 2014;130(4): 333-46.
- 67- Phillips II LJ, Sarkar R. Molecular characterization of post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg.* 2007;45:116A-22A.
- 68- Birn J, Vedantham S. May-Thurner syndrome and other obstructive iliac vein lesions: Meaning, Mith and Mystery. *Vascular Medicine.* 2015;20(1):74-83.
- 69- Neglen P, Raju S. Detection of outflow obstruction in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 1993;17:583-9.
- 70- Taheri S, Taheri P, Schultz R. Iliocaval compression syndrome. *Br J Surg.* 1992;40:9-15.

- 71- Raju S, Davis M. Anomalous features of iliac vein stenosis that affect diagnosis and treatment. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis*. 2014;2:260-7.
- 72- Neglen P. Chronic Venous Obstruction: Diagnostic considerations and therapeutic role of percutaneous iliac stenting. *Vascular*. 2007;15(5):273-80.
- 73- Metzger PB, Rossi FH, Kambara AM, Izukawa NM, Saleh MH, Pinto IMF, Amorim JE, Thorpe PE. Criteria for detecting significant chronic iliac venous obstructions with duplex ultrasound. *J Vasc Surg*. 2016;4(1):18-27.
- 74- Alberti A, Giudice P, Galera A, Stefanini L, Priest V, Simmonds M, Lee C, Wasserman M. Understanding the economic impact of Intravascular Ultrasound (IVUS). *Eur J Health Econ*. 2016;17(2):185-93.
- 75- Raju S, Fredericks R. Venous obstruction: An analysis one hundred thirty-seven cases with hemodynamic, venographic and clinical correlations. *J Vasc Surg*. 1991;14:305-13.
- 76- Meissner MH. Lower extremity venous anatomy. *Semin Intervent Radiol*. 2005;22(3):147-56.
- 77- Uhl JF, Gillot C. The plantar venous pump: Anatomy and physiological hypothesis. *Phlebology*. 2010;17(3):151-8.
- 78- Recek C. Calf pump activity influencing venous hemodynamics in the lower extremity. *Int J Angiol*. 2013;22:23-30.
- 79- Meissner MH, Moneta G, Burnand K, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, Mattos MA, McLafferty RB, Mozes G, Rutherford RB, Padberg F, Sumner DS. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg*. 2007;46:4S-24S.
- 80- Raju S. *Venous Flow and Pressure: Modern Concepts – Presentation at the 2016 Veith Symposium*.
- 81- Lopes OU. Caminhos do sangue no interior dos vasos. O que nos conta a hemodinâmica? In: Maffei FHA, Yoshida WB, Rollo HA, Moura R, Sobreira ML, Giannini M, Lastória S. *Doenças vasculares periféricas*. Volume 1. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
- 82- Raju S, Buck W, Jayaraj A, Murphy E. Peripheral venous pressure before and after iliac vein stenting. *American Venous Forum presentation*; 2017.

- 83- Meissner MH, Eklof B, Smith PC, Dalsing MC, DePalma RG, Gloviczki P, Moneta G, Néglen P, O'Donnel T, Partsch H, Raju S. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg.* 2007;46:68S-83S.
- 84- Moreno AH, Katz AI, Gold LD, Reddy RV– Mechanics of Distention of Dog Veins and other very Thin Walled Tubular Structures. *Circulation Res.* 1970;27(6):1069-80.
- 85- Strandness DE, Summer DS. Hemodynamics for surgeons. *Grune & Stratton*, New York; 1975. Chapter 13 – Pages 233-8.
- 86- Katz AI, Chen Y, Moreno AH. Flow through a collapsible tube; Experimental analysis and mathematical model. *Biophysical J.* 1969;9:1261-79.
- 87- Mahnken A, Thomson K, de Haan M, O'Sullivan GJ. CIRSE standards of practice guidelines ilio caval stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(4):889-97.
- 88- Raju S. Treatment of iliac-caval outflow obstruction. *Semin Vasc Surg.* 2015;28(1):47-53.
- 89- Rossi FH, Kambara AM, Izukawa NM, Metzger PB, Beteli CB, Almeida BL, Rodrigues TO, Masciarelli IP, Sousa AG, Rossi CB. Randomized double-blinded study comparing clinical versus endovascular treatment of iliac vein obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):117.
- 90- Wittens C, Davies A, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Management of Chronic Venous Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015:1-60.
- 91- Seager MJ, Busuttil A, Dharmarajah B, Davies AH. A sistematic review of endovenous stenting in chronic venous disease secondary to iliac vein obstruction. *Eur J Vasc Endovas Surg.* 2016;51:100-20.
- 92- Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schonbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hipertension. *J Vasc Surg.* 2008;47:183-92.
- 93- Nazarian GK, Bjarnason H, Dietz CA, Bernadas CA, Hunter DW. Iliofemoral venous stenoses: effectiveness of treatment with metallic endovascular stents. *Radiology.* 1996;200:193-9.

- 94- Neglén P, Berry MA, Raju S. Endovascular surgery in the treatment of chronic primary and post-thrombotic iliac vein obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20:560-71.
- 95- Raju S, Darcey R, Néglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg.* 2010;51(2): 401-8.
- 96- Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg.* 2013;57(4):1163-9.
- 97- George R, Verma H, Ram B, Tripathi R. The effect of deep venous stenting on healing of lower limb venous ulcers. *European J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(3):330-6.
- 98- Neglen P. Commentary on “The effect of deep venous stenting on healing of lower limb venous ulcers”. *European J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(3):337.
- 99- Raju S, Buck W, Jayaraj A, Crim W, Murphy E. Peripheral venous pressure before and after iliac veins stenting. *J Vasc Surg Venous Lymphatic Dis.* 2017;5(1):148.