PATRICK BASTOS METZGER

Ultrassonografia vascular comparada à intravascular no diagnóstico das obstruções venosas ilíacas em portadores de insuficiência venosa crônica

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à 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
2015**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Metzger, Patrick Bastos

Ultrassonografia vascular comparada à intravascular no diagnóstico das obstruções venosas ilíacas em portadores de insuficiência venosa crônica / Patrick Bastos Metzger. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia
Orientador: Dr. Fabio Henrique Rossi

Descritores: 1. Veia Ilíaca. 2. Ultrassonografia. 3. Ultrassonografia Intravascular. 4. Síndrome de May-Thuner.

USP/IDPC/Biblioteca/051/15

À minha família, meu alicerce.

Aos meus pais, amores da minha vida, por significarem tanto.

À minha mãe, Lúcia Bastos Metzger, pelo amor, pelo carinho, e pela presença constante e primordial. Pelo exemplo de determinação e de dedicação à família e à carreira acadêmica.

Ao meu pai, Hans Richard Metzger, pelo modelo de homem. Ser humano de inteligência rara, caráter e princípios inabaláveis.

À minha irmã, Jana Bastos Metzger, pelo amor, pela cumplicidade, pelo companheirismo, e pelo exemplo de determinação.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do ambulatório de cirurgia vascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), pela confiança depositada neste projeto, propiciando a busca de conhecimento para que se possa aperfeiçoar a conduta médica.

Ao Prof. Dr. Fabio Henrique Rossi, orientador desta tese, cirurgião vascular assistente da seção médica de cirurgia vascular e do centro de intervenções endovasculares do IDPC, pela contribuição profunda na minha formação profissional como cirurgião vascular e por me inspirar com sua habilidade ímpar em escrever. Agradeço, também, pelo exemplo de liderança que procuro seguir, e pelo apoio durante toda a realização deste trabalho. Reintero meu respeito e minha gratidão.

Ao Prof. Dr. Nilo Mitsuru Izukawa, um verdadeiro líder, exemplo de pessoa de exímio caráter, pela ajuda em todas as etapas da minha formação, pelos ensinamentos e pelo aperfeiçoamento científico. Não tenho dúvida do quanto foi importante na minha vida profissional e nesta tese.

Ao Prof. Dr. Mohamed Hasan Saleh, amigo, incentivador e, muitas vezes, um verdadeiro pai. Perfeccionista na busca do conhecimento e aperfeiçoamento científico, pelo estímulo à realização da pós-graduação e pela inestimável contribuição na revisão da tese.

À Profa. Dra. Ana Claudia Gomes Petisco, gênio da Ultrassonografia Vascular, perfeccionista na busca do conhecimento e aperfeiçoamento científico, pelo estímulo à realização da pós-graduação.

Ao Prof. Antonio Massamitsu Kambara, pela ajuda fundamental na minha formação endovascular, pelo empenho e pela determinação diários na busca à perfeição, e pela inestimável contribuição na elaboração e revisão da tese. A sua competência lhe precede.

Ao Prof. Dr. José Marcos Pondé, pesquisador incansável e professor da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, quem, desde o início da faculdade, me incentivou para que seguisse a carreira científica e a quem tenho extrema gratidão. Meu muito obrigado e minha admiração.

Ao Dr. Heraldo Antonio Barbato, cirurgião inato, pela influência na minha formação profissional durante a residência em cirurgia vascular e pelo mundo afora. O convívio diário e a admiração pessoal me tornaram seu amigo. Obrigado por todos os caminhos que me fez seguir.

Ao Dr. Samuel Martins Moreira, cirurgião endovascular inato, pela influência na minha formação profissional, e pelo estímulo e empenho na cirurgia endovascular dentro e fora do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. O convívio diário e a admiração pessoal me tornaram seu amigo. Obrigado por todos os caminhos que me fez seguir.

Ao Dr. Manoel Nicolas Cano, cardiologista intervencionista, pesquisador e estimulador desta tese, pelos ensinamentos e pela valiosa contribuição na minha formação científica.

Ao Dr. Fernando Malheiros, renomado cirurgião vascular, pela disponibilidade, pelos ensinamentos e pela valiosa contribuição na minha formação como cirurgião vascular.

Ao Dr. Jessé Augusto Castro Nascimento, inseparável amigo de faculdade, de residência em cirurgia geral e da vida, pelo convívio e incentivo determinantes durante este projeto.

Ao Dr. Rafael Borges Monteiro, chefe do serviço de cirurgia vascular do Hospital Municipal do Campo Limpo, fiel amigo de residência em cirurgia vascular e da vida, pelo convívio e incentivo determinantes durante este projeto.

A Marcos Paulo de Almeida, tecnólogo da Seção de radiologia intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela indispensável e grandiosa ajuda na mensuração dos exames.

Aos demais colegas de residência e assistentes da seção de cirurgia vascular, endovascular e ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese, Milton Uehara, Carlos Alberto de Jesus, Andréa Vilela, Mercedes Del Rosário, José Eduardo Martins Barbosa, Walter Antonio Melchior, Lucas Arraes de França, Leonardo Mello Guimarães de Toledo, Bruno Lorenção de Almeida, Camila Bauman Betelli, Thiago Osawa, Maria Claudia Folino, Marília Granzotto Volpato, Rodrigo Marcondes de Jesus, Paschoal Cunha Miranda, Samuel de Paula Miranda, Leandro Berutto Ahouagi, pelo convívio profícuo suscitando crescimento profissional para o desenvolvimento desta tese.

Aos demais funcionários do setor de hemodinâmica do IDPC, Maria Helena de Almeida, Carlos Odécio Zanquetta, Edna Valéria da Silva, Renata da Silva Lima, Rosana Donato, André de Oliveira Santos, Nídia Lícia de Flores Barbosa, Patrícia Carla Soares Rocha, Regiane Canoa Camboim, Ana Maria dos Santos Leandro, Carlos Roberto Osório, Clementina Maria dos Santos, Denize Arão dos Santos Pereira, Neli Fumiko Tateishi Silva, Reiko Miyazaki Obara, Rosa Augustinha de Souza, Rubens Carregosa Santana, Maria Elisa Filetti, Paulo César Pereira Guimarães, Lauro de Aro Filho, Mônica Alves de Aguiar Melo, Marta Helena Lima, pelo convívio agradável e pela seriedade profissional.

À Marta Kimura, pela alegria e ajuda de sempre, à Rosângela Armando, a José Luiz da Silva, à Elaine Cristina Rosa e à Elza Angélica Prata, que recepcionaram os pacientes da tese e nos recepcionam todos os dias.

Às funcionárias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Valquíria Cristina dos Santos Dias, Janeide Alves do Santos e Rita Lopes, pelo convívio prazeroso e pela enorme colaboração na disponibilização das informações durante todo o processo de pós-graduação.

*“Cada sonho que você deixa para trás
é um pedaço do seu futuro que deixa de existir”.*
Steve Jobs (1955-2011)

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 SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Revisão da literatura e perspectiva histórica	7
1.2 Ultrassonografia Vascular.....	11
2 HIPÓTESE.....	15
3 OBJETIVOS	17
3.1 Objetivo primário	17
3.2 Objetivos secundários.....	17
4 MÉTODOS.....	19
4.1 Tipo do estudo	19
4.2 População de estudo	20
4.3 Definições.....	20
4.4 Critérios de inclusão do grupo I.....	21
4.5 Critérios de exclusão do grupo I	21
4.6 Critério de interrupção de pacientes no grupo I	22
4.7 Critérios de inclusão do grupo II.....	22
4.8 Critérios de exclusão do grupo II	22
4.9 Estimativa do tamanho da amostra.....	23
4.10 Delineamento do estudo	25
4.11 Fluxograma.....	26
4.12 Dados clínicos.....	27
4.12.1 Tabagismo	27
4.12.2 Peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC)	28
4.12.3 Dislipidemia.....	28
4.12.4 Avaliação da Pressão Arterial (PA)	28

4.12.5 Avaliação da circunferência da cintura abdominal.....	28
4.13 Ultrassonografia Vascular com Doppler.....	29
4.14 Ultrassonografia Intravascular	34
4.15 Métodos estatísticos	38
5 RESULTADOS	42
5.1 Dados clínicos.....	43
5.2 Avaliação do sistema venoso superficial, profundo e sistema de perfurantes.....	45
5.3 Características e localização das lesões obstrutivas das veias ilíacas.....	47
5.4 Associação entre o grau de obstrução venosa ilíaca pelo Ultrassom Intravascular e o refluxo no sistema venoso superficial, profundo e sistema de perfurantes dos 102 membros avaliados.	49
5.5 Razão de chances das características clínicas e comorbidades quanto a presença de lesões obstrutivas ilíacas significativas	49
5.6 Ultrassonografia Vascular com Doppler.....	50
5.6.1 Valores ultrassonográficos descritivos categorizados por membro direito e esquerdo no grupo I e grupo II: média $\pm$ desvio padrão, mediana, intervalos interquartis.....	50
5.6.2 Parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos: média $\pm$ desvio padrão, mediana, intervalos interquartis, melhores pontos de corte e suas curvas ROC.	52
5.6.2.1 Parâmetros ultrassonográficos indiretos: índice de velocidade venosa femoral, índice de fluxo venoso femoral, fasicidade respiratória do fluxo venoso femoral.....	56
5.6.2.1.1 <i>Índice de Velocidade venosa femoral.</i>	56
5.6.2.1.2 <i>Índice de Fluxo venoso femoral</i>	57
5.6.2.1.3 <i>Fasicidade respiratória do fluxo venoso femoral.</i>	58
5.6.2.2 Parâmetros ultrassonográficos diretos: relação do diâmetro luminal na obstrução e no vaso normal, e relação da velocidade de fluxo na obstrução e no vaso pré-obstrução.....	60
5.6.2.2.1 <i>Relação do diâmetro luminal na obstrução e no vaso normal em modo-B. (Relação de Obstrução)</i>	60
5.6.2.2.2 <i>Relação da velocidade de fluxo na obstrução e no vaso pré-obstrução (Relação de Velocidade)</i>	61
5.7 Correlação entre os índices e relações ultrassonográficas, e o Ultrassom Intravascular.	63
5.8 Concordância entre o Ultrassom Vascular com Doppler e o Ultrassom Intravascular.	63

5.9 Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos, negativos dos melhores pontos de corte dos parâmetros ultrassonográficos diretos, indiretos e do algoritmo ultrassonográfico.....	65
5.10 Algoritmo ultrassonográfico para detecção de obstruções venosas no segmento ilíaco	66
5.11 Concordância interobservador no grupo I	67
6 DISCUSSÃO.....	69
6.1 Algoritmo ultrassonográfico vascular	84
6.2 Limitações do estudo	85
6.3 Implicações clínicas	86
7 CONCLUSÕES.....	89
8 ANEXOS.....	91
8.1 ANEXO A - Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	91
8.2 ANEXO B - Aprovação pela FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo)	94
8.3 ANEXO C - Alteração do título do projeto e aprovação da Emenda pelo Comitê de Ética em Pesquisa em agosto de 2014	97
8.4 ANEXO D - Alteração do título do projeto e aprovação da Emenda pelo Comitê de Ética em Pesquisa em abril de 2015.	98
8.5 ANEXO E - Aprovação do projeto pelo <i>clinical trails.gov</i>	99
8.6 ANEXO F - Aprovação dos dados do estudo pelo Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders	102
8.7 ANEXO G - Aprovação do estudo duplo cego, randomizado e comparativo na linha de pesquisa temática pelo <i>clinical trails.gov</i>	103
8.8 ANEXO H - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	106
8.9 ANEXO I – Escala Visual Analógica (EVA) de dor	109
8.10 ANEXO J - Questionário estruturado de avaliação clínica e coleta dos dados ultrassonográficos.	110
8.11 ANEXO L - Cálculo das medidas do Ultrassom Intravascular	113
9 REFERÊNCIAS	116

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ARN	Angioressonância
ATC	Angiotomografia
AUC	<i>Area Under Curve</i>
CEAP	Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e <i>Phisyopatológica</i> da insuficiência venosa crônica
CIEV	Centro de Intervenções Endovasculares
CVICE	Compressão da Veia Ilíaca Comum Esquerda
E	Especificidade
EVA	Escala Visual Analógica
GI	Grupo I
GII	Grupo II
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IF	Índice de Fluxo venoso femoral
IV	Índice de Velocidade venosa femoral
IVC	Insuficiência Venosa Crônica
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo
LPT	Lesão Pós-Trombótica
LNT	Lesão Não Trombótica
PA	Pressão Arterial sistêmica
RE	Relação de Estenose venosa
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RV	Relação de Velocidade venosa
SPT	Síndrome Pós-Trombótica
S	Sensibilidade
TVP	Trombose Venosa Profunda
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UI	Ultrassom Intravascular

USP	Universidade de São Paulo
UV-D	Ultrassom Vascular com Doppler
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VCI	Veia Cava Inferior

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
±	mais ou menos
°	graus
Δ	variação
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
<i>fr</i>	<i>french</i>
<i>fr/s</i>	<i>frames/segundo</i>
g	grama
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
Hz	Hertz
MHz	MegaHertz
m	metro
m ²	metro quadrado
mm	milímetro
mm ²	milímetros quadrados
ml/min	mililitros por minuto
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
r	raio
s	segundo
vs.	<i>versus</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição da classificação CEAP ¹⁶ da Insuficiência Venosa Crônica.....	3
Tabela 2	Cálculo da fórmula de mensuração da obstrução de cada parâmetro ultrassonográfico vascular.....	32
Tabela 3	Classificação Ultrassonográfica Vascular e Intravascular dos graus de obstrução venosa ilíaca.....	37
Tabela 4	Comparação das características demográficas e antropométricas dos grupos I e II.....	44
Tabela 5	Características clínicas.....	44
Tabela 6	Classificação CEAP ¹⁶ dos membros inferiores analisados.....	46
Tabela 7	Detalhes do refluxo dos membros inferiores analisados e escore de refluxo multissegmentar ³	46
Tabela 8	Correlação entre a classificação CEAP ¹⁶ e o escore de refluxo multissegmentar ³	47
Tabela 9	Características, localização e lateralidade das obstruções encontradas em veias ilíacas.....	48
Tabela 10	Razão de chances (<i>odds ratio</i>) das características clínicas e comorbidades quanto a presença de lesões venosas obstrutivas ilíacas no grupo II.....	50
Tabela 11	Valores descritivos categorizados por membro direito e esquerdo no grupo I nas veias femorais ou ilíacas.....	51
Tabela 12	Valores descritivos categorizados por membro direito e esquerdo no grupo II nas veias femorais ou ilíacas.....	51
Tabela 13	Média $\pm$ desvio padrão, mediana e intervalo interquartil dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos do grupo I.....	52
Tabela 14	Média $\pm$ desvio padrão, mediana, intervalo de confiança de 95% e intervalo interquartil dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos do grupo II categorizados pelo Ultrassom Intravascular. Comparação entre as categorias do grupo II.....	54

Tabela 15	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do parâmetro ultrassonográfico indireto do Índice de Velocidade venosa femoral.	56
Tabela 16	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do parâmetro ultrassonográfico indireto do Índice de Fluxo venoso femoral.	58
Tabela 17	Concordância entre a fasicidade respiratória pelo Ultrassom Vascular com Doppler e o grau de obstrução venosa ilíaca pelo Ultrassom Intravascular em três categorias	59
Tabela 18	Concordância entre a fasicidade respiratória pelo Ultrassom Vascular com Doppler e o grau de obstrução venosa ilíaca pelo Ultrassom Intravascular em 2 categorias.	59
Tabela 19	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o parâmetro ultrassonográfico indireto de fasicidade respiratória do fluxo venoso femoral	60
Tabela 20	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o parâmetro ultrassonográfico direto da relação do diâmetro lumial da obstrução com o vaso pré-obstrução. (Relação de Obstrução venosa)	61
Tabela 21	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o parâmetro ultrassonográfico direto da relação de velocidade pré-obstrução e na obstrução (Relação de velocidade venosa).....	62
Tabela 22	Correlação entre os índices e relações venosas ultrassonográficas e os graus de obstrução ao Ultrassom Intravascular	63
Tabela 23	Concordância entre o Ultrassom Vascular com Doppler e o Ultrassom Intravascular agrupadas em 3 categorias.	64
Tabela 24	Concordância entre o Ultrassom Vascular com Doppler e o Ultrassom Intravascular agrupadas em 2 categorias.	64

Tabela 25	Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos, valores preditivos negativos, acurácia dos pontos de corte, e o índice Kappa do algoritmo ultrassonográfico vascular 66
Tabela 26	Concordância interobservador no grupo I.....67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho esquemático do cateter de Ultrassom Intravascular	6
Figura 2	Síndrome de compressão em veia ilíaca.....	8
Figura 3	Normograma de Altman.....	24
Figura 4	Teste de Wilcoxon- Mann- Whitney	24
Figura 5	Fluxograma 1: Delineamento do estudo no grupo I.....	26
Figura 6	Fluxograma 2: Delineamento do estudo no grupo II.....	27
Figura 7	Local de mensuração dos diâmetros venosos em ilíaca comum e ilíaca externa.....	30
Figura 8	Ultrassonografia Vascular com Doppler	33
Figura 9	Mensuração da área venosa pelo Ultrassom Intravascular	36
Figura 10	Flebografia e Ultrassonografia Intravascular de veias ilíacas.	38
Figura 11	Fluxograma final dos pacientes do grupo I. n: número de membros analisados.....	42
Figura 12	Fluxograma final dos pacientes do grupo II.....	43
Figura 13	Distribuição dos membros com refluxo venoso profundo quanto a classificação clínica CEAP.	47
Figura 14	Distribuição dos membros quanto ao grau de obstrução.....	48
Figura 15	Associação entre o grau de obstrução venosa ilíaca pelo Ultrassom Intravascular e o refluxo pelo Ultrassom Vascular no sistema venoso superficial, profundo e sistema de perfurantes	49
Figura 16	<i>Boxplot</i> dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos do grupo I e da categoria 1 do grupo II.	53
Figura 17	<i>Boxplot</i> dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos divididos em 3 categorias pela Ultrassonografia Intravascular no grupo II.....	55

Figura 18	Curva ROC do Índice de Velocidade venosa femoral 57
Figura 19	Curva ROC do Índice de Fluxo venoso femoral 58
Figura 20	Curva ROC da relação lumial na obstrução e no vaso pré-obstrução (Relação de Obstrução).....61
Figura 21	Curva ROC da relação de velocidade no segmento obstruído e pré-obstrução (Relação de Velocidade venosa).....62
Figura 22	Algoritmo ultrassonográfico vascular para detecção de obstruções venosas no segmento ilíaco.....66

RESUMO

Metzger PB. *Ultrassonografia vascular comparada à intravascular no diagnóstico das obstruções venosas ilíacas em portadores de insuficiência venosa crônica* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Entidade Associada à Universidade de São Paulo, 2015.

Introdução: O tratamento da Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é baseado na correção dos refluxos e obstruções ao fluxo sanguíneo venoso. A detecção, a gravidade e o tratamento dessas obstruções venosas, responsáveis pelos sinais e sintomas da IVC, têm sido recentemente estudados e melhor compreendidos. Estes estudos não definem qual o grau de obstrução significativa nem os critérios ultrassonográficos para sua detecção. O objetivo deste estudo foi determinar critérios ultrassonográficos para o diagnóstico das obstruções venosas ilíacas, avaliando a concordância deste método com o ultrassom intravascular (UI) em pacientes portadores de IVC avançada. **Métodos:** Foram avaliados 15 pacientes (30 membros; $49,4 \pm 10,7$ anos; 1 homem) com IVC inicial (Classificação Clínica-Etiológica-Anatômica-*Physiopatológica* - CEAP C₁₋₂) no grupo I (GI) e 51 pacientes (102 membros; $50,53 \pm 14,5$ anos; 6 homens) com IVC avançada (CEAP C₃₋₆) no grupo II (GII) pareados por sexo, idade e etnia. Todos pacientes foram submetidos à entrevista clínica e à ultrassonografia vascular com Doppler (UV-D), sendo obtidas as medidas de fascicidade de fluxo, os índices de fluxo e velocidades venosas femorais, e as relações de velocidade e de diâmetro da obstrução ilíaca. Foi analisado o escore de refluxo multissegmentar. Os indivíduos do GI foram avaliados por 3 examinadores independentes. Os pacientes do GII foram submetidos ao UI, sendo obtidos a área dos segmentos venosos comprometidos e comparados com os resultados obtidos pelo UV-D, agrupados em 3 categorias: obstruções < 50%; obstruções entre 50-79% e obstruções $\geq 80\%$. **Resultados:** A classe de severidade clínica CEAP predominante no GI foi C₁ em 24/30 (80%) membros, e C₃ em 54/102 (52,9%) membros no GII. O refluxo foi severo (escore de refluxo multissegmentar ≥ 3) em 3/30 (10%) membros no grupo I, e em 45/102 (44,1%) membros no grupo II ($p < 0,001$). Houve uma concordância moderadamente elevada entre o UV-D e o UI, quando agrupadas em 3 categorias ($K = 0,598$; $p < 0,001$), e uma concordância elevada quando agrupadas em 2 categorias (obstruções < 50% e $\geq 50\%$) ($K = 0,784$; $p < 0,001$). Os melhores pontos de corte e sua correlação com o UI foram: índice de velocidade (0,9; $r = -0,634$; $p < 0,001$); índice de fluxo (0,7; $r = -0,623$; $p < 0,001$); relação de obstrução (0,5; $r = 0,750$; $p < 0,001$); relação de velocidade (2,5; $r = 0,790$; $p < 0,001$); A ausência de fascicidade de fluxo esteve presente em 88,2% dos pacientes com obstrução $\geq 80\%$ ao UV-D. Foi construído um algoritmo ultrassonográfico vascular, utilizando as medidas e

os pontos de corte descritos obtendo-se uma acurácia de 79,6% para 3 categorias ($K=0,655$; $p<0,001$) e de 86,7% para 2 categorias ($k=0,730$; $p<0,001$). **Conclusões:** O UV-D apresentou uma concordância elevada com o UI na detecção de obstruções $\geq 50\%$. A relação de velocidade na obstrução $\geq 2,5$ é o melhor critério para detecção de obstruções venosas significativas em veias ilíacas.

Descritores: Veia ilíaca; Ultrassonografia vascular; Ultrassonografia Intravascular; Síndrome de May-Thurner; Síndrome de Cockett.

ABSTRACT

Metzger PB. *Vascular ultrasound compared to intravascular in the diagnosis of iliac venous obstruction in chronic venous insufficiency carriers* [Thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, University of São Paulo Associate Entity; 2015.

Introduction: The treatment of Chronic Venous Insufficiency (CVI) is based on correction of reflux and obstruction of venous blood flow. The detection, severity and treatment of venous obstructions, responsible for signs and symptoms of CVI have been recently studied and better understood. These studies did not define the degree of significant obstruction or the sonographic criteria for its detection. The purpose of this study was to determine the sonographic criteria for diagnosis of iliac venous outflow obstruction by assessing the correlation of this method with intravascular ultrasound (IVUS) in patients with advanced chronic venous insufficiency (CVI). **Methods:** The evaluation included 15 patients (30 limbs, age 49.4 ± 10.7 years; 1 man) with initial CVI symptoms (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology classification – CEAP C₁₋₂) in group I (GI) and 51 patients (102 limbs, 50.53 ± 14.5 years, 6 men) with advanced CVI symptoms (CEAP C₃₋₆) in group II (GII). Patients from both groups were matched by gender, age and ethnicity. All patients underwent a clinic interviews and Duplex Ultrasound (DU), measuring the flow phasicity, the femoral volume flows and velocities, and the velocities and obstructions ratios in the iliac vein. The Reflux Multisegment Score were analyzed. Three independent observers evaluated individuals in GI. GII patients were submitted to IVUS, in which the area of the impaired venous segments was obtained and compared to the DU results, and then grouped into 3 categories: obstructions < 50%; obstructions between 50 and 79% and obstructions $\geq 80\%$. **Results:** The predominant clinical severity CEAP class was C1 in 24/30 (80%) limbs in GI and C3 in 54/102 (52.9%) limbs in GII. Reflux was severe (reflux multisegment score ≥ 3) in 3/30 (10%) limbs in GI and 45/102 (44.1%) limbs in GII ($p < 0.001$). There was a moderately high agreement between DU and IVUS findings when grouped into 3 categories ($k = 0.598$; $p < 0.001$), and high agreement when grouped into 2 categories (obstructions < 50% and $\geq 50\%$) ($k = 0.784$; $p < 0.001$). The best cut-off points and their correlation with IVUS were 0.9 for the velocity index ($r = -0.634$; $p < 0.001$); 0.7 for the flow index ($r = -0.623$; $p < 0.001$); 0.5 for the obstruction ratio ($r = 0.750$; $p < 0.001$), and 2.5 for the velocity ratio ($r = 0.790$; $p < 0.001$). Absence of flow phasicity was observed in 62.5% of patients with obstructions $\geq 80\%$. An ultrasound algorithm was created using the measures and the described cut-off points with accuracy of 86.7% for detecting significant obstructions ($\geq 50\%$) with high agreement ($k = 0.73$; $p < 0.001$). **Conclusions:** DU presented high agreement with IVUS

for detection of obstructions $\geq 50\%$. The velocity ratio in obstructions ≥ 2.5 is the best criteria for detection of significant venous outflow obstructions in iliac veins.

Descriptors: Iliac vein; Vascular ultrasound; Intravascular ultrasound; May-Thuner Syndrome; Cockett Syndrome.

1 INTRODUÇÃO

---

1 INTRODUÇÃO

Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é a causa mais comum de sintomas vasculares que acometem os membros inferiores, incluindo dor, edema e feridas. Embora acredite-se que, na maioria dos casos, esses sintomas estejam relacionados com a presença de incompetência valvular e refluxo venoso, o reconhecimento da associação entre a obstrução venosa do segmento ilíaco com a presença desses sintomas, sobretudo os mais graves, vem aumentando¹⁻³.

A Compressão da Veia Ilíaca Comum Esquerda (CVICE) pela artéria ilíaca comum direita e a quarta ou quinta vértebra lombar é uma característica anatômica bem conhecida e está relacionada à estase venosa crônica do membro inferior esquerdo de intensidade variada, podendo apresentar quadro clínico desde edema até trombose venosa no membro acometido^{4,5}.

Atualmente, sabe-se que as obstruções das veias ilíacas direita e esquerda ou da Veia Cava Inferior (VCI) podem ocorrer por diversos mecanismos, incluindo lesões venosas que ocorrem após episódios de trombose venosa profunda, síndrome de May-Thurner ou compressão externa por estruturas anormalmente aumentadas, tais como os intestinos, ovários ou bexiga^{6,7}. Os resultados tardios da estase venosa que se instala nesses pacientes podem resultar em complicações severas¹.

A prevalência de IVC na população ocidental adulta varia de 24% a 37% em mulheres e de 10% a 20% em homens, havendo um aumento da prevalência com o avançar da idade^{8,9}. Ela é definida como um conjunto de alterações que ocorrem na pele e no tecido celular subcutâneo decorrentes da estase venosa de longa duração, que pode ser causada por insuficiência valvular e/ou obstrução venosa. São essas alterações: o edema, a lipodermatoesclerose, a atrofia branca, a dermatite ocre, o eczema venoso e a úlcera venosa^{1,10-14}. A claudicação venosa, caracterizada por dor de forte

intensidade com o exercício intenso, é uma manifestação clínica menos comum, mas, quando presente, pode indicar mal prognóstico¹⁵. Essas alterações e as suas manifestações clínicas são descritas pela classificação CEAP (Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e *Phisyopatológica* da insuficiência venosa crônica)^{16,17} (Tabela 1).

Tabela 1 – Descrição da classificação CEAP¹⁶ da Insuficiência Venosa Crônica (classificação clínica, anatômica e *phisyopatológica* da insuficiência venosa)

CLASSIFICAÇÃO CEAP	
Classificação clínica:	
C ₀ :	Sinais de doença venosa não visíveis e não palpáveis
C ₁ :	Telangiectasias e veias reticulares
C ₂ :	Veias varicosas
C ₃ :	Edema venoso
C ₄ :	Dermatite/Lipodermatoesclerose
C ₅ :	Úlcera cicatrizada
C ₆ :	Úlcera ativa
Etiologia:	
Primária	Causa indeterminada
Secundária	Pós-trombótica, pós-trauma, incompetência valvular
Congênita	Desde o nascimento
Anatomia:	
<i>Ad</i>	Sistema venoso profundo
<i>As</i>	Sistema venoso superficial
<i>Ap</i>	Sistema venoso de perfurantes
<i>En</i>	Sem causa venosa identificada
Patologia:	
<i>Po</i>	Obstrução
<i>Pr</i>	Refluxo
<i>Pr,o</i>	Refluxo + obstrução

Estudo publicado sobre IVC¹⁸, no Brasil, analisou sua prevalência quando relacionada as varizes e encontrou uma média de 19,7% para edema, 5,7% para hiperpigmentação, 1,4% para eczema e 0,6% para dermatofibrose¹⁸. Além dos sinais observados, pacientes portadores de IVC

apresentam sintomatologia variada e, às vezes, de difícil atribuição a doença venosa exclusivamente, sobretudo nos casos menos avançados (CEAP C₁₋₂)¹⁸. Existe, no entanto, piora importante da sintomatologia de acordo com a progressão da classe clínica¹⁹, e o impacto na qualidade de vida dos pacientes portadores de IVC avançada (CEAP C₅₋₆) pode ser semelhante ao causado por doenças como a insuficiência cardíaca²⁰. Os sintomas são geralmente associados a desconfortos sensitivos, principalmente sensação de cansaço e dor. Rossi *et al.*²¹ demonstrou que apesar de haver uma correlação positiva entre a gravidade da classificação clínica CEAP com os sintomas da doença, a qualidade de vida pode estar comprometida já nos estágios iniciais, sobretudo na vitalidade, saúde mental e aspectos sociais.

A Trombose Venosa Profunda (TVP) pregressa é uma etiologia frequente da IVC, sendo denominada Síndrome Pós-Trombótica (SPT). Outras causas são: varizes de longa duração, hipoplasia ou displasia das veias ou das válvulas venosas do sistema profundo, compressão venosa extrínseca, como na síndrome de May-Thurner. Os quadros mais graves, geralmente, estão relacionados à SPT^{1,11,22}.

Aproximadamente 50-60% dos pacientes que apresentam TVP ilíaco-femoral esquerda apresentam compressões na veia ilíaca esquerda²³. Apenas 20 a 30%, das trombooses venosas profundas tratadas com anticoagulação, recanalizam completamente²⁴. Após 5 anos, a obstrução remanecente resulta em claudicação venosa em 44% dos pacientes que não recanalizaram adequadamente, e úlcera venosa em 15% destes^{19,25}.

Os métodos complementares de avaliação da IVC têm como objetivo principal esclarecer a etiologia da doença, primária (de causa indeterminada) ou secundária (SPT, incompetência valvular, pós-trauma, doença varicosa), e localizar o sítio das alterações anatômicas para que seja possível definir a melhor estratégia de tratamento¹¹.

Kistner *et al.*²⁶ observaram 102 extremidades em 70 pacientes com IVC, encontrando uma frequência de 79% de causa primária, 18% de secundária, sendo 3% por alterações congênitas. Úlceras varicosas foram

encontradas em 7% dos pacientes com IVC primária e em 44% dos pacientes com IVC secundária. As úlceras foram decorrentes em 43% de doença varicosa e em 57% de SPT.

O Ultrassom Vascular com Doppler (UV-D) é o método-padrão no diagnóstico de TVP dos membros inferiores e na detecção da IVC, por ser não invasivo e de fácil realização, e é, também, frequentemente, o exame inicial na investigação das obstruções venosas ilíacas. Contudo, estas veias são de difícil acesso ao ultrassom devido a sua profundidade, a seu trajeto tortuoso na pelve e à interposição do gás abdominal durante a insonação destes vasos. Atualmente, apesar da alta prevalência e da gravidade da doença, não existem critérios diagnósticos ultrassonográficos bem estabelecidos na literatura para a determinação da presença de obstruções venosas no segmento ilíaco, nem para o estabelecimento do grau de obstrução hemodinamicamente significativo²⁷. O valor do UV-D na detecção das oclusões ou obstruções venosas ilíacas ainda não está definido^{28,29}. Para a visualização das lesões obstrutivas, é necessário um preparo ultrassonográfico abdominal adequado, para diminuir a presença do meteorismo gasoso abdominal, e uma elevada experiência do examinador para detecção destas obstruções durante a insonação direta das veias ilíacas. Até 20% dos exames ultrassonográficos venosos do segmento cavo-ilíaco são não diagnósticos nos melhores laboratórios de ultrassonografia vascular³⁰. O UV-D oferece grandes vantagens em relação aos outros métodos diagnósticos: é de baixo custo, alta disponibilidade, de fácil realização e repetição, por isso, a determinação de critérios diagnósticos ultrassonográficos que definam a presença de obstruções venosas neste território é importante na detecção não invasiva, desta doença, nos pacientes portadores de IVC.

O desenvolvimento, nos últimos 10 anos, das técnicas de diagnóstico e tratamento endovasculares menos invasivas no tratamento das obstruções cavo-ilíacas, e os bons resultados clínicos obtidos trouxeram novas perspectivas aos pacientes portadores de IVC³¹⁻³³.

Atualmente, o Ultrassom Intravascular (UI) é considerado o método-padrão para a avaliação das obstruções venosas do segmento cavo-ilíaco^{1,3,7}. Este é realizado com a utilização de um dispositivo composto de um cateter com um sistema de ultrassom em sua extremidade distal, sendo utilizado para o acesso um introdutor que é posicionado nas proximidades do vaso a ser estudado. A UI pode demonstrar detalhes anatômicos que não podem ser adequadamente vistos pela ultrassonografia vascular, como pequenas trabéculas e válvulas incompetentes, melhor identificar compressões externas, como no caso da síndrome de May-Thurner, e melhor avaliar as obstruções lumiais pela medida da relação da área do lúmen³² (Figura 1).

Figura 1 – Adaptado de Naglen *et al.*²⁹ Desenho esquemático do cateter de Ultrassom Intravascular. Em A, compressão da artéria ilíaca comum direita sobre a veia ilíaca comum esquerda. Em B, visualização de dupla luz venosa. a: artéria ilíaca comum direita. ViC: veia ilíaca comum esquerda.

Apesar da ausência de estudos randomizados, Raju *et al.*^{7,34,35} e outros autores^{32,36,37}, em relatos retrospectivos de séries, observaram que pacientes com sintomas venosos severos apresentam alta prevalência de lesões pós-trombótica (LPT) e não trombóticas (LNT) em veias ilíacas quando estudados pelo UI. Este grupo de pacientes, quando tratados com a inserção percutânea de *stent*, melhoram o deságue venoso, os sintomas e sua qualidade de vida⁷, com baixas taxas de complicações e excelentes

índices de perviabilidade do *stent* a longo prazo. Apesar desse conhecimento, ainda hoje, pacientes portadores de obstruções venosas vêm sendo subdiagnosticados e tratados.

Não existem estudos conclusivos que tenham comparado os critérios diagnósticos ultrassonográficos, com o Ultrassom Intravascular considerado método-padrão no diagnóstico destas obstruções.

O diagnóstico e o tratamento precoce dessas obstruções podem prevenir o desenvolvimento das sequelas tardias da estase venosa no membro acometido.

1.1 Revisão da literatura e perspectiva histórica

Virchow³⁸ foi quem primeiro descreveu a CVICE em 1851. Em seu estudo, notou que havia uma maior prevalência de trombose venosa profunda no segmento ilíaco-femoral esquerdo. Descreveu a CVICE como uma compressão crônica e repetitiva da artéria ilíaca comum direita sobre a veia ilíaca comum esquerda. O resultado desta compressão é o desenvolvimento de septos, membranas ou trabéculas no interior desse vaso (Figura 2).

Figura 2 - Adaptado de May e Thurner³⁹. Síndrome de compressão em veia ilíaca. Em A, veia cava inferior. Em B, aorta. Em C, aderências laterais. Em D, aderências dividindo o lúmen da veia. Em E, aderências com obliteração parcial. Em F, artéria ilíaca externa esquerda. Em G, veia ilíaca externa esquerda. Em H, secção transversal da veia ilíaca comum esquerda no ponto de cruzamento com a artéria ilíaca comum direita. Em I, secção transversal de artéria ilíaca comum direita.

Em 1908, McMurrich³⁹ examinou 107 cadáveres, e observou traves e adesões em veias ilíacas em 35 deles, sendo que 32 envolviam a veia ilíaca comum esquerda. Ele postulou que estas adesões eram congêntas e as correlacionou com a alta incidência de trombose venosa profunda no membro inferior esquerdo.

Em 1943, Ehrich e Krumbhaar⁴⁰ examinaram 412 autópsias incluindo 97 recém-nascidos, 28 crianças, 23 adolescentes e 264 adultos. Em 95 cadáveres adultos (23,8%), foram encontradas lesões obstrutivas na veia ilíaca comum esquerda. Estas lesões eram constituídas de elastina e colágeno, e não havia evidência de inflamação ou um arranjo irregular de cicatricial local. Estas ocorreram após a primeira década de vida em 33,8%,

e, devido ao exame histológico dos componentes celulares da lesão, os autores concluíram que estas lesões foram adquiridas e não congênitas.

Em nosso meio, Di Dio⁴¹, em 1949, em sua tese de doutorado, estudou a presença de adesões, septos e válvulas na superfície interna da veia ilíaca comum esquerda em 160 cadáveres, a maioria constituída de adultos, e em 10 fetos. As adesões estavam presentes em 39,3% dos indivíduos, e em 42% destes se excluídos os fetos. Dos casos com adesões, 59 (93,6%) eram em veia ilíaca comum esquerda, 1 somente em veia ilíaca comum direita e, em 3 casos, em ambas as veias ilíacas comuns. As adesões foram divididas em planas e coluniformes, na maioria das vezes, próximas à VCI. Considerando o diâmetro da veia ilíaca comum esquerda, 50% das adesões ocorreram no terço lateral; 17,24% no terço lateral e medial; 15,51% no terço intermédio ou medial; 8,62% no terço medial e envolvendo todo o diâmetro da veia em 6,9% dos indivíduos. Em 12 casos (19%), a adesão envolvia mais da metade da luz da veia. A presença da adesão subdividia a luz da veia ilíaca comum esquerda, formando um canal (45,16% dos casos) ou até 6 canais, além de ser responsável pela oclusão total ou incompleta da veia, verificada em dois casos. Semelhante aos dados de McMurrich³⁹, a maioria dos casos com adesões (93,5%) tinha idade superior a 20 anos.

Em relação à coluna vertebral, as adesões mais frequentes situavam-se por sobre o disco intervertebral, entre a quarta e quinta vértebra lombares (95,3%). Considerando toda a amostra, em 65,1% dos casos haviam relação com o disco e não com o corpo vertebral. O diâmetro externo da veia ilíaca comum esquerda foi, em média, de 21,33 mm, sendo o da direita de 16,80 mm.

Nesse trabalho, Di Dio⁴¹ referiu-se aos septos endovenosos como estruturas ou traves que se estendiam de uma a outra parede da veia, com uma extensão que variava de 10 a 20 mm, dividindo a luz venosa em canais desiguais, sendo observados em 25 casos (15,6%). Apresentavam o aspecto macroscópico de parede venosa normal, lisa e regular, sendo considerado pelo autor como pouco importante na alteração do fluxo sanguíneo. Encontrou, também, válvulas em veia ilíaca comum esquerda em

5,6% dos cadáveres estudados. Salientou a ocorrência de casos mistos (10%), com presença de adesões, válvulas e septos endovenosos, sempre dois a dois, não encontrando casos com estas três estruturas. Considerou as estruturas encontradas na porção terminal da veia ilíaca comum esquerda, como tendo duas etiologias: 1- congênitas: as válvulas parietais (5,6%) e os septos endovenosos (15,6%); 2- adquiridas: adesões (36,2%), planas ou coluniformes.

Em 1957, May e Thurner⁴² examinaram 430 cadáveres, e observaram que em 22% destes havia lesões na veia ilíaca comum esquerda. Estas lesões foram relatadas como “esporas”. Estas foram descritas como calosidades com inflamação não específica e com aspecto diferente de trombo recanalizado. Foram, então, categorizadas em 3 tipos: 1- lateral, que ocorre de cada lado da veia ilíaca próximo da origem ou distalmente. 2- central, que ocorre de forma ântero-posterior na veia ilíaca resultando na formação de dois lúmens separados. 3- obliteração parcial, que ocorre como uma membrana com múltiplas fenestrações, a qual diminui o fluxo causando estase venosa e o desenvolvimento de trombos (Figura 2).

May e Thurner⁴² postularam que as traves seriam adquiridas devido à CVICE pela artéria ilíaca comum direita. A pulsação crônica da artéria sobre a parede da veia causaria a lesão do endotélio. Após anos, esse fenômeno resultaria na proliferação do endotélio e na formação de divisões no lúmen como “esporas, traves ou calosidades”. Estes autores determinaram, também, que a combinação destas alterações endoteliais associadas com a compressão venosa resultaria em estase venosa e, conseqüentemente, em trombose venosa.

Em 1965, Cockett e Thomas⁴³ descreveram e nomearam a síndrome. Eles realizaram o primeiro estudo clínico com 57 pacientes que apresentaram trombose ilíaco-femoral secundária à compressão venosa ilíaca. Cockett e Thomas determinaram que o lado esquerdo é, mais comumente, afetado que o direito e concluíram que as mulheres são mais propensas a serem afetadas durante a segunda e quarta década de vida. Eles notaram que a região, mais comumente, afetada é a origem da veia

ilíaca comum esquerda, onde a artéria ilíaca comum direita cruza sobre ela. Concluíram que os pacientes podem ser sintomáticos ou assintomáticos, mesmo com a presença da trombose venosa profunda. Isto é devido ao desenvolvimento de colaterais que melhoram o fluxo venoso de deságue. Duas fases da síndrome foram identificadas: 1- A fase aguda, na qual o paciente apresenta um aparecimento repentino de edema. Isto ocorre, mais frequentemente, após cirurgias, gestação ou imobilização prolongada. 2- A fase crônica causada pela estase venosa e sendo, usualmente, referida como IVC. Além disso, Cockett e Thomas⁴³, já naquela época, defendiam que as intervenções cirúrgicas para as úlceras de pele e veias varicosas não resolviam o problema, pois a causa da compressão venosa ilíaca não era identificada e tratada.

1.2 Ultrassonografia Vascular

Em 1990, Lederer *et al.*⁴⁴ compararam os achados da flebografia aos parâmetros da ultrassonografia vascular em 12 casos de compressão venosa e arterial de membros inferiores, não fazendo referência à CVICE ou a qual o melhor critério do UV-D para o diagnóstico de compressão venosa extrínseca.

Em 1994, Michel *et al.*⁴⁵ descreveram, em um caso de CVICE, a presença de assimetria de fluxo observada pelo UV-D, porém sem maiores informações sobre este parâmetro ultrassonográfico.

Bach *et al.*⁴⁶, em 1997, em um trabalho retrospectivo em pacientes com câncer, avaliaram 37 pacientes com ausência de variação do fluxo venoso em veias femorais de 2.138 exames realizados. Observaram que todos os pacientes possuíam compressões extrínsecas ou trombozes venosas ilíacas, confirmadas por angiotomografia (ATC), angiorressonância (ARN) ou venografia. Concluíram que a ausência de variação do fluxo venoso em veias femorais é um preditor de obstrução ao fluxo de deságue venoso do membro.

Amorim⁴⁷, em 1998, em sua tese de doutorado, realizada na Escola Paulista de Medicina, avaliou 81 pacientes portadores de IVC avançada quanto aos resultados da ilíaco-cavografia e do Ultrassom Vascular. A CVICE foi encontrada em 75,3% dos 81 pacientes. Observou que existe associação significativa entre a ausência de variação do fluxo com a respiração em veia femoral comum esquerda e a CVICE. Da mesma forma, as alterações da relação entre as velocidades do fluxo venoso em veia femoral esquerda e direita associou-se significativamente com a CVICE. Valores desta relação $\leq 0,9$ apresentaram uma probabilidade de 91% de um indivíduo ter síndrome de Cockett, confirmada pela ilíaco-cavografia.

Em 2006, Oguzkurt *et al.*⁴⁸ relataram um caso de diagnóstico de síndrome de Cockett, utilizando parâmetros ultrassonográficos de relação entre o lúmen obstruído e o diâmetro da veia normal adjacente em modo-B, e a relação de velocidades pré e pós-obstrução no modo espectral. Associado a estes parâmetros, descreveram a ausência de fasciculação respiratória do fluxo venoso femoral à esquerda. Seu diagnóstico foi confirmado por ATC.

Em 2007, Lin *et al.*⁴⁹ em um estudo retrospectivo com 2963 exames ultrassonográficos, analisaram 124 membros com ausência de fasciculação respiratória da onda de fluxo em veia femoral, e verificaram presença de lesões obstrutivas ao fluxo em veias ilíacas em 79 destes (63,7%), sendo, estes resultados comparados com a ATC. Os autores relataram a importância da ausência de variação do fluxo venoso aos movimentos respiratórios como um indicador de obstruções venosas proximais.

Também em 2007, Labropoulos *et al.*²⁷, avaliando 37 pacientes com obstruções venosas centrais ao UV-D, observaram que o melhor critério para estabelecer uma obstrução venosa significativa ($\geq 50\%$) foi a relação de velocidade pré e pós-obstrução. Os resultados deste estudo foram comparados com o UI ou com flebografia.

Jones *et al.*⁵⁰, em 2012, utilizando a velocidade máxima do fluxo venoso após compressão com torniquete femoral em 20 pacientes, observaram que uma relação direita-esquerda $> 1,4$ é o melhor valor da

relação para o diagnóstico de pacientes com CVICE, utilizado o índice de velocidade femoral com medidas provocativas.

Em 2014, Lattimer *et al.*⁵¹, estudando as variações hemodinâmicas da veia femoral comum com o aumento da resistência ao fluxo de deságue venoso, formulou uma equação matemática para o cálculo da resistência e correlacionou com o grau de obstrução venosa ilíaca.

2 HIPÓTESE

---

2 HIPÓTESE

Existe concordância entre medidas ultrassonográficas vasculares e o Ultrassom Intravascular, nas doenças obstrutivas do segmento venoso ilíaco, em pacientes portadores de Insuficiência Venosa Crônica avançada.

3 OBJETIVOS

---

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Determinar a ocorrência de concordância entre a Ultrassonografia Vascular e a Ultrassonografia Intravascular, no diagnóstico da obstrução venosa ilíaca, em pacientes portadores de Insuficiência Venosa Crônica avançada, considerando a Ultrassonografia Intravascular como método-padrão para esse diagnóstico.

3.2 Objetivos secundários

1. Elaborar um algoritmo ultrassonográfico vascular que auxilie na detecção do grau de obstrução venosa ilíaca, em pacientes portadores de Insuficiência Venosa Crônica avançada;
2. Associar a presença de obstrução venosa no território ilíaco diagnosticadas pela Ultrassonografia Intravascular com a presença de refluxo no sistema venoso superficial, profundo e no sistema de perforantes venosas determinadas pela Ultrassonografia Vascular.

4 MÉTODOS

---

4 MÉTODOS

Esse estudo foi realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) como objeto de Tese de Pós-Graduação na área de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, no programa USP-IDPC (Universidade de São Paulo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia) no período de fevereiro de 2013 à junho de 2015.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), sob o número 4255, em 16 de outubro de 2012 (Anexo A). Aprovado pela FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa) em 01 de outubro de 2012, sob o número 2012/01021-9 (Anexo B). Realizada alteração do título da pesquisa com a aprovação da emenda pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC em 19 de agosto de 2014 (Anexo C) e em 22 de abril de 2015 (Anexo D), e aprovado para publicação na plataforma do *Clinical Trails.gov* em 13 de setembro de 2014, sob o registro NCT02240914 (Anexo E).

Os dados pertencentes a este estudo foram aceitas para a publicação no *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*; com o título: *Criteria for detecting significant chronic iliac venous obstructions with Duplex Ultrasound*. DOI: 10.1016/j.jvsv.2015.07.002 (Anexo F).

4.1 Tipo do estudo

Estudo tipo transversal, analítico, com grupo controle, cego, conduzido no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, na seção médica de Cirurgia Vascular, Ecocardiografia e Ultrassonografia Vascular e no Centro de Intervenções Endovasculares (CIEV).

4.2 População de estudo

Pacientes acompanhados, no ambulatório, de cirurgia vascular do IDPC.

Para a realização desta pesquisa, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo de pacientes oligossintomáticos – portadores de Insuficiência Venosa Crônica CEAP C₁₋₂ (GI); e grupo de pacientes sintomáticos graves – portadores de Insuficiência Venosa Crônica avançada (CEAP C₃₋₆) (GII).

A população deste estudo faz parte da linha de pesquisa temática de um estudo duplo-cego, randomizado, comparativo, entre o tratamento clínico e o tratamento endovascular em pacientes portadores de IVC avançada, registrada e publicada na plataforma do *Clinical Trails. gov* em 25 de maio de 2014, com o título: *Iliac Vein Stenting in Advanced Chronic Venous Insufficiency*, sob o registro NCT02149212 (Anexo G).

4.3 Definições

Obstrução venosa: lesão obstrutiva que dificulte, mas não impessa, o escoamento do fluxo de sangue venoso pela sua via axial, sem a sua oclusão (obstrução de 1 a 99%). Estas obstruções podem ser intralumiais ou extralumiais (por compressões de estruturas externas a veia).

Obstrução venosa significativa: lesão obstrutiva que diminua o lúmen da veia em $\geq 50\%$.

Obstrução venosa crítica: lesão obstrutiva que diminua o lúmen da veia em $\geq 80\%$.

Oclusão venosa: lesão obstrutiva que impessa o escoamento do fluxo de sangue venoso pela sua via axial, com a obstrução de 100% do lúmen da veia.

4.4 Critérios de inclusão do grupo I

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes com IVC e com classificação CEAP C₁₋₂ em ambos os membros, atendidos no ambulatório de cirurgia vascular do IDPC;
- Possuírem idade ≥ 18 e ≤ 80 anos;
- Pacientes sem diagnóstico prévio de obstruções venosas ilíacas;
- Pacientes aptos a entenderem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo H), antes da realização do exame ultrassonográfico.

4.5 Critérios de exclusão do grupo I

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes com presença das seguintes afecções: Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) com índice tornozelo-braquial $< 0,9$, obesidade com Índice de Massa Corpórea (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, e a presença de aneurismas abdominais ou pélvicos;
- Pacientes gestantes;
- Pacientes com expectativa de vida menor que 6 meses;
- Pacientes com presença de lesões conhecidas em veias ilíacas previamente;
- Pacientes com oclusões de veias femorais bilateralmente.

4.6 Critério de interrupção de pacientes no grupo I

- Pacientes com obstruções venosas ilíacas significativas suspeitas a ultrassonografia vascular com Doppler, documentadas, por pelo menos, 2 examinadores diferentes e concordantes entre eles.

4.7 Critérios de inclusão do grupo II

- Pacientes com IVC e com classificação CEAP C₃₋₆, uni ou bilateral, atendidos no ambulatório de cirurgia vascular do IDPC, e em tratamento clínico por, pelo menos, um ano, sem melhora clínica;
- Pacientes que possuem uma Escala Visual Analógica (EVA) de dor⁵² > 5 no membro acometido (Anexo I);
- Possuírem idade ≥ 18 e ≤ 80 anos;
- Pacientes aptos a entenderem e a assinarem o TCLE antes da realização do procedimento;
- Pacientes que possuem veia femoral comum, profunda e superficial pérvias no membro acometido.

4.8 Critérios de exclusão do grupo II

- Pacientes com história de alergia grave ao uso de contraste iodado;
- Pacientes com presença das seguintes afecções: DAOP, insuficiência renal crônica com clearance de creatinina menor que 30ml/kg/min, obesidade com IMC ≥ 40 kg/m², e a presença de aneurismas abdominais ou pélvicos;
- Pacientes gestantes;
- Pacientes com expectativa de vida menor que 6 meses;
- Pacientes com oclusões de veias femorais bilateralmente;

- Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa, distúrbios hematológicos ou outras condições que possam colocar em risco as condições de saúde do paciente;
- Pacientes com presença de lesões em veias ilíacas conhecidas previamente.

4.9 Estimativa do tamanho da amostra

O tamanho mínimo da amostra foi estimado por meio de comparação entre duas médias para amostras pareadas. Calculou-se a diferença padronizada que representa a razão entre a menor diferença clinicamente importante entre as médias dos grupos e o desvio padrão das observações.

$$\text{Diferença Padronizada} = \text{Diferença Alvo/Desvio Padrão}$$

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizamos uma prevalência de cerca de 23% de obstrução venosa ilíaca na população em geral portadora de IVC e estimamos uma proporção na amostra estudada de 37%. Essas estimativas de proporção de obstrução venosa basearam-se nos trabalhos de Martson *et al.*⁸. Imputamos a nossa amostra a maior prevalência deste estudo por termos um ambulatório terciário com maior prevalência de casos avançados. Baseado no estudo de Amorim⁴⁷, em pacientes sem obstruções venosas ilíacas, o índice ultrassonográfico de velocidade femoral normal, que é definido como o índice entre as velocidades máximas das veias femorais medidas no modo espectral na fase expiratória do ciclo respiratório, é em torno de 1, e que pacientes com índice menor que 0,9 têm uma chance maior de ter obstruções venosas significativas nos territórios venosos ilíacos⁴⁷, foi suposto um desvio padrão de 0,1 com um nível de significância de 5% e poder de 95%.

Empregando-se o normograma de Altman⁵³ e o teste de Wilcoxon-Mann Whitney⁵⁴ (Figura 3 e 4), para uma diferença padronizada de 1,0 e com um poder de 95%, temos uma estimativa de amostra total de 64 membros, sendo 32 em cada grupo.

Figura 3 - Normograma de Altman

Teste de Wilcoxon - Mann - Whitney para 2 grupos
Razão de alocação $N_2/N_1 = 1$
Erro de probabilidade $\alpha = 0,05$

Figura 4 - Teste de Wilcoxon- Mann- Whitney

4.10 Delineamento do estudo

Para o grupo GI, foram triados para a entrevista pacientes com IVC CEAP C₁₋₂. Esta população foi submetida à entrevista clínica e à idêntica avaliação antropométrica, com medidas do peso, altura e da circunferência da cintura abdominal, assim como a coleta de dados clínicos e de sua história pregressa (Anexo J). Estes pacientes foram submetidos à avaliação ultrassonográfica do sistema venoso superficial e profundo dos membros inferiores, e à avaliação ultrassonográfica do sistema venoso ilíaco por dois examinadores independentes e com experiência na realização do exame ultrassonográfico. Quando houve discordância entre os dois examinadores (examinador A e B), um terceiro examinador (examinador C) sênior realizou o exame, confirmando a presença, ausência e o grau de obstrução venosa ilíaca. Ao final destas avaliações, descartamos os pacientes com exames alterados por possuírem lesões obstrutivas suspeitas ao UV-D, confirmados por, pelo menos, 2 examinadores. Analisamos, então, as medidas ultrassonográficas dos indivíduos oligosintomáticos e sem lesões obstrutivas ilíacas suspeitas ao UV-D, com o objetivo de obter os parâmetros ultrassonográficos de indivíduos oligossintomáticos sem lesões obstrutivas venosas ilíacas e realizar a concordância interobservador (Figura 5).

O GII foi constituído de pacientes com IVC CEAP C₃₋₆, em membros uni ou bilateralmente, atendidos no ambulatório de cirurgia vascular. Esta população foi submetida à entrevista clínica e idêntica avaliação antropométrica, com medidas do peso, altura e da circunferência da cintura abdominal, assim como a coleta de dados clínicos e sua história pregressa. Estes pacientes foram submetidos à avaliação ultrassonográfica do sistema venoso superficial e profundo dos membros inferiores, e à avaliação ultrassonográfica dos segmentos venosos ilíacos por um examinador com experiência na realização do exame ultrassonográfico (examinador A). Após a realização destes exames, o paciente foi encaminhado, no mesmo dia, à sala de hemodinâmica para a realização da flebografia e da Ultrassonografia Intravascular pelo examinador D (Figura 6).

4.11 Fluxograma

Segue, abaixo, fluxograma do estudo, ilustrado nas Figuras 5 e 6.

Figura 5 – Fluxograma 1: Delineamento do estudo no grupo I.

Figura 6 – Fluxograma 2: Delineamento do estudo no grupo II.

4.12 Dados clínicos

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos por meio de questionário estruturado (Anexo J), acompanhado da verificação do prontuário hospitalar, que determinaram as comorbidades clínicas em cada grupo.

4.12.1 Tabagismo

Foi definido como o uso contínuo de qualquer tipo ou quantidade de tabaco há, pelo menos, um mês. Ex-tabagista foi considerado o paciente fumante que interrompeu o uso do cigarro há mais de um mês⁵⁵.

4.12.2 Peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC)

O peso e a altura foram aferidos em balança antropométrica e o IMC obtido pela divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros ($\text{IMC} = \text{kg}/\text{m}^2$). Os pacientes com $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ foram considerados eutróficos, pacientes com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ foram considerados portadores de sobrepeso, e aqueles com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ foram considerados obesos⁵⁶.

4.12.3 Dislipidemia

Foi considerado portador de dislipidemia o paciente que, após os exames laboratoriais, apresentava $\text{LDL} \geq 160 \text{ mg}/\text{dL}$ e/ou $\text{HDL} \leq 50 \text{ mg}/\text{dL}$ e/ou triglicérides $\geq 150 \text{ mg}/\text{dL}$ ⁵⁷.

4.12.4 Avaliação da Pressão Arterial (PA)

Foram considerados hipertensos aqueles com PA sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ e/ou com PA diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$, e também aqueles em uso de medicação anti-hipertensiva⁵⁸.

4.12.5 Avaliação da circunferência da cintura abdominal

A medida da circunferência da cintura abdominal foi realizada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior. Todas as medidas foram feitas com fita métrica não elástica, com a paciente de pé, no final da expiração^{57,59}.

4.13 Ultrassonografia Vascular com Doppler

Todos os pacientes foram submetidos à Ultrassonografia Vascular com Doppler colorido no aparelho Toshiba® (Toshiba® AplioXV, Tochigi, Japão), com o uso de transdutores lineares de 10-13 MHz e de curvilíneos de 3-5 MHz, após um preparo abdominal com jejum de 8h e uso de dimeticona 40 gotas de 8/8h, 24 horas prévias ao exame, para diminuição do meteorismo gasoso abdominal e melhora da insonação das veias ilíacas.

As veias ilíacas à direita e à esquerda foram isonadas ao longo de seu trajeto usando diferentes janelas ultrassonográficas. A compressão da veia pelo transdutor foi evitada aplicando pouca pressão na pele ou utilizando uma janela ultrassonográfica que evitasse a compressão venosa. O ângulo de insonação foi ajustado para $\leq 60^\circ$ e em paralelo com o fluxo sanguíneo. O tamanho da amostra foi utilizado em torno de 4/5 e ajustado à área de maior brilho no modo-color. O ganho foi ajustado ao nível em que o fluxo de sangue permanecesse dentro do lúmen sem que houvesse saturação da parede da veia ou dos tecidos ao redor (*"aliasing"*). A caixa de cor foi ajustada ao melhor ângulo possível ao fluxo de sangue e a frequência de repetição de pulsos foi mantida < 1500 Hz nos segmentos venosos normais e aumentada em áreas com obstrução para permitir que o fluxo fosse visto apenas dentro do vaso. O ultrassom modo-B foi ajustado para mostrar o lúmen anecôico e ressaltar a parede do vaso. Uma zona de mosaico de cores indicou a presença de uma área de turbulência pós-obstrução.

Com a visualização das veias ilíacas, foram obtidos os parâmetros ultrassonográficos diretos:

- 1- Relação de Obstrução venosa: A redução do diâmetro venoso foi mensurado manualmente, na fase expiratória do ciclo ventilatório, ponto a ponto, no modo-B e color, nos eixos longitudinais e transversos, comparando a relação entre o maior diâmetro do segmento venoso ilíaco na confluência venosa ilíaca e o menor diâmetro da obstrução luminal^{28,48}, sendo, então, aplicada a fórmula:

1 – (menor diâmetro da obstrução lumial/maior diâmetro venoso na confluência das veias ilíacas) (Tabela 2) (Figura 7, 8A e 8B). Quando toda a veia ilíaca estava ocluída, foi tomado como referência o diâmetro da veia ilíaca contralateral no mesmo segmento. Quando ambas veias ilíacas estivessem ocluídas, o diâmetro foi comparada com o diâmetro normal da veia ilíaca: 13 mm^{60,61};

Figura 7 - Local de mensuração dos diâmetros venosos em íliaca comum e íliaca externa. a: menor diâmetro venoso na obstrução em íliaca comum. b: diâmetro na confluência das veias ilíacas. c: menor diâmetro venoso na obstrução em íliaca externa. d: diâmetro na confluência das veias ilíacas.

- 2-** Relação de Velocidade venosa em veia ilíaca: a mensuração das velocidades foi realizada, na fase expiratória do ciclo ventilatório antes e depois da área da obstrução e utilizada a relação entre a velocidade máxima pré e pós-obstrução para cálculo desta medida, sendo aplicada a fórmula: velocidade máxima pré-obstrução/velocidade máxima pós-obstrução. Quando ≥ 2 , representa uma obstrução $\geq 50\%$ ²⁷ (Tabela 2) (Figura 8C).

Entretanto, quando de difícil visualização devido a sua posição anatômica ou à interferência do conteúdo abdominal, a avaliação pode se basear em parâmetros ultrassonográficos indiretos obtidos por meio do exame das veias femorais para afastar as obstruções venosas de íliaca direita ou esquerda. Os dados utilizados para determinar a ocorrência indireta das alterações foram:

- 1- O Índice de Velocidade venosa femoral: obtido a partir da mensuração da velocidade máxima, em modo-espectral, da onda de fluxo venoso expiratória de cada veia femoral. Sendo utilizada a fórmula: velocidade máxima venosa femoral ipsilateral dividida pela velocidade máxima femoral contralateral. Quando inferior a 0,9, indica obstrução $\geq 50\%$ ⁴⁷ (Tabela 2) (Figura 8D).
- 2- O Índice de volume de Fluxo venoso: Esta medida foi realizada com a mensuração de, pelo menos, o volume de fluxo de uma onda venosa, em ventilação corrente, medidas em ml/s e dividida pela área estimada pelo maior diâmetro venoso no eixo longitudinal, medidas em mm². Esta medida foi realizada pelo *software* do aparelho de ultrassom, sendo, então, aplicada a fórmula: volume de fluxo de veia femoral ipsilateral/volume de fluxo de veia femoral contralateral (Tabela 2) (Figura 8E e 8F). Estudos indicam que lesões obstrutivas em veis ilíacas estão presentes quando o volume de fluxo na veia femoral ipsilateral é menor que 40% do volume de fluxo da veia femoral contralateral⁶²⁻⁶⁵
- 3- Presença ou ausência de variação do fluxo venoso ao Doppler: observação da fasicidade respiratória, em ventilação corrente, da onda de fluxo venoso no modo espectral: quando contínuo (ausência de fasicidade no fluxo venoso), indica obstrução significativa proximal⁴⁹ (Tabela 2) (Figura 8E e 8F).

Tabela 2 - Cálculo da fórmula de mensuração da obstrução de cada parâmetro ultrassonográfico vascular

Parâmetros ultrassonográficos	Cálculo da fórmula de mensuração da obstrução
<i>Diretos</i>	
Relação de obstrução venosa	$1 - (\text{menor diâmetro da obstrução luminal} / \text{maior diâmetro venoso na confluência ilíaca})$
Relação de velocidade venosa	$\text{Velocidade máxima pós-obstrução} / \text{Velocidade máxima pré-obstrução}$
<i>Indiretos</i>	
Índice de velocidade venosa	$\text{Velocidade máxima venosa femoral ipsilateral} / \text{Velocidade máxima femoral contralateral}$
Índice de fluxo venoso	$\text{Volume de fluxo de veia femoral ipsilateral} / \text{Volume de fluxo de veia femoral contralateral.}$
Fasicidade do fluxo venoso	Presente ou ausente

Figura 8 - Ultrassonografia Vascular com Doppler. Em A, modo-color de veia íliaca 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 em E e não fásico em F, 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.

Na sequência, o exame foi realizado com o paciente em posição ereta, com o objetivo de avaliar a presença de obstrução e/ou refluxo no sistema venoso superficial e profundo, nos membros inferiores, e refluxo no sistema de perfurantes venosas, atribuindo-se a duração do refluxo $\geq 0,5$ segundos para o sistema venoso superficial, ≥ 1 segundo para o sistema venoso

profundo, e $\geq 0,35$ segundos para o sistema de veias perfurantes, por meio de manobras de compressão muscular distal no membro estudado⁶⁶.

Os refluxos dos sistemas venosos acima citados foram agrupados conforme o escore de refluxo multissegmentar³ de cada membro variando de 1 a 7, de acordo com cada segmento acometido. Neste escore, é atribuído o valor numérico de 1 a cada segmento venoso com refluxo: veia safena magna acima do joelho, veia safena magna abaixo do joelho, veia safena parva, sistema de veias perfurantes incompetentes, refluxo em veia femoral comum, refluxo em veia poplítea e refluxo em veia femoral profunda.

Os parâmetros ultrassonográficos considerados sugestivos da presença de obstruções venosas ilíacas significativas ($\geq 50\%$) foram^{3,66}:

- Índice de Velocidade venosa femoral (IV) $\leq 0,9$ ⁴⁷;
- Índice de Fluxo venoso femoral (IF) $\leq 0,6$ ⁶²⁻⁶⁵;
- Relação de Obstrução venosa ilíaca, em modo-B (RO) $\geq 0,5$ ^{28,48};
- Relação de Velocidade venosa ilíaca (RV) $\geq 2,0$ ²⁷;
- Ausência de fasicidade respiratória do fluxo venoso femoral ao modo-espectral^{47-49,67}.

As obstruções diagnosticadas pelo Ultrassom Vascular foram subdivididas em três categorias, a saber: categoria 1: $< 50\%$; categoria 2: 50 a 79%, categoria 3: $\geq 80\%$, de acordo com os parâmetros ultrassonográficos agrupados na Tabela 3.

4.14 Ultrassonografia Intravascular

A Ultrassonografia Intravascular foi realizada em todos os pacientes do GII, com o uso de anestesia local e por uma punção femoral anterógrada bilateral com introdutor 6 fr na sala de hemodinâmica do IDPC. Previamente, foram obtidas aquisições de imagens fluoroscópicas em subtração digital a 4 fr/s em, ao menos, 2 planos ortogonais de aquisição no aparelho

Siemens® AXIOM Artis Flat Panel. Uma bomba injetora com contraste não iônico à base de iodo foi utilizada a uma velocidade de 8ml/s, com volume total de 15ml.

A ultrassonografia intravascular foi realizada logo após a flebografia, utilizando a mesma via de acesso. Foi utilizado um guia hidrofílico 0,035 (Terumo® Interventional Systems, Somerset, Estados Unidos) para ultrapassar a lesão, com posterior introdução do cateter de ultrassom Sonicath Ultra 6; 9F, 12,5 MHz (Boston Scientific®, Maple Grove, Estados Unidos) no interior de um introdutor longo 12 fr de 60 cm (Cook Medical®, Bloomington, Estados Unidos). As imagens foram obtidas por meio da retração do UI desde a veia cava infrarrenal até a veia femoral ipsilateral, com a finalidade de avaliar a área da veia normal, o grau de obstrução, sua extensão e a presença de trabéculas, esporões, e membranas intraluminais.

Todas as imagens provenientes do UI foram analisadas utilizando-se o software Osirix® versão 3.9.4 (Osirix® Medical Image Software, v3.9.4; Genebra, Suíça), e calculada a ÁREA venosa nos seguintes pontos:

- 1) Local de maior redução luminal na veia ilíaca comum ou externa direita e esquerda;
- 2) Região imediatamente acima da confluência da veia ilíaca interna e externa à direita e à esquerda (foi o ponto de referência de normalidade para veia ilíaca).

A veia ilíaca comum distal, próxima à confluência das veias ilíacas, foi utilizada como denominador do cálculo por diversas razões: 1- a veia ilíaca comum distal é, tipicamente, livre de compressões por estruturas ao redor, na ausência da ocorrência prévia de trombose do segmento estudado, mantém seu formato circular, e não está sujeita à pulsação arterial como a porção proximal da veia ilíaca comum. 2- o ponto mais comum de compressão é próximo à bifurcação da VCI, deixando pouco ou nenhum espaço para a mensuração da veia ilíaca proximal; 3- a veia ilíaca proximal

próxima à cava é, muitas vezes, larga, podendo resultar numa sobre-estimativa do verdadeiro grau da obstrução^{9,68}.

O grau de obstrução foi calculado, em medida percentual, pelo processamento da imagem capturada pelo UI, por meio da menor área estenótica (A_1), dividido pela área da veia ilíaca em sua confluência (A_2), sendo, então, diminuído da unidade, e seu resultado multiplicado por 100; de acordo com a seguinte fórmula: $100 \times (1 - A_1/A_2)^{3,32,69-71}$ (Anexo L) (Figura 9).

Figura 9 - Mensuração da área venosa pelo Ultrassom Intravascular. Em A, área na região de maior obstrução. Em B, área na veia ilíaca comum em sua confluência; a: artéria ilíaca comum direita; VIC: veia ilíaca comum; A₁: área de maior obstrução; A₂: área da confluência das veias ilíacas.

Conforme previamente descrito, caso toda a veia ilíaca fosse afetada por trombose ou compressão, a área obstruída era comparada com a veia ilíaca comum contralateral próximo a sua confluência, caso essa estivesse livre de obstruções. Caso ambas as veias ilíacas estivessem afetadas, a área foi comparada com a área normal da veia ilíaca 150 mm² (r = 6,5 mm)^{60,61}. Quando todo o lúmen estava ocluído, foi considerado como 100% de obstrução.

As obstruções diagnosticadas pelo UI foram subdivididas em três categorias, a saber: categoria 1: <50%; categoria 2: 50 a 79% , categoria 3: ≥ 80% (Tabela 3) (Figura 10).

Tabela 3 - Classificação Ultrassonográfica Vascular e Intravascular dos graus de obstrução venosa ilíaca.

Categorias	Parâmetros ultrassonográficos vasculares	Medidas do Ultrassom Intravascular
Categoria 1 (0 a 49% de obstrução)	- Imagem venosa em modo-B com a relação de diâmetro na obstrução e na confluência venosa ilíaca < 0,5. e	$100 \times (1 - A_1/A_2) =$ 0-49%
	- Volume de fluxo na veia femoral comparada com a contralateral > 0,6. e	
	- Velocidade expiratória na veia femoral comparada com a contralateral > 0,9. e	
	- Relação de velocidades pós e pré-obstrução < 2. e	
	- Fluxo fásico aos movimentos respiratórios.	
Categoria 2 (50-79% de obstrução)	- Imagem venosa em modo-B com a relação de diâmetro na obstrução e na confluência venosa ilíaca ≥ 0,5. e/ou	$100 \times (1 - A_1/A_2) =$ 50-79%
	- Volume de fluxo na veia femoral comparada com a contralateral ≤ 0,6. e/ou	
	- Velocidade expiratória na veia femoral comparada com a contralateral ≤ 0,9. e/ou	
	- Relação de velocidades pós e pré-obstrução ≥ 2. e/ou	
	- Ausência de fluxo fásico aos movimentos respiratórios.	
Categoria 3 (≥ 80% de obstrução)	- Imagem venosa em modo-B com a relação de diâmetro na obstrução e na confluência venosa ilíaca ≥ 0,8. e/ou	$100 \times (1 - A_1/A_2) =$ 80-100%
	- Ausência de fluxo fásico aos movimentos respiratórios. associado com:	
	- Velocidade expiratória na veia femoral comparada com a contralateral > 0,9. e/ou	
	- Relação de velocidades pós e pré-obstrução < 2. e/ou	
	- Volume de fluxo na veia femoral comparada com a contralateral ≤ 0,6.	

A₁: menor área obstruída; A₂: área da veia ilíaca comum em sua confluência.

Figura 10 - Flebografia e Ultrassonografia Intravascular de veias ilíacas. Em A, flebografia cavo-ilíaca bilateral. Em B, Ultrassom Intravascular no maior segmento obstruído. Em C, área na confluência venosa ilíaca. Em D, área no segmento de maior obstrução em veia ilíaca comum esquerda. Em E, área na confluência venosa ilíaca. a: artéria ilíaca comum direita; VIC: veia ilíaca comum. A₁: área de maior obstrução; A₂: área da confluência das veias ilíacas.

4.15 Métodos estatísticos

As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão ou em mediana com o valor mínimo e máximo, conforme o dado avaliado. As variáveis qualitativas foram expressas em valor absoluto e porcentagens. Para variáveis categóricas, foi usado o teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, e, para as variáveis contínuas, o teste de Wilcoxon, ou, no caso de mais de duas categorias, o teste de Kruskal-Wallis, para verificar se existia relação entre os grupos.

Utilizamos o método não paramétrico proposto por Spearman, com intervalo de confiança (IC) de 95% , para avaliar a correlação entre os métodos diagnósticos.

Foi calculada a Sensibilidade (S), Especificidade (E), VPP (Valor Preditivo Positivo), VPN (Valor Preditivo Negativo) e acurácia dos testes diagnósticos. O desempenho dos parâmetros ultrassonográficos diretos e

indiretos em diagnosticar a presença de obstrução venosa ilíaca foi avaliado por uma curva ROC (*receiver operating characteristic*) e calculada a área sob a curva (AUC – *area under curve*), que corresponde à medida resumo do desempenho do teste. A escolha do ponto de corte foi aquele que determinou o valor com a melhor sensibilidade e especificidade do Ultrassom Vascular comparado ao Ultrassom Intravascular.

Para a análise da associação entre refluxo venoso profundo, superficial e de perfurantes obtidas pela Ultrassonografia Vascular com Doppler, com a presença de obstrução venosa diagnosticada pelo UI, realizamos o teste exato de Fisher.

Regressão logística foi realizada para determinar a associação de fatores de risco independentes com a obstrução significativa de veia ilíaca. O modelo multivariado, que inclui a avaliação de todos os fatores de risco juntos, foi preferido pela redução dos resultados falso-positivos na sua avaliação conjunta. O *odds ratio* foi calculado para todas as variáveis com um IC de 95%.

Na avaliação do UV-D como teste diagnóstico de obstruções venosas ilíacas, utilizando como método padrão o UI, aplicamos as seguintes definições:

- Sensibilidade (S): probabilidade de indivíduos com obstruções venosas ilíacas, pelo UI, terem teste alterado pelo UV-D;
- Especificidade (E): probabilidade de indivíduos sem obstruções venosas ilíacas, pelo UI, não terem teste alterado pelo UV-D;
- Valor Preditivo Positivo (VPP): probabilidade de um indivíduo com teste alterado pelo UV-D apresentar, de fato, obstrução venosa ilíaca diagnosticado pelo UI;
- Valor Preditivo Negativo (VPN): probabilidade de um indivíduo com teste normal, pelo UV-D, não apresentar, de fato, obstrução venosa ilíaca diagnosticado pelo UI;
- Acurácia: é a capacidade do UV-D acertar o diagnóstico, baseado nos resultados do UI;

- Melhor valor de ponto de corte: é o ponto de corte que representa o maior valor da média entre a sensibilidade e especificidade $[(S+E)/2]$ dos parâmetros ultrassonográficos vasculares.

O grau de concordância entre a presença de obstrução venosa, ao Ultrassom Intravascular e o Ultrassom Vascular, assim como o grau de concordância interobservador, foi avaliado pelo índice de Kappa⁷².

O valor de p considerado significativo será menor que 0,05.

A execução dos cálculos estatísticos e a elaboração das tabelas foram feitas com auxílio do *software MSOffice Excel versão 2000* (IBM Corp.®, Armonk, Estados Unidos), o programa SPSS 19.0 (IBM Corp.®, Armonk, Estados Unidos), e o programa R 3.1.2 (Pumpkin Helmet®, Los Angeles, Estados Unidos).

5 RESULTADOS

---

5 RESULTADOS

No GI, foram triados para a entrevista 18 pacientes (36 membros) com IVC CEAP C₁₋₂, não houve exclusão. Ao final das avaliações ultrassonográficas pelos 3 examinadores independentes, descartamos 3 pacientes com exames alterados por possuírem lesões obstrutivas suspeitas ao UV-D, confirmados por, pelo menos, 2 examinadores. O GI ficou, então, com 15 indivíduos-controles (30 membros) pareados por sexo, idade e etnia com o GII, entre fevereiro de 2014 e julho de 2014 (Figura 11).

Figura 11 - Fluxograma final dos pacientes do grupo I. n: número de membros analisados. UV-D, Ultrassom Vascular com Doppler.

No GII, de um total 207 pacientes atendidos no ambulatório de cirurgia vascular, foram triados para entrevista 58 (28%) pacientes por serem portadores de IVC CEAP C₃₋₆. Foram excluídos 7 pacientes: 1 devido à presença de DAOP, 1 devido à neoplasia associada, 2 devido à presença de cardiopatia congestiva, e 3 devido à trombooses prévias comprometendo a veia femoral comum. No total, 51 pacientes (102 membros) foram recrutados no GII no período compreendido entre fevereiro de 2012 e setembro de 2014 (Figura 12).

Fluxograma dos pacientes do grupo II

Figura 12 - Fluxograma final dos pacientes do grupo II. DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; VFC: veia femoral comum; n: número de membros.

5.1 Dados clínicos

A maior parte da população do GI e do GII era mulher (93,3% vs. 88,2%, respectivamente; $p=0,543$), da etnia branca (60% vs. 56,9% respectivamente; $p=0,593$) e com idade média de $49,4 \pm 10,7$ vs. $50,53 \pm 14,5$, respectivamente; ($p=0,2$).

O grupo I apresentou maior IMC, sendo categorizados como obesos e o GII classificado como sobrepeso. ($32,7 \pm 5,44$ vs. $28,6 \pm 5,44$; $p<0,001$) A hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente em ambos grupos, porém sem diferença estatística. (33,3 vs. 51%, respectivamente) ($p=0,256$)

O conjunto de informações a respeito das características demográficas e clínicas da população estudada está demonstrado na Tabela 4 e 5.

Tabela 4 - Comparação das características demográficas e antropométricas dos grupos I e II.

Parâmetro	Grupo I (n=15)		Grupo II (n=51)		p
	Média ± DP	Mediana (valor mín e máx)	Média ± DP	Mediana (valor mín e máx)	
Idade (anos)	49,4 ± 10,7	51 (33-70)	50,53 ± 14,5	51 (25 – 77)	p=0,2
Peso (kg)	69,5 ± 12,5	67 (50-90)	75,61 ± 14,7	76 (48 -112)	
Altura (cm)	1,59 ± 0,6	1,59 (1,52 -1,80)	1,62 ± 0,09	1,61 (1,47- 1,87)	
IMC (kg/m²)	32,7 ± 5,44	31,58 (22,8-43,0)	28,6 ± 5,55	27,6 (19,6- 46,7)	p<0,001*
Cintura abdominal (cm)	88,14 ± 8,6	87,5 (77-107)	92,84 ± 13	93 (65 -123)	p=0,060
Número de filhos	2,5 ± 1,6	2 (0-6)	2,66 ± 1,96	2 (0-7)	p=0,866

n: número de pacientes; IMC : índice de massa corpórea. * p<0,05.

Tabela 5 - Características clínicas

Parâmetro	Grupo I	Grupo II	p
	n (%) Total= 15	n (%) Total= 51	
<i>Etínia</i>			p= 0,593
Branca	9 (60%)	29 (56,9%)	
Negra	3 (20%)	6 (11,8%)	
Amarela	3 (20%)	16 (31,8%)	
<i>Sexo:</i>			p=0,543
Feminino:	14 (93,3%)	45 (88,2%)	
HAS	5 (33,3%)	26 (51%)	p=0,256
Tabagismo	1 (6,7%)	3 (5,9%)	p=1,000
Ex-tabagismo	4 (26,7%)	18 (35,3%)	p=0,757
<i>Diabetes mellitus</i>	3 (20%)	5 (9,8%)	p=0,368
Dislipidemia	6 (40%)	19 (37,3%)	p=1,000
TVP prévia	0 (0%)	10 (19,6%)	p=0,101

n: número de pacientes; %: porcentagem.

5.2 Avaliação do sistema venoso superficial, profundo e sistema de perforantes.

O GI apresentou um predomínio de membros com classificação CEAP C₁ (80%). Não foi observado refluxo no sistema venoso profundo nos pacientes do GI, enquanto que no GII, o refluxo profundo ocorreu em 26/102 membros (25,5%). A maior parte dos membros com refluxo profundo foram classificados como CEAP C₅₋₆ (16/26 membros - 61,5%) (Figura 13), sendo este refluxo mais prevalente a esquerda (17/26 membros; 65,4%).

No GII, houve predomínio de membros com classificação CEAP C₃ (52,9%). A presença concomitante de lesões obstrutivas ilíacas significativas ($\geq 50\%$) e o refluxo venoso foi observado em 41/102 (40,2%) dos membros, com maior prevalência do lado esquerdo em 27/41 (65,9%) dos casos.

Quanto ao escore de refluxo multisegmentar, a maior parte dos membros do GI não apresentava qualquer tipo de refluxo (73,3%), enquanto que, no GII, 74,5% apresentavam algum tipo de refluxo venoso ($p < 0,001$). Quanto aos membros sem refluxo no GII, estes foram classificados como categoria 1 em 74,1%, e categoria 2 em 25,9% dos casos. O escore variou de 1-3 no GI e de 1-7 no GII, com a maior parte dos refluxos categorizados como escore 3 (10% vs. 21,6%, respectivamente). Observamos uma diferença significativa entre os pacientes com refluxo severo no GI e GII ($p < 0,001$).

O resultado dos exames ultrassonográficos dos sistemas venosos superficial, profundo e perforantes, assim como a classificação CEAP encontra-se na Tabelas 6 e 7.

Houve uma correlação significativa positiva entre a classificação clínica CEAP e o escore de refluxo multisegmentar ($r = 0,603$; $p < 0,001$), ou seja, quanto pior o escore multisegmentar de refluxo, mais avançada foi a classificação clínica CEAP (Tabela 8).

Tabela 6 - Classificação CEAP¹⁶ dos membros inferiores analisados.

CEAP	Grupo I n(%)=30	Grupo II n(%)=102	p
Classificação clínica:			
C ₁ (telangiectasias e veias reticulares)	24 (80%)		
C ₂ (veias varicosas)	6 (20%)		
C ₃ (edema venoso)		54 (52,9%)	
C ₄ (dermatite/lipodermatoesclerose)		21 (20,6%)	
C ₅ (úlceras cicatrizadas)		9 (8,8%)	
C ₆ (úlceras ativas)		18 (17,6%)	
Etiologia:			
Primária	22 (73,3%)	26 (25,5%)	p<0,001*
Secundária	8 (26,7%)	76 (74,5%)	p<0,001*
Anatomia:			
Sistema venoso profundo	0	26 (25,5%)	
Sistema de perfurantes	3 (10%)	51 (50%)	
Sistema venoso superficial	8 (26,7%)	66 (64,7%)	
Patologia:			
Refluxo	8 (26,7%)	35 (33,8%)	
Obstrução	0	26 (25,8%)	
Obstrução / refluxo	0	41 (40,2%)	

n: número de membros.

Tabela 7 - Detalhes do refluxo dos membros inferiores analisados e escore de refluxo multisegmentar^{**3}

Tipo de refluxo	Grupo I Número de membros (%)	Grupo II Número de membros (%)	p
Refluxo profundo:			
Femoral comum	0	21 (20,6%)	
Poplítea	0	16 (15,7%)	
Refluxo superficial:			
Refluxo de veia safena magna	6 (20%)	57 (55,9%)	p<0,001*
Refluxo de veia safena parva	2 (6,7%)	30 (29,4%)	p=0,014*
Refluxo de perfurantes:	3 (10%)	51 (50%)	p<0,001*
Escore de refluxo multisegmentar*			
Sem refluxo:	22 (73,3%)	26 (25,5%)	p<0,001*
1:	3 (10%)	10 (9,8%)	
2:	2 (6,7%)	21 (20,6%)	
3:	3 (10%)	22 (21,6%)	
4:		13 (12,7%)	
5:		7 (6,9%)	
6:		2 (2%)	
7:		1 (1%)	
Refluxo moderada (escore de refluxo multisegmentar <3)	5 (16,7%)	31 (30,4%)	p=0,098
Refluxo severo (escore de refluxo multisegmentar ≥ 3)	3 (10%)	45 (44,1%)	p<0,001*

* p< 0,05

**Refluxo de veia safena magna acima do joelho, refluxo de veia safena magna abaixo do joelho, refluxo de veia safena parva, refluxo de perfurantes, refluxo em veia femoral comum, veia femoral profunda e de veia poplítea. A cada um destes segmentos, é dado o valor 1. O escore máximo de refluxo por perna é 7.

Distribuição dos membros com refluxo venoso profundo quanto a classificação CEAP

Figura 13 - Distribuição dos membros com refluxo venoso profundo quanto a classificação clínica CEAP.**Tabela 8** - Correlação entre a classificação clínica CEAP¹⁶ e o escore de refluxo multisegmentar³

Correlação entre a classificação clínica CEAP e o escore de refluxo multisegmentar	
Análise estatística	Valores de r, p e n
Coeficiente de correlação (r)	0,603
Valor de p	p < 0,001*
Número de membros analisados (n)	102

* p < 0,05

5.3 Características e localização das lesões obstrutivas das veias ilíacas

Dos 102 membros analisados, observou-se predomínio de obstruções não oclusivas (90,2%). De todas estas lesões, em 51 membros, (50%) apresentavam lesões com obstrução $\geq 50\%$, sendo que, em 24 (23,5%) destes, a obstrução foi $\geq 80\%$ (Figura 14). A localização predominante destas lesões significativas ($\geq 50\%$) foi em veia ilíaca comum esquerda 24/102 (23,6%). Observaram-se lesões significativas em veias ilíacas comuns bilaterais em 10 pacientes (20 membros; 19,6%) (Tabela 9).

Tabela 9 - Características, localização e lateralidade das obstruções encontradas em veias ilíacas

Parâmetro	Grupo II n (%) total= 102
Característica	
Obstrução	92 (90,2%)
Oclusão	10 (9,8%)
Localização das lesões ≥ 50%	
Iliaca comum: direita	3 (2,95%)
esquerda	24 (23,6%)
Iliaca externa: direita	2 (1,95%)
esquerda	2 (1,95%)
Iliacas comuns bilaterais	20 (19,6%)
Lesões à direita	15 (14,7%)
Lesões à esquerda	36 (35,3%)
Relação esquerda: direita	2,4:1

n: número de membros analisados.

Distribuição dos membros quanto ao grau de obstrução venosa ilíaca **Figura 14.** Distribuição dos membros quanto ao grau de obstrução.

5.4 Associação entre o grau de obstrução venosa ilíaca pelo Ultrassom Intravascular e o refluxo no sistema venoso superficial, profundo e sistema de perforantes dos 102 membros avaliados.

Observou-se uma associação linear positiva entre o grau de obstrução venosa ilíaca e o refluxo no sistema venoso profundo, tanto em veia femoral comum ($p < 0,001$) quanto em veia poplítea ($p = 0,008$)

Não houve associação entre o grau de obstrução venosa e o refluxo no sistema venoso superficial (veias safena magna e parva) e no sistema de perforantes (Figura 15).

Associação entre refluxo venoso e o grau de obstrução pelo Ultrassom Intravascular

Figura 15 - Associação entre o grau de obstrução venosa ilíaca pelo Ultrassom Intravascular e o refluxo pelo Ultrassom Vascular no sistema venoso superficial, profundo e sistema de perforantes. * $p < 0,05$.

5.5 Razão de chances das características clínicas e comorbidades quanto a presença de lesões obstrutivas ilíacas significativas.

As características clínicas, comorbidades com suas respectivas razões de chances com IC 95%, encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10 - Razão de chances (*odds ratio*) das características clínicas e comorbidades quanto a presença de lesões venosas obstrutivas ilíacas significativas no grupo II.

Variáveis	Valor de p	<i>odd ratio</i>	IC 95% (min- max)
Idade	0,98	1,0	(0,97 – 1,04)
IMC	0,14	0,93	(0,85 – 1,02)
Membro direito	0,00*	0,18	(0,07 – 0,46)
Gênero feminino	0,30	2,43	(0,45 – 13,0)
<i>Diabetes Mellitus</i>	0,93	0,94	(0,19 – 4,56)
Etnia Branca	0,36	0,62	(0,22 – 1,72)
História prévia de TVP	0,51	1,55	(0,43 – 5,61)
Refluxo no sistema venoso superficial	0,57	1,37	(0,46 – 4,14)
Refluxo no sistema venoso profundo	0,01*	5,22	(1,46 – 18,67)

TVP: trombose venosa profunda; IMC: índice de massa corpórea; * $p < 0,05$; IC: intervalo de confiança; mín: mínimo; máx: máximo.

Observamos que a presença de refluxo no sistema venoso profundo confere 5,22 mais chances aos pacientes, com IVC avançada, de apresentarem lesões venosas obstrutivas significativas. Por outro lado, a probabilidade de encontrarmos estas lesões no membro direito é 5,6 vezes menor, comparado ao membro esquerdo.

Quando analisamos a razão de chances dos fatores de risco, previamente mencionados, para a presença de lesões venosas ilíacas críticas, observamos que apenas a presença de refluxo no sistema venoso profundo apresenta significância estatística ($p=0,02$), com um *odd ratio* de 3,7 (IC 95%: 3,2 – 11,1). A história prévia de TVP apresenta uma significância marginal ($p=0,05$), com um *odd ratio* de 3,17 (IC 95%: 0,99 – 10,9)

5.6 Ultrassonografia Vascular com Doppler

5.6.1 Valores ultrassonográficos descritivos categorizados por membro direito e esquerdo no grupo I e grupo II: média $\pm$ desvio padrão, mediana, intervalos interquartis.

As variáveis descritivas dos valores ultrassonográficos dos grupos I e II encontram-se nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 11 - Valores descritivos categorizados por membro direito e esquerdo no grupo I medidos na veia femoral ou ilíaca.

Grupo I (n=30)							
Medidas	MID (n=15)			MIE (n=15)			p
	Média ± Dp	Mediana (mín-máx)	Δ IQ	Média ± Dp	Mediana (mín-max)	Δ IQ	
Velocidade femoral (cm/s)	26,9±9,2	25(15-44)	16	26,8±9,2	26(13-42)	16	0,976
Volume de fluxo femoral (ml/min)	452±293	360(120-1300)	330	422±257	330(120-1100)	310	0,751
Diâmetro pré-obstrução (mm)	7,7±1,7	7,8(4-11)	2,1	8,8±2,5	8,3(5,2-14)	3,6	0,166
Diâmetro na obstrução (mm)	7,0±1,9	6,5(4,4-11)	2,3	7,8±2,5	7,6(3,2-15)	2,5	0,347
Velocidade pré-obstrução (cm/s)	37,4±13	32(18-70)	20	31,2±12	28(15-55)	16	0,185
Velocidade pós-obstrução (cm/s)	46±21,7	40(18-102)	24	38,5±17	38(17-76)	25	0,294
Fasicidade	15(100%)			15(100%)			1,000

n: número de membros; MID: membro inferior direito; MIE: membro inferior esquerdo; Dp: desvio padrão; min: mínimo; máx: máximo; Δ: variação; IQ: intervalo interquartil; % porcentagem.

Tabela 12 - Valores descritivos categorizados por membro direito e esquerdo no grupo II medidos nas veias femoral ou ilíacas.

Grupo II (n=102)							
Medidas	MID (n=51)			MIE (n=51)			p
	Média ± Dp	Mediana (min-max)	Δ IQ	Média ± Dp	Mediana (min-max)	Δ IQ	
Velocidade femoral (cm/s)	36,5± 28	33,4(0-189)	19	28,1±19	27(0-103)	19	0,043*
Volume de fluxo em veia femoral (ml/min)	459±345	430(0-2290)	320	322±234	260(0-1000)	230	0,005*
Diâmetro pré-obstrução (mm)	9,1±3,5	9,1(0-17)	2,7	9,2± 4,0	9,8(0-17,8)	3	0,329
Diâmetro na obstrução (mm)	7,3±2,8	7,9(0-11,6)	2,8	5,2±3,6	4,4(0-17,4)	3	0,001*
Velocidade pré-obstrução (mm)	29,9±14	28,9(0-64)	14,3	22,3±13	21,1(0-65)	14	0,001*
Velocidade pós-obstrução (mm)	40,6±26	35(0-109)	23,8	48,5±31	47(0-119)	44	0,101
Fasicidade	45(88,2%)			39(76,5%)			0,193

n: número de membros; MID: membro inferior direito; MIE: membro inferior esquerdo; Dp: desvio padrão; min: mínimo; máx: máximo; Δ: variação; IQ: intervalo interquartil % porcentagem. *p<0,05.

No grupo I, notam-se valores de médias $\pm$ desvios padrões de todos os valores descritivos, sem diferença estatisticamente significativa entre os membros direitos e esquerdos. Houve variação de fasciculação aos movimentos respiratórios em todos os membros avaliados.

No grupo II, observam-se valores ultrassonográficos descritivos de velocidade e volume de fluxo femoral, de diâmetro luminal e velocidade pré-obstrução reduzidos no membro inferior esquerdo em comparação ao membro inferior direito, estatisticamente significantes. Observamos, também, velocidades pós-obstrução superiores nos membros esquerdos em relação aos direitos, porém sem significância estatística ($p=0,101$). Houveram 17 membros (16,7%) com ausência de fasciculação ao fluxo respiratório na veia femoral, 6 à direita e 11 à esquerda ($p=0,193$).

5.6.2 Parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos: média $\pm$ desvio padrão, mediana, intervalos interquartis, melhores pontos de corte e suas curvas ROC

As variáveis descritivas dos parâmetros quantitativos das medidas ultrassonográficas diretas e indiretas dos grupos I e II encontram-se nas Tabelas 13 e 14.

Tabela 13 - Média $\pm$ desvio padrão, mediana e intervalo interquartil dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos do grupo I

Parâmetros ultrassonográficos	Grupo I (n=30)		
	Média $\pm$ Dp	Mediana (valor mín e máx)	IQ (25%- 75%)
Índice de velocidade (n=15)	0,99 $\pm$ 0,08	1 (0,78 - 1,1)	0,96 – 1,07
Índice de fluxo (n=15)	0,95 $\pm$ 0,15	0,97 (0,6 - 1,14)	0,88 – 1,08
Relação de obstrução	0,10 $\pm$ 0,16	0,09 (-0,27 - 0,47)	0,01 – 0,21
Relação de velocidade	1,21 $\pm$ 0,22	1,14 (22,8 - 43,0)	0,87- 1,69

Dp: desvio padrão; IQ: intervalo interquartil; mín: mínimo; máx: máximo, n: número de membros.

Os valores descritivos dos IF e IV foram considerados a partir do membro esquerdo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros ultrassonográficos dos membros inferiores avaliados no grupo I com os membros inferiores categorizados pelo UI como categoria 1 no grupo II (Figura 16).

Figura 16 - *Boxplot* dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos do grupo I e da categoria 1 do grupo II.

Houve diferença estatisticamente significativa entre as categorias de cada parâmetro ultrassonográfico direto e indireto no grupo II ($p<0,001$) (Tabela 14).

Tabela 14 - Média $\pm$ desvio padrão, mediana, intervalo de confiança de 95% e intervalo interquartil dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos do grupo II categorizados pelo Ultrassom Intravascular. Comparação entre as categorias do grupo II.

Parâmetros	Média ± Dp	IC(95%)	Mediana (valor mín e máx)	IQ (25%- 75%)	p**
Índice de velocidade					
Categoria 1	1,17±0,51	(0,9-1,46)	1,00 (0,77-2,57)	(0,92-1,09)	p<0,001*
Categoria 2	0,75±0,23	(0,65-0,86)	0,80 (0,34-1,35)	(0,59 -0,90)	
Categoria 3	0,67±0,25	(0,53-0,83)	0,71 (0,17-1,2)	(0,52-0,81)	
Índice de fluxo					
Categoria 1	1,15±0,62	(0,81-1,5)	1,00 (0,62-3,08)	(0,76-1,39)	p<0,001*
Categoria 2	0,76±0,45	(0,56-0,97)	0,62 (0,37-2,0)	(0,50-0,83)	
Categoria 3	0,56±0,27	(0,39-0,71)	0,54 (0,1-1,09)	(0,39-0,57)	
Relação de obstrução					
Categoria 1	0,12±0,22	(0,06-0,18)	0,12 (-0,36 a 0,59)	(-0,02 a 0,29)	p<0,001*
Categoria 2	0,47±0,23	(0,04-0,56)	0,54 (-0,02 a 0,81)	(0,40 - 0,62)	
Categoria 3	0,71±0,22	(0,61-0,81)	0,65 (0,34 a 1,0)	(0,54 - 1)	
Relação de velocidade					
Categoria 1	1,15±0,28	(1,05 – 1,25)	1,05 (0,66 -2,45)	(0,97 – 1,20)	p<0,001*
Categoria 2	2,53±0,99	(2,13 – 2,93)	2,60 (0,93 -5,42)	(1,53 – 3,15)	
Categoria 3	3,38±0,91	(2,88 - 3,88)	3,21 (1,48 – 5,22)	(3,12 – 3,89)	

Dp: desvio padrão; IQ: intervalo interquartil; mín: mínimo; máx: máximo; IC: intervalo de confiança, n: número de membros. * p < 0,05. ** Comparação entre as categorias do grupo II.

Quando realizamos a comparação intercategorías, observamos, apenas, a ausência de diferença estatística entre as categorias 2 e 3, nos parâmetros ultrassonográficos indiretos do IV e IF (p=0,594 e p=0,164; respectivamente) (Figura 16A e 16B). Quando comparamos as médias e desvios-padrão dos membros categoria 1 do GII, com os membros categoria 2 e 3, quanto aos parâmetros ultrassonográficos indiretos, observamos diferença estatisticamente significativa (IV: p<0,001 para ambas comparações; IF: p=0,004 e p<0,001, respectivamente) (Figura 17A e 17B).

A média $\pm$ desvio padrão diferiram estatisticamente entre as categorias 2 e 3 para relação de obstrução (0,47 $\pm$ 0,23, IC95%: 0,04-0,56 vs. 0,71 $\pm$ 0,22, IC95%: 0,61-0,81; p=0,008). Da mesma forma, no parâmetro da RV, as médias e os desvios-padrão foram diferentes para as categorias 2 e 3, com significância estatística (2,53 $\pm$ 0,99, IC95%: 2,13-2,93 vs. 3,38 $\pm$ 0,91,

IC95%: 2,88 – 3,88; $p=0,006$). Quando comparamos as médias e os desvios-padrão dos membros categoria 1 do GII, com os membros categoria 2 e 3, quanto aos parâmetros ultrassonográficos diretos, observamos, da mesma forma, diferença estatisticamente significativa (RO: $p<0,001$ para ambas comparações; RV: $p<0,001$ para ambas comparações) (Figura 17C e 17D).

Figura 17 - *Boxplot* dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos divididos em 3 categorias pela ultrassonografia intravascular no grupo II. Análise intercategoria. * $p<0,05$.

Foi feita uma análise dos dados de cada ponto de corte dos parâmetros ultrassonográficos do UV-D como teste diagnóstico para as obstruções venosas ilíacas, utilizando-se como método-padrão o UI. Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, em relação as obstruções ao fluxo venoso ilíaco, foram obtidos para diversos pontos de corte.

5.6.2.1 Parâmetros ultrassonográficos indiretos: Índice de Velocidade venosa femoral, Índice de Fluxo venoso femoral, fasicidade respiratória do fluxo venoso femoral

5.6.2.1.1 Índice de Velocidade venosa femoral

Para o cálculo do melhor ponto de corte deste índice, foram considerados os valores obtidos dos membros inferiores esquerdo, devido à maior prevalência das lesões obstrutivas ilíacas deste lado.

O IV apresentou uma área sob a curva (AUC) de 0,903 com o melhor ponto de corte do índice de 0,9; obtendo-se, com este valor, uma sensibilidade de 87,9%, especificidade de 86,7%, um VPP de 79,5% e VPN de 94,4% (Tabela 15) (Figura 18).

Tabela 15 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do parâmetro ultrassonográfico indireto do Índice de Velocidade venosa femoral.

Ponto Corte	Sensibilidade (S)	Especificidade (E)	$\frac{S + E}{2}$	VPP	VPN
0,7	39,4%	100%	69,7%	100%	73,8%
0,75	54,5%	100%	77,3%	100%	78,9%
0,8	60,6%	93,3%	77%	84,2%	80,1%
0,85	72,7%	93,3%	83%	86,4%	85,3%
0,9	87,9%	86,7%	87,3%	79,5%	92,4%
0,95	90,9%	67,7%	79,3%	77,7%	87,4%
1,0	93,9%	60%	77%	58%	94,4%

Figura 18 - Curva ROC do Índice de Velocidade venosa femoral

5.6.2.1.2 Índice de Fluxo venoso femoral

Para o cálculo do melhor ponto de corte deste índice, foram considerados os valores obtidos dos membros inferiores esquerdo, devido à maior prevalência das lesões obstrutivas ilíacas deste lado.

O IF apresentou uma área sob a curva (AUC) de 0,839 com o melhor valor de ponto de corte de 0,7; obtendo-se, com este valor, uma sensibilidade de 78,8%, especificidade de 86,7%, um VPP de 77,7%, e VPN de 87,4% (Tabela 16) (Figura 19).

Tabela 16 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do parâmetro ultrassonográfico indireto do Índice de Fluxo venoso femoral.

Ponto Corte	Sensibilidade (S)	Especificidade (E)	$\frac{S + E}{2}$	VPP	VPN
0,5	33%	100%	66,5%	100%	71,8%
0,6	60,6%	100%	80,3%	100%	81,2%
0,65	69,7%	86,7%	78,2%	75,5%	83,0%
0,7	78,8%	86,7%	82,8%	77,7%	87,4%
0,75	78,8%	80%	79,4%	69,8%	86,5%
0,8	78,8%	70%	74,4%	60,7%	84,9%
0,9	81,8%	66,7%	74,3%	59,1%	86,2%

Figura 19 - Curva ROC do Índice de Fluxo venoso femoral

5.6.2.1.3 Fasicidade respiratória do fluxo venoso femoral.

A variação do fluxo venoso com a respiração estava presente em todos os pacientes sem lesões obstrutivas significativas ($\leq 50\%$) (categoria 1). Somente em 17 pacientes, 15 pertencentes à categoria 3 e 2 pertencentes à categoria 2 ao UI, o fluxo em veia femoral não foi fásico com a respiração, havendo diferença significativa entre as 3 categorias ($p < 0,001$) (Tabela 17).

Observando apenas a categoria 3 com ausência de variação do fluxo venoso, obtemos valores de sensibilidade de 62,5%, especificidade de 97,4%, VPP de 93,4% e VPN de 81,6%.

Tabela 17 - Concordância entre a fascicidade respiratória pelo Ultrassom Vascular com Doppler e o grau de obstrução venosa ilíaca pelo Ultrassom Intravascular em três categorias.

			Ultrassom Intravascular			Total	p
			Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3		
Fascicidade respiratória em veia femoral	Ausente	n	0	2	15	17	p<0,001*
		% em relação ao UI	0%	7,4%	62,5%	16,7%	
	Presente	n	51	25	9	85	
		% em relação ao UI	100,0%	92,6%	37,5%	83,3%	
	Total	n	51	27	24	102	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

n: número de membros inferiores analisados; %: porcentagem; UI: Ultrassom Intravascular; *valor de p< 0,05

Quando analisamos a variação do fluxo venoso em veia femoral, agregando as categorias 2 e 3, como lesões $\geq 50\%$, todos os pacientes com ausência de variação do fluxo venoso apresentavam lesões $\geq 50\%$ ao UI (Tabela 18). Obtivemos, então, uma sensibilidade de 34%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 72,1%.

Tabela 18 - Concordância entre a fascicidade respiratória pelo Ultrassom Vascular com Doppler e o grau de obstrução venosa ilíaca pelo Ultrassom Intravascular em 2 categorias.

			Ultrassom Intravascular		Total	p
			Categoria 1	Categoria (2 e 3)		
Fascicidade respiratória em veia femoral	Ausente	n	0	17	17	p< 0,001*
		% em relação ao UI	0%	33,3%	16,7%	
	Presente	n	51	34	85	
		% em relação ao UI	100,0%	66,7%	83,3%	
	Total	n	51	51	102	
		% em relação ao UI	50,5%	49,5%	100,0%	

n: número de membros inferiores analisados; % : porcentagem; UI: ultrassom intravascular; *valor de p< 0,05.

Observamos que a ausência de variação ao fluxo venoso discrimina melhor os pacientes que possuem lesões críticas ($\geq 80\%$), aqui agrupados como categoria 3 (Tabela 19).

Tabela 19 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o parâmetro ultrassonográfico indireto de fasicidade respiratória do fluxo venoso femoral.

Ponto Corte	Sensibilidade (S)	Especificidade (E)	$\frac{S + E}{2}$	VPP	VPN	Categorias
Ausência de fasicidade	62,5%	97,4%	79,9%	93,4%	81,6%	Categoria 3
Ausência de fasicidade	34,0%	100,0%	67%	100,0%	72,1%	Categorias 2 e 3

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; %: porcentagem.

5.6.2.2 Parâmetros ultrassonográficos diretos: relação do diâmetro luminal na obstrução e no vaso normal, e relação da velocidade de fluxo na obstrução e no vaso pré-obstrução.

5.6.2.2.1 Relação do diâmetro luminal na obstrução e no vaso normal em modo-B. (Relação de Obstrução)

A Relação de Obstrução apresentou uma área sob a curva (AUC) de 0,916 com o melhor ponto de corte em 0,45. Obtendo-se um valor de sensibilidade de 81%, especificidade de 94%, VPP de 88,8% e VPN de 89,4%. Este valor de RO é muito próximo da relação de 0,5 previamente estabelecida como ponto de corte. Por ser uma relação linear de diâmetro e por apresentarem valores de sensibilidade, especificidade e valores preditivos similares consideraremos 0,5 como ponto de corte (Tabela 20) (Figura 20).

Tabela 20 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o parâmetro ultrassonográfico direto da relação do diâmetro luminal da obstrução com o vaso pré-obstrução. (Relação de Obstrução venosa)

Ponto Corte	Sensibilidade (S)	Especificidade (E)	$\frac{S + E}{2}$	VPP	VPN
0,3	87,5%	78%	82,8%	70,0%	91,4%
0,4	83%	90%	86,5%	83%	90%
0,45	81%	94%	87,5%	88,8%	89,4%
0,5	75%	96%	85,5%	91,7%	86,7%
0,55	58%	98%	78%	94,5%	79,9%
0,6	48%	100,0%	74%	100%	76,6%
0,7	20%	100%	60%	100%	68,0%

Figura 20 - Curva ROC da relação luminal na obstrução e no vaso pré-obstrução (Relação de Obstrução).

5.6.2.2.2 Relação da velocidade de fluxo na obstrução e no vaso pré-obstrução (Relação de Velocidade).

A RV apresentou uma área sob a curva (AUC) de 0,947 com o melhor ponto de corte para a relação de velocidade de 2,5. Com este valor, obtemos uma sensibilidade de 76%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 87,5% (Tabela 21) (Figura 21).

O valor estabelecido previamente como ponto de corte da RV em 2,0 apresenta especificidade (94%) e VPP (88,4%) inferiores ao ponto de corte de 2,5 sem alterarem substancialmente a sensibilidade (78%) e o VPN (87,9%).

Tabela 21 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o parâmetro ultrassonográfico direto da relação de velocidade pré-obstrução e na obstrução (Relação de Velocidade venosa).

Ponto Corte	Sensibilidade (S)	Especificidade (E)	$\frac{S + E}{2}$	VPP	VPN
1,8	80%	94%	87%	88,7%	88,9%
2,0	78%	94%	86%	88,4%	87,9%
2,1	78%	96%	87%	92,0%	88,1%
2,2	78%	98%	88%	95,8%	88,4%
2,3	76%	98%	87%	95,7%	87,4%
2,4	76%	98%	87%	95,7%	87,4%
2,5	76%	100%	88%	100%	87,5%

Figura 21 - Curva ROC da Relação de Velocidade no segmento obstruído e pré-obstrução (Relação de Velocidade venosa)

5.7 Correlação entre os índices e relações ultrassonográficas, e o Ultrassom Intravascular

Dentre os 4 parâmetros ultrassonográficos utilizados na detecção das lesões obstrutivas das veias ilíacas, a RV teve a melhor correlação (correlação elevada) com o Ultrassom Intravascular [$r = 0,790$; $p < 0,001$; IC 95% (0,698 – 0,849)] (Tabela 22).

Tabela 22 - Correlação entre os índices e relações venosas ultrassonográficas e os graus de obstrução ao Ultrassom Intravascular

Correlação entre os índices e relações ultrassonográficas e as categorias de obstrução pelo Ultrassom Intravascular		
Parâmetros ultrassonográficos	Análise estatística	Valores
Índice de Velocidade femoral	Coeficiente de correlação (r)	-0,634
	Valor de p	$p < 0,001$
	(IC 95%)	(-0,758 a -0,478)
	Número de membros analisados	96
Índice de Fluxo femoral	Coeficiente de correlação (r)	-0,623
	Valor de p	$p < 0,001$
	(IC 95%)	(-0,737 a -0,623)
	Número de membros analisados	96
Relação de Velocidade	Coeficiente de correlação (r)	0,790
	Valor de p	$p < 0,001$
	(IC 95%)	(0,698 - 0,849)
	Número de membros analisados	91
Relação de Obstrução	Coeficiente de correlação (r)	0,750
	Valor de p	$p < 0,001$
	(IC 95%)	(0,657 - 0,818)
	Número de membros analisados	98

IC95%: intervalo de confiança de 95%

5.8 Concordância entre o Ultrassom Vascular com Doppler e o Ultrassom Intravascular.

Na Tabela 23, encontram-se as concordâncias entre UV-D e o UI agrupadas em 3 categorias.

Observou-se uma concordância moderadamente elevada ($K=0,598$; $p<0,001$) entre o UV-D e o UI quando se agrupam as obstruções venosas ilíacas em 3 categorias.

Observou-se uma concordância elevada ($K=0,784$; $p<0,001$) entre o UV-D e o UI quando se agrupam as obstruções em 2 categorias (obstrução $< 50\%$ e obstrução $\geq 50\%$) (Tabela 24).

Tabela 23 – Concordância entre o Ultrassom Vascular com Doppler e o Ultrassom Intravascular agrupadas em 3 categorias.

Método diagnóstico	UI				Valor de p e Kappa
	Categorias	1	2	3	Total
UV-D	1 (<50%)	48 (94,1%)	7 (25,9%)	1 (4,2%)	56 (54,9%)
	2 (50-79%)	3 (5,9%)	19 (70,4%)	13 (54,2%)	35 (34,3%)
	3 ($\geq 80\%$)	0	1 (3,7%)	10 (41,7%)	11 (10,8%)
n total (%)		51 (50%)	27 (26,5%)	24 (23,5%)	102 (100%)

* valor de $p<0,05$; n: número de membros examinados; UV-D: Ultrassom Vascular com Doppler.

Tabela 24 - Concordância entre o Ultrassom Vascular com Doppler e o Ultrassom Intravascular agrupadas em 2 categorias.

Método diagnóstico	UI		Valor de p e Kappa
	Categorias	1	(2 e 3)
UV-D	n: 1 (<50%)	48 (94,1%)	8 (15,7%)
	n: 2 e 3 ($>50\%$)	3 (5,9%)	43 (84,3%)
n total (%)		51 (50%)	51 (50%)

*valor de $p<0,05$; n: número de membros examinados; UV-D: Ultrassom Vascular com Doppler; UI: Ultrassom Intravascular.

5.9 Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos, negativos dos melhores pontos de corte dos parâmetros ultrassonográficos diretos, indiretos e do algoritmo ultrassonográfico

Objetivando construir um algoritmo ultrassonográfico vascular não invasivo e em série, agrupamos todos os pontos de corte previamente mencionados com seus respectivos valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, e suas acurácias (Tabela 25).

Utilizando, inicialmente, os índices ultrassonográficos indiretos, obtidos da veia femoral comum, e evitando, assim, a insonação do conteúdo abdominal, observamos a variação do fluxo venoso com o ciclo respiratório. A ausência de fasciculação de fluxo já categoriza o membro como lesão $\geq 80\%$ (categoria 3). A Obtenção de um IV $> 0,9$ e um IF $> 0,7$ exclui o paciente de lesões obstrutivas ilíacas significativas (categoria 1). A observação de um IV $\leq 0,9$ e/ou um IF $\leq 0,7$ indica a necessidade de insonação do abdômen para a realização da medida ultrassonográfica direta da RV em ambas veias ilíacas, pois esta foi o parâmetro ultrassonográfico com melhor correlação com o grau de obstrução pelo UI.

Obtendo-se uma RV $< 2,5$ exclui-se o paciente de lesões obstrutivas ilíacas significativas (categoria 1). Caso se obtenha uma RV $\geq 2,5$ categorizamos o paciente como portador de lesão obstrutiva ilíaca significativa ($\geq 50\%$) (categoria 2 ou 3) (Figura 22). Quando uma insonação adequada das veias ilíacas não for obtida, devemos considerar outro método diagnóstico.

Seguindo os passos deste algoritmo, obtivemos uma concordância elevada para ambas categorizações: em 3 categorias ($K=0,655$; $p<0,001$) e em 2 categorias (obstruções $< 50\%$ e $\geq 50\%$) ($K=0,730$; $p<0,001$) (Tabela 25).

Deste modo, de forma não invasiva, podemos separar os pacientes que possuem lesões significativas, apenas com o UV-D com uma acurácia de 86,7% (Tabela 25).

Tabela 25- Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos, valores preditivos negativos, acurácia dos pontos de corte, e o índice Kappa do algoritmo ultrassonográfico vascular

Parâmetros	Ponto Corte	S	E	VPP	VPN	Acurácia	Categoria	K
RO	0,5	75,0%	96,0%	91,7%	86,7%	85,7%		
RV	2,5	75,6%	100,0%	100,0%	87,5%	89%		
IV	0,9	87,9%	86,7%	79,5%	92,4%	87,5%		
IF	0,7	78,8%	86,7%	77,7%	87,4%	58,3%		
Fasicidade	Ausência	62,5%	97,4%	93,4%	81,6%	89,1%	3	
Algoritmo						79,6%	1, 2 e 3	0,655
Algoritmo		92,4%	80,0%	73,1%	94,7%	86,7%	1 e (2 e 3)	0,730

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; K: Kappa; RO: Relação de Obstrução; RV: Relação de Velocidade; IV: Índice de Velocidade; IF: Índice de Fluxo.

5.10 Algoritmo ultrassonográfico para detecção de obstruções venosas no segmento ilíaco

Algoritmo ultrassonográfico para detecção de obstruções venosas ilíacas

Figura 22 - Algoritmo ultrassonográfico vascular para detecção de obstruções venosas no segmento ilíaco. CEAP: classificação Clínica, Anatômica e Fisiopatológica da Insuficiência Venosa Crônica; C1: categoria 1; C2: categoria 2; C3: categoria 3.

5.11 Concordância interobservador no grupo I

Dos 36 membros examinados neste estudo, houve 3 discordâncias entre os examinadores A e B quanto ao grau de obstrução. Estes 3 pacientes (3 membros) foram estudados pelo examinador C o qual concordou em 2 pacientes (2 membros) com o examinador A, confirmando um grau de obstrução ao fluxo venoso $< 50\%$ (categoria 1), e, em 1 paciente (1 membro), confirmado um grau de obstrução entre 50-79% (categoria 2) com o examinador B, sendo este paciente, então, interrompido do estudo no GI. Dois pacientes dos 18 pacientes examinados apresentavam obstrução $\geq 50\%$ confirmados pelos examinadores A e B, sendo também interrompidos do estudo no GI. A população de indivíduos oligosintomáticos (CEAP C₁₋₂) final ficou composta por 15 pacientes (Figura 11).

Utilizou-se o índice Kappa para avaliar o grau de concordância interobservador. Observamos uma moderada concordância entre os examinadores A e B ($K=0,534$), e uma concordância elevada entre os examinadores A e C ($K=0,786$) (Tabela 26).

Tabela 26 - Concordância interobservador no grupo I

Examinadores	N. de membros concordantes (%)	Kappa (n=36)	Grau de concordância
Examinador A vs. examinador B	33/36 (91,7%)	0,534	concordância moderada
Examinador A vs. examinador C	5/6 (83,3%)	0,786	concordância elevada

n: número de membros examinados; N.: número.; vs. : *versus*.

6 DISCUSSÃO

---

6 DISCUSSÃO

A Insuficiência Venosa Crônica é uma doença de alta prevalência e de elevada comorbidade¹⁴. As formas avançadas da IVC (CEAP C₃₋₆) afetam a produtividade no trabalho, aposentadorias por invalidez, além de restringir as atividades da vida diária e do lazer. Para muitos pacientes, a doença venosa significa dor, perda de mobilidade funcional e piora da qualidade de vida. No Brasil, a importância socioeconômica da IVC passou a ser considerada, pelo governo, somente nos últimos anos, o que têm levado a um interesse crescente pelo conhecimento científico e clínico das questões relacionadas a essa doença⁷³.

A prevalência da IVC na população aumenta com a idade. Dados do estudo de Framingham⁷⁴ indicam que algum tipo de anormalidade venosa na extremidade inferior está presente em até 27% da população adulta americana. O custo do tratamento da doença venosa é calculado em cerca de 1 bilhão de dólares/ano, e custa cerca de 2 milhões de dólares em dias de trabalho perdidos. Está em segundo lugar, perdendo apenas para as infecções respiratórias como causa de dias perdidos de trabalho^{30,74,75}.

No Brasil, Maffei *et al.*¹⁸, em estudo epidemiológico das alterações venosas dos membros inferiores na população de Botucatu - SP, estudaram 1755 pacientes (443 homens e 1312 mulheres) num período de 15 anos, e estimaram uma prevalência de varizes de 47,6%, e de formas graves de IVC com úlcera aberta ou cicatriz de úlcera (CEAP C₅₋₆) em 3,6% (2,3% em homens e 4% nas mulheres). Este estudo demonstrou que a prevalência da IVC em nosso país é tão, ou mais alta, que a prevalência desta doença nos países ocidentais. Propuseram, então, que a doença venosa deveria fazer parte das investigações epidemiológicas nacionais, no intuito de estabelecer estratégias de diagnóstico e tratamento, e diminuir sua morbidade e ônus social.

Silva⁷⁶, estudando as repercussões socioeconômicas da IVC, analisou o relatório publicado pelo Ministério da Previdência Social, em 1984, sobre a incidência, em ordem decrescente de frequência, das 50 principais doenças que provocaram o afastamento temporário do trabalho de segurados do sistema previdenciário estatal brasileiro, bem como os benefícios pagos em consequência. O ano de referência foi 1983. A IVC ocupava o 14º lugar. Apesar da alta incidência, o autor concluiu que esses números não refletiam inteiramente a realidade brasileira, sendo necessários mais dados para uma conclusão real do problema e de seu custo para a economia da nação⁷⁶.

Segundo números mais recentes do Ministério da Saúde, foram internados, no Brasil, em 1999, cerca de 1.100.000 segurados do SUS por doenças do aparelho circulatório. A IVC representou 3,7% do total, com um custo médio de 243 dólares por paciente.

Diversos estudos^{1,3,9,32} relatam a incidência e prevalência da CVICE, e sua apresentação clínica, seja como trombose ilíaco-femoral ou como IVC. Na literatura, observamos que estas 2 apresentações são bem documentadas, porém têm suas causas pouco investigadas^{42,77-79}. O CVICE é um problema mecânico e fisiológico^{34,80}, sendo causado por uma compressão crônica pulsátil da artéria ilíaca comum direita sobre a veia ilíaca comum esquerda contra a coluna vertebral. Esta compressão crônica causa, durante décadas de evolução, aderências de colágeno no interior do lúmen venoso, podendo levar a obstruções ou oclusões da veia^{39,41,43,81-83} (Figura 2). A CVICE é pouco suspeitada durante o quadro agudo de trombose ilíaco-femoral ou durante o tratamento da IVC, sendo raramente investigada antes do início do tratamento clínico³.

A prevalência da CVICE em adultos varia entre 23 a 37%, acometendo mais mulheres entre a faixa etária de 20 a 50 anos na maioria dos casos (70-84%)^{30,79,84,85}. A trombose ilíaco-femoral aguda, e a IVC avançada decorrente da SPT ou do refluxo no sistema venoso profundo, são suas formas de apresentação mais comum.⁸³ Estima-se que 2 a 5% dos membros inferiores esquerdo, que apresentam IVC avançada decorrente de refluxo no sistema venoso profundo, apresentem CVICE^{86,87}.

A maior parte de nossa população foi composta por mulheres, da etnia branca e com idade média aproximada de 50 anos, compatível com os dados de maior incidência de CVICE da literatura^{30,79,84,85}.

A obesidade, o IMC, a idade e o aumento da pressão abdominal, seja pela gestação ou doenças neoplásicas que acometam o abdômen, influenciam na gravidade da IVC^{64,88-90}. Quanto ao IMC, os indivíduos do grupo I, oligossintomáticos, apresentaram maior IMC comparados aos pacientes do GII, sendo categorizados como obesos e com sobrepeso, respectivamente, apresentando significância estatística ($p < 0,001$). Este dado difere dos dados da literatura, pois o grupo com IVC avançada apresentou menor IMC, comparado ao grupo oligossintomático. Quanto ao número de filhos, não houve diferença entre os dois grupos ($p = 0,866$). Sabemos que a obesidade é um fator de risco para o surgimento e progressão da IVC⁹⁰. Sem dúvida, a gravidade das manifestações clínicas da IVC é determinada por múltiplos fatores de risco associados e atuando em conjunto no regime de estase venosa do membro, durante um longo período de evolução. Apesar do maior IMC no GI, estes indivíduos-controles não apresentaram doença clinicamente avançada, provavelmente devido a hábitos de vida diários mais saudáveis, como a prática de atividades físicas, e ao uso de medidas preventivas para o surgimento da IVC.

A doença venosa obstrutiva proximal pode estar presente em pacientes com IVC avançada de etiologia trombótica e não trombótica^{34,35,91-93}. Em membros com etiologia não trombótica, as lesões obstrutivas ocorrem, principalmente, nos pontos de cruzamento arterial, não apenas na CVICE^{42,43}, como também em localizações mais distais, como no cruzamento da artéria hipogástrica e atrás do ligamento inguinal³⁴. Em membros com etiologia trombótica, a incidência de trombose em veia ilíaca foi, inicialmente, reportado como entre 1 a 4%⁹⁴⁻⁹⁶. No entanto, com o uso de métodos de imagens menos invasivos e mais acurados, a doença trombótica de veia ilíaca se mostrou mais comum que previamente se pensava. Spritzer *et al.*⁹⁷, em um estudo com 769 pacientes, relataram trombose isolada de

veias ilíacas ou de cava inferior em 20% dos pacientes e trombooses envolvendo veias ilíacas e femoral em 18%.

Marston *et al.*⁸ em um estudo transversal com 78 membros com classificação clínica CEAP C₅₋₆, em 64 pacientes, avaliaram o território cavo-ilíaco utilizando ATC ou ARN, com a avaliação por 2 examinadores independentes, associado ao estudo com UV-D dos sistemas venosos superficial e profundo. Avaliaram a variação da fascicidade do fluxo venoso com o UV-D para a detecção de lesões venosas ilíacas críticas. Observaram a presença de lesões obstrutivas $\geq 50\%$ em 37% dos membros e lesões $\geq 80\%$ em 23% destes. Em 49/78 (63%) membros apresentaram obstruções $< 50\%$. Associaram o gênero feminino ($p=0,023$), a história prévia de TVP ($p=0,035$), e o refluxo no sistema venoso profundo ($p=0,035$) com a maior incidência de lesões obstrutivas $\geq 80\%$. A presença de refluxo em veia femoral comum e a história prévia de TVP apresentaram um *odd ratio* 17,69 e 12,33 para a associação com as lesões críticas. O refluxo, apenas no sistema venoso superficial, não foi encontrado em nenhum membro com estas lesões. Concluíram que a lesão obstrutiva ao fluxo de desague venoso ilíaco é um fator contribuídor para estase venosa, e esta é subestimada nos pacientes com IVC avançada. A presença da onda de fluxo venoso femoral sem a variação respiratória, e um refluxo no sistema venoso profundo são preditores confiáveis de lesões críticas em veia ilíaca. A ARN e a ATC deveriam ser realizadas neste grupo de pacientes (CEAP C₅₋₆) que apresentassem um *screening* negativo ao UV-D ou que não tivessem história prévia de TVP⁸.

Os dados deste estudo demonstram uma prevalência elevada de lesões venosas ilíacas neste grupo de pacientes. A ATC e a ARN apresentam uma elevada acurácia na determinação do diâmetro do vaso, porém nenhum dos dois métodos dão informações hemodinâmicas quanto à relevância dos achados anatômicos, além disso, nenhum deles visualiza de forma adequada as través e bandas intraluminais, o que pode contribuir para a piora da função venosa.

Rossi *et al.*⁹⁸ em estudo realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em 2014, realizaram ATC cavo-iliaca em 57 pacientes (112 membros) portadores de IVC C₃₋₆, observaram a presença de obstruções venosas ilíacas $\geq 50\%$ em 64 dos membros estudados (57,1%), sendo que, em 52 membros (46,4%), o grau de obstrução foi entre 50-79%, e, em 12 membros (10,7%), as obstruções eram $\geq 80\%$. Neste estudo houve prevalência de 35,8% de TVP prévia. O único fator de risco associado à presença de obstruções venosas significativas foi a história de trombose venosa prévia ($p=0,015$) com um *odd ratio* de 8,93. Em nosso estudo, nos 51 pacientes (102 membros) examinados no GII, observamos 10 pacientes (19,6%) com diagnóstico prévio de TVP e apenas 10 membros (9,8%) com doença oclusiva de veias ilíacas, assim como observamos a presença de refluxo no sistema venoso profundo como fator de risco para a presença de obstruções venosas ilíacas, com um *odd ratio* de 5,2.

Quanto à lateralidade, Raju *et al.*³, em um estudo retrospectivo com 504 pacientes, observaram uma razão esquerda/direita de 2:1, já Neglen *et al.*³², em um estudo consecutivo com 304 membros, observaram uma relação de 2,7:1. A maior parte da nossa população apresentava obstruções proximais significativas localizadas em veias ilíacas a esquerda (35,3%) e à direita em 14,7%, em 10 destes pacientes (20 membros), as lesões foram bilaterais (19,6%). Observamos, então, uma razão esquerda:direita de 2,4:1. Apenas em 4 casos encontramos lesões em veias ilíacas externas (3,9%).

O refluxo venoso é considerado a patologia dominante da IVC³. O diagnóstico e o tratamento do refluxo é o foco principal do manejo dos pacientes sintomáticos com IVC avançada há mais de um século⁹². Entretanto, atualmente, é bem reconhecido que a obstrução venosa, frequentemente, causa os sintomas em um grupo de pacientes com IVC portadora de SPT ou com doenças secundárias como síndrome de May – Thurner⁹². Com o uso do UI e outras técnicas de imagem modernas, soubemos que a obstrução da veia ilíaca está, frequentemente presente, e pode ser demonstrada nos pacientes com IVC avançada, ou em associação com o refluxo venoso.^{34,35}

O refluxo venoso gerado pela incompetência valvular, especialmente no sistema venoso profundo, é, frequentemente, encontrado em pacientes com IVC avançada³⁵. Em nosso estudo, houve uma correlação significativa positiva entre o escore de refluxo multissegmentar e a classificação CEAP¹⁶ ($r=0,603$; $p<0,001$), ou seja, quanto maior o escore de refluxo venoso do membro, mais avançada é a classificação da IVC.

Raju *et al.*³ relataram uma prevalência de refluxo no sistema venoso profundo de 33% e um escore de refluxo multissegmentar variando de 1 a 7, com maior prevalência do escore 3, em 27% dos casos. O refluxo severo (escore de refluxo multissegmentar ≥ 3) esteve presente em 309 / 528 (59%) membros analisados. Em nossa amostra de pacientes com IVC avançada, obtivemos uma prevalência de refluxo no sistema venoso profundo de 36,3% com um escore de refluxo multissegmentar variando de 1 a 7 com maior a prevalência do escore 3 em 21,6%; e com um escore de refluxo severo em 45 / 102 (44,1%) membros com IVC avançada analisados. Observamos uma diferença significativa entre os pacientes com refluxo severo no GI e GII ($p<0,001$), uma vez que os pacientes do GI apresentavam IVC inicial.

A melhora clínica dos pacientes e o fechamento das úlceras venosas é bem documentado após a correção do refluxo do sistema venoso profundo¹⁰. Neglen *et al.*⁹² realizaram um estudo retrospectivo com 429 pacientes com IVC, que apresentavam obstrução venosa proximal apenas, e obstruções venosas proximais associadas a refluxo venoso no membro acometido. Demonstraram que os pacientes que possuíam sinais de obstrução e refluxo apresentavam IVC de graus mais avançados e com um escore de refluxo multissegmentar pior que os indivíduos com obstrução venosa proximal apenas. O tratamento da obstrução venosa ilíaca melhorava os sintomas dos pacientes e não piorava o refluxo destes. É importante considerar a obstrução venosa proximal como um fator contribuinte para todos os pacientes com IVC, mesmo naqueles em que o refluxo no sistema venoso profundo é óbvio e a obstrução venosa não está inicialmente aparente^{3,92}. Amorim⁴⁷, avaliando os membros de 81 pacientes, não encontrou associação significativa entre a presença de CVICE, e o

refluxo nos sistemas superficial e profundo. Marston *et al.*⁸ associou a presença de refluxo no sistema venoso profundo ao UV-D com a presença de lesões obstrutivas cavo-ilíacas críticas, demonstrando significância estatística para este fator de risco.

Em nosso estudo, quando avaliamos os refluxos no sistema venoso profundo, seja em veia femoral comum seja em veia poplítea, observamos uma associação significativa entre o grau de obstrução venosa proximal e o refluxo venoso neste sistema. Não houve associação entre o grau de obstrução venosa ilíaca e o refluxo no sistema venoso superficial e/ou no sistema de veias perforantes (Figura 14). Isto demonstra que quanto maior o grau de obstrução ao fluxo de deságue venoso ilíaco, maior a incidência de refluxo no sistema venoso profundo, traduzindo-se, de forma clínica com sinais de estase venosa: como edema, lipodermatoesclerose e úlceras venosas; demonstrando estar associada a formas mais avançadas da IVC e não a presença, apenas, de veias varicosas.¹⁸

O UV-D é o método-padrão para o diagnóstico de TVP e da IVC nos membros inferiores. Entretanto, a insonação das veias ilíacas é tecnicamente difícil e, embora possa detectar TVP aguda ilíaco-femoral, não é suficientemente sensível para a detecção de obstruções, trombozes não oclusivas, ou defeitos intraluminais das veias ilíacas, devido a sua profundidade, a sua variação com os movimentos respiratórios, à presença do meteorismo gasoso intestinal e a sua visão em apenas um plano. Por isso, um resultado normal não afasta a presença de obstrução venosa proximal^{2,4,10,30,37}. Até 20% dos exames ultrassonográficos de veias ilíacas são não diagnósticos nos melhores laboratórios de ultrassonografia vascular³⁰. Neste estudo, em apenas 4 pacientes (7,4%), não foi possível realizar as medidas ultrassonográficas diretas, devido a intenso meteorismo gasoso e à elevada circunferência da cintura abdominal, mesmo após a realização do preparo ultrassonográfico padrão, sendo, então, estimado o grau de obstrução venosa ilíaca pelas medidas indiretas na veia femoral. Atribui-se a este dado, inferior ao apresentado na literatura, ao melhor conhecimento da doença e da técnica ultrassonográfica, devido à

experiência obtida durante os anos de estudo na realização dos exames, e também, à melhora constante dos aparelhos ultrassonográficos atuais, e sobretudo pelas características do método do estudo, que realizou uma busca ativa da presença de obstruções em um grupo selecionado de pacientes, portadores de IVC avançada sintomáticos, e que estavam sendo tratados por ao menos 1 ano sem melhora clínica.

Nosso interesse pelo estudo ultrassonográfico na determinação das lesões obstrutivas venosas ilíacas ao UV-D vem da dificuldade do diagnóstico desta afecção na literatura de forma não invasiva. Com a utilização dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos, em seus melhores pontos de corte e subdividindo as lesões obstrutivas ilíacas em 3 categorias, obtivemos uma concordância moderadamente elevada ($K=0,598$; $p<0,001$) comparada ao UI. Já quando discriminamos, apenas, as lesões significativas ($\geq 50\%$), que é o grau de obstrução que quando tratada por angioplastia e stent demonstram bons resultados clínicos^{3,7,35}, obtivemos uma concordância elevada ($K=0,784$; $p<0,001$). Portanto, o UV-D discrimina melhor as lesões obstrutivas proximais significativas das não significativas, com uma concordância elevada, utilizando os parâmetros ultrassonográficos estudados nesta tese.

A relação entre as velocidades de fluxo em veias femorais, em um sistema sem obstáculos à passagem do fluxo de sangue, deve ser igual a 1 (velocidades iguais). Se existirem patologias obstrutivas ao fluxo sanguíneo, esta relação é inferior a 1, do lado acometido⁴⁷.

Amorim⁴⁷ foi o primeiro a estudar este parâmetro ultrassonográfico indireto e a compará-lo com o método padrão da época, a ilíaco-cavografia. Partindo da observação de que a coluna de líquido ligada à veia ilíaca esquerda descia e se estabilizava de modo mais lento que o observado à direita, e sugerindo que o sangue na veia ilíaca esquerda progredia com uma velocidade menor que o lado direito, decidiu avaliar de forma não invasiva, com o UV-D, as velocidades em veia femoral comum. Ele observou que o IV femoral na expiração ou em repouso era significativamente menor nos pacientes portadores de CVICE, obtendo uma média e desvio padrão de

0,792* $\pm$ 0,240, no repouso e 0,806* $\pm$ 0,271, na expiração, comparado aos IV dos membros sem CVICE em repouso com média e desvio padrão de 1,10 $\pm$ 0,33; e em expiração 1,09 $\pm$ 0,26 (*p<0,001). Obteve como melhor ponto de corte o valor do IV em 0,9; apresentando uma sensibilidade de 83%, especificidade de 75%, VPP de 91% e um VPN de 61%. Observou, também, que, para valores <0,6; medida em repouso, o VPP era de 100%, ou seja, um paciente com este valor tem 100% de probabilidade de ter CVICE.

Em nosso estudo, avaliando o IV venoso femoral no membro inferior esquerdo e comparando com o direito na expiração, obtivemos, também, o valor de 0,9 como melhor ponto de corte. Com este valor, observamos uma sensibilidade de 87,9%, uma especificidade de 86,7%, um VPP de 79,5% e VPN de 92,4%. Valores de sensibilidade, especificidade e VPN, ligeiramente, superiores aos encontrados por Amorim⁴⁷. Com valores < 0,75, obtivemos VPP de 100%, ou seja, indivíduos com IV femoral < 0,75 tem 100% de probabilidade de terem doenças obstrutivas no segmento venoso ilíaco. Nesta tese, o IV discrimina melhor os pacientes com lesões < 50% dos pacientes com lesões $\geq$ 50%, pois, comparando as médias $\pm$ desvios-padrão entre as categorias 2 e 3 referentes a este índice, não observamos diferença significativa (p= 0,594).

Convém lembrar que o UV-D foi comparado a métodos-padrão diferentes e em épocas diferentes. Há 17 anos atrás, a ilíaco-cavografia era o método-padrão para a avaliação do segmento venoso ilíaco. Hoje, sabemos que este método, por ser uma luminografia em plano, e por demonstrar o lúmen venoso, que se encontra, achatado entre a artéria e a coluna vertebral, não permite a visualização de forma adequada de compressões externas, aderências ou de obstruções lumiais, necessitando, muitas vezes, de duas ou mais incidências em planos ortogonais para uma adequada visualização^{3,27,32}. Diversos estudos demonstraram que a venografia transfemoral não é acurada para a detecção de lesões venosas obstrutivas ao fluxo ilíaco proximal^{32,69-71}. Esta, por ser uma luminografia, pode ocultar detalhes de traves ou trabéculas lumiais, além de subestimar,

em média, o grau de obstrução em até 30%²⁹, porém tem a vantagem de fornecer uma imagem dinâmica do fluxo venoso. A extensão e a gravidade das lesões venosas ilíacas são mais bem visualizadas e identificadas com o UI do que com a venografia, principalmente as lesões severas^{2,36,99}.

A identificação flebográfica de obstruções ilíacas necessita de um alto nível de suspeição para uma correta identificação. Raju *et al.*³ relataram o diagnóstico flebográfico correto de lesões ilíacas em apenas 63% dos 504 pacientes estudados com o UI. Este tem uma excelente sensibilidade (90%) para detectar obstruções em veias ilíacas^{32,34,35,71}. O UI tem uma boa resolução e usa um transdutor de maior frequência a uma distância muito próxima da obstrução²⁷. Em contrapartida, o UV-D utiliza um transdutor de menor frequência, devido a sua maior distância da área da obstrução, não possibilitando, assim, uma adequada visualização de traves e/ou trabéculas luminais, melhores visualizadas com o UI²⁷. Devido a sua elevada acurácia em pacientes sintomáticos, o UI deve ser usado rotineiramente se o estudo flebográfico for negativo na visualização de obstruções venosas ilíacas^{3,32,71}. A flebografia cavo-ilíaca é importante na visualização de colaterais e visualização do deságue venoso³.

Resultados similares, obtidos em épocas e com métodos-padrão diferentes, ressaltam a reprodutibilidade do IV venoso femoral na detecção das lesões obstrutivas de veias ilíacas.

Jones *et al.*⁵⁰, em 2012, estudaram 12 pacientes sintomáticos com suspeita de CVICE à ATC, ARN ou flebografia, utilizando a velocidade máxima de deságue venosa em veia femoral como um índice de obstrução venosa ilíaca. Realizaram o garroteamento controlado com manguitos de compressão por 2 minutos a 140 mmHg em coxa e mensuraram a velocidade na expiração forçada na veia femoral. Observaram uma relação média direita/esquerda de 2,0 (IC 95%: 1,4 - 2,6). Os autores concluem que o índice de velocidade máxima de deságue venoso pode adicionar importante informação ao fluxo de saída venoso ilíaco, porém esse não especifica as razões da obstrução.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Baseado neste conceito, eles

recomendaram a insonação das veias ilíacas e do abdômen de forma rotineira⁵⁰.

Em 2014, Lattimer *et al.*⁵¹ demonstraram as variações hemodinâmicas em veia femoral com o aumento da resistência ao deságue de fluxo, utilizando, em 20 pacientes, manguitos de compressão calibrados na panturrilha e na coxa, medindo o tempo médio do início da onda até o pico de velocidade máxima. Os autores concluíram que os parâmetros hemodinâmicos de velocidade na veia femoral são atenuados progressivamente com o aumento da obstrução venosa. A resistência ao deságue venoso pode ser quantificada, utilizando-se medidas do UV-D, que podem ser substituídas na equação dos fluidos mecânicos.

Dos parâmetros ultrassonográficos, o IF foi o que menos se correlacionou com os resultados do UI ($r=0,623$; $p<0,001$). Este índice é pouco estudado na literatura, e a maior parte dos estudos que usam este parâmetro vêm de estudos de fístulas artério-venosas^{62,100-102}. Alguns estudos⁶²⁻⁶⁵ avaliaram estes índices com as variações da pressão abdominal, sendo estimados o valor de 0,6 como melhor ponto de corte.

Inicialmente, foi utilizado um valor de ponto de corte em 0,6; porém este ponto de corte apresenta uma baixa sensibilidade (60,6%), apesar de uma alta especificidade e VPP (100%). O melhor ponto de corte observado foi o valor de 0,7; em que observamos uma sensibilidade de 78,8%. O IF discrimina melhor os pacientes com obstruções $< 50\%$ dos pacientes com obstruções $\geq 50\%$, pois, comparando as médias $\pm$ desvios-padrão entre as categorias 2 e 3, não observamos diferença estatisticamente significativa entre as médias dos IF nestas categorias ($p=0,164$) (Figura 17A e 17B).

Para a mensuração deste índice, a estimativa da área foi feita no eixo longitudinal, tendo como base o maior diâmetro obtido, neste eixo, devido à impossibilidade da realização da medida no eixo transversal, pelo *software* do UV-D utilizado. A pressão exercida pelo examinador pode ter influenciado na mensuração correta da área da veia femoral alterando o denominador deste índice, assim como a variação do volume de fluxo venoso em cada onda respiratória pode ter influenciado o seu numerador.

A onda de fluxo na veia femoral comum é fásica aos movimentos respiratórios. A variação do fluxo venoso resulta do aumento e da diminuição das pressões intratorácicas do ciclo respiratório. Este aumento e esta diminuição das pressões são transmitidas das veias centrais para as periféricas e manifestadas como mudanças cíclicas na velocidade do fluxo sanguíneo, as quais podem ser detectadas pelo UV-D. A perda da fasicidade respiratória resulta numa onda não fásica e plana. Esta onda ocorre quando a transmissão das pressões intratorácica, das veias centrais para as periféricas são atenuadas devido: 1- a trombos não oclusivos em veias mais proximais; 2- a compressões extrínsecas de estruturas externas, como coleções, linfadenopatias, gestação e síndrome de May-Thurner; 3- as obstruções lúmenais secundárias à hipoplasia da veia ou sequela de radiação; 4- a outras causas como ascite ou fatores cardiológicos⁴⁹.

Lin *et al.*⁴⁹, em um estudo retrospectivo, analisando 2.963 extremidades com UV-D, observaram 124 membros com ausência de fasicidade em veia femoral e correlacionou seus achados com a ATC. Observaram 47 membros (38%) com sinais obstrutivos em veia ilíaca ou em cava, sendo que destes casos, 21% foi devido a compressões extrínsecas, e 5% devido à hipoplasia de veia ilíaca comum. Em 45 pacientes (36%), não apresentavam CVICE ou não havia motivo aparente, na ATC, para a aferição da ausência de fasicidade femoral. Concluíram, então, que a ausência de variação do fluxo venoso com os movimentos respiratórios é um parâmetro ultrassonográfico confiável de obstrução em veias ilíacas proximais ou de VCI, e que um estudo negativo não afasta a presença de obstruções proximais.

O que chama atenção neste estudo é a grande quantidade de exames ultrassonográficos com ausência de variação respiratória do fluxo venoso femoral sem diagnóstico angiotomográfico de sua causa. As lesões críticas ($\geq 80\%$) apresentam maior concordância com este parâmetro ultrassonográfico do que a presença de lesões entre 50-79%, além disso, uma adequada reconstrução multiplanar dos cortes angiotomográficos, assim como, a avaliação destes exames por examinadores com experiência

na visualização das compressões externas e obstruções venosas, possam ter diminuído a acurácia na detecção das causas obstrutivas deste estudo.

Amorim⁴⁷, avaliando 81 pacientes, observou a variação do fluxo venoso ao UV-D em todos os pacientes sem CVICE (n=20; 24,7%) e em 43 (53,1%) dos pacientes com CVICE. A ausência de fascicidade em veia femoral, esteve presente em 18 pacientes (22,2%) no grupo com CVICE, demonstrando uma significância estatística para este parâmetro ($p= 0,0042$). Marston *et al.*⁸ demonstrou uma sensibilidade de 77%, especificidade e VPP de 100 % na detecção de obstruções venosas ilíacas críticas utilizando este parâmetro ultrassonográfico indireto.

Nesta tese, todos os pacientes que apresentaram ausência de fascicidade do fluxo venoso ao UV-D (17 membros; 70,3%) apresentaram obstruções em veias proximais significativas ($\geq 50\%$), sendo que a maioria (15 membros; 62,5%) destas foram obstruções $\geq 80\%$. Do mesmo modo, todos os pacientes que foram categorizados ao UI como categoria 1 (lesões $<50\%$) apresentaram variação do fluxo respiratório ao UV-D, havendo uma significância estatística na utilização deste parâmetro ultrassonográfico ($p < 0,001$). Este parâmetro diferencia melhor as lesões críticas ($\geq 80\%$) das lesões significativas ($\geq 50\%$), com uma acurácia de 89,1% para lesões críticas.

O primeiro estudo na literatura a investigar a obstrução venosa central e definir critérios para o diagnóstico de lesões significativas ao UV-D foi o trabalho de Labropoulos *et al.*²⁷ em 2007. Estes autores estudaram 37 pacientes com 41 obstruções venosas centrais. A população deste estudo foi bastante heterogênea, sendo estudadas obstruções em VCI (12 casos) e veia cava superior (2 casos) por transplantes hepáticos, tumores e acessos ilíacos; obstruções de veia porta (2 casos) por tumores e hipertensão portal; obstruções em veia braquiocefálica (2 casos), subclávia (3 casos), e axilar (1 caso) por acessos dialíticos e por síndromes compressivas; apenas 9 (21,9%) das 41 obstruções eram em veia ilíaca comum ou veia ilíaca externa. Inicialmente, os autores utilizaram uma RV pré e pós-obstrução de 2,0 para determinar lesões $\geq 50\%$ ao UV-D, baseado em estudos do UV-D

em artérias, que demonstram esta relação como melhor critério para determinação de obstruções significativas¹⁰³⁻¹⁰⁵, e compararam os resultados do seu estudo, com a flebografia, a medida invasiva do gradiente pressórico estenótico ≥ 3 mmHg e com o UI. Obtiveram como melhor ponto de corte para detecção de obstruções venosas centrais a RV em 2,5. Utilizando esta RV, os autores relataram apenas 2 exames falso-positivos, enquanto que, se usassem a RV em 2,0; o número de falso-positivos aumentaria para 4 casos.

Comparado ao estudo de Labropoulos *et al.*²⁷, inicialmente utilizamos a RV de 2,0 para estimarmos as obstruções significativas ao UV-D. Observamos que, com o uso desta relação, obtivemos uma sensibilidade de 78%, especificidade de 94%, VPP de 88,4% e VPN de 87,9%. Com a utilização do ponto de corte em 2,5, observamos uma discreta diminuição da sensibilidade para 76%, com uma melhora da especificidade e do VPP para 100%, e com um VPN de 87,5%, diminuindo, assim, da mesma forma que no estudo de Labropoulos *et al.*²⁷, o número de exames falso-positivos. Vale lembrar que as compressões extrínsecas e os defeitos venosos intrínsecos causam mudanças nas ondas de fluxo e nas velocidades de forma similares²⁷. Nossa população foi composta por pacientes com IVC avançada, no GII, e o estudo foi direcionado para detecção de obstruções venosas ilíacas, tendo, desta forma, uma população mais homogênea que o estudo previamente citado.

Labropoulos *et al.*²⁷ obteve uma média da RV nos controles de 0,98 e de 5,2 nas lesões obstrutivas $\geq 50\%$. Em nosso estudo, a RV nos membros do grupo I foi de $1,21 \pm 0,22$. Quanto às lesões obstrutivas, nossa média e desvios-padrão nas categorias 2 e 3 foi de $2,53 \pm 0,99$ e de $3,38 \pm 0,91$; inferior a encontrada no estudo de Labropoulos *et al.*²⁴ Atribuímos esta diferença nas médias das RV nas lesões obstrutivas devido à grande heterogeneidade das populações estudadas.

Dentre todos os parâmetros ultrassonográficos estudados nesta tese, a RV foi o que apresentou a melhor correlação com o UI ($r=0,790$; $p<0,001$; IC95%: 0,698-0,849). Há poucos estudos^{48,85,106} na literatura relatando a

utilização da RV venosa. A maioria deles a descreve em relatos de casos e apresenta $RV \geq 2,5$ como critério diagnóstico.

A relação do diâmetro venoso normal com o lúmen obstruído é pouco discutido na literatura^{28,48}. A elevada complacência venosa durante o ciclo respiratório gera alterações nos seus diâmetros durante a fase inspiratória e expiratórias, associada à dificuldade de insonação venosa, pela elevada tortuosidade das veias ilíacas ao entrarem na pelve, tornam este parâmetro de difícil aquisição e reprodutibilidade.

Em nosso estudo, o melhor ponto de corte para avaliação da RO foi 0,45; tomadas na fase expiratória do ciclo respiratório. Valor muito próximo do proposto inicialmente de 0,5. Atribuímos, aqui, esta pequena diferença à elevada complacência venosa e à dificuldade em se visualizar a parede venosa, devido à acentuada tortuosidade das veias ilíacas, fazendo-se, muitas vezes, a mensuração apenas do lúmen e, por isto, subestimando, em milímetros, o diâmetro da obstrução. Apesar da RO diferenciar bem as lesões significativas das críticas, notamos que as obstruções $\geq 80\%$ não são tão bem vistas ao UV-D, devido ao diminuto lúmen obstruído e à elevada complacência venosa.

Avaliamos todos os pacientes oligossintomáticos pela UV-D por, pelo menos, 2 examinadores diferentes, com o intuito de obter os parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos de uma amostra populacional de indivíduos sem lesões obstrutivas de veias ilíacas. Quando houve suspeita de lesão obstrutiva de veia ilíaca pelos examinadores, este paciente foi interrompido do estudo no GI. Ao final, obtivemos a média $\pm$ desvios-padrão de cada parâmetro e pudemos compará-los ao grupo de membros categorizados pelo UI como categoria 1 (lesões $< 50\%$) do grupo II. Observamos que não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros ultrassonográficos avaliados. Isto demonstra que a amostra populacional selecionada, e estudada pelos examinadores no GI é similar à população de indivíduos sem lesões venosas ilíacas significativas, quanto aos parâmetros ultrassonográficos analisados.

Ao analisar a concordância interobservador, no GI, observamos que, dos 36 membros analisados, houve 2 casos de lesões $\geq 50\%$ confirmadas pelos examinadores A e B, e apenas discordância em 3 membros entre estes; ou seja, de todos os membros avaliados, os examinadores A e B concordaram em 33 membros (91,7%), isto gerou um índice de Kappa de 0,534. O índice K analisa o número de ocorrências / número de não ocorrências, isto superestima este índice quando analisamos uma população de indivíduos oligossitomáticos na qual as ocorrências esperadas são mínimas. Os 3 membros discordantes foram avaliados pelo examinador C, o qual confirmou a presença de apenas 1 membro com obstrução $\geq 50\%$; e concordou com o examinador A nos outros dois membros com obstrução $< 50\%$. Isto gerou uma concordância elevada ($K=0,786$) entre os examinadores A e C. Sem dúvida, a experiência de cada examinador e a experiência adquirida com a realização dos exames ultrassonográficos vasculares abdominais determinaram a concordância interobservador.

6.1 Algoritmo ultrassonográfico vascular

O uso combinado do UI e da flebografia cavo-ilíaca, apesar de serem testes diagnósticos sensíveis, são invasivos e têm suas limitações para utilização como teste de rastreio. Estes requerem equipamentos especializados e treinamento específico, nem sempre disponível na maioria das instituições⁵⁰. Entretanto, o uso das medidas ultrassonográficas diretas e indiretas estudadas nesta tese é não invasivo, rápido e fácil de ser realizado, utilizando um equipamento à beira do leito, com um mínimo de treinamento técnico adicional e sem risco para o paciente.

Para melhorar a sensibilidade do UV-D na detecção das lesões obstrutivas de veias ilíacas, montamos um algoritmo ultrassonográfico em série, com os melhores pontos de corte obtidos das medidas ultrassonográficas, de modo que pudéssemos discriminar pacientes com obstruções significativas ($\geq 50\%$), dos pacientes sem lesões obstrutivas

significativas ($< 50\%$). Com este algoritmo, obtivemos uma sensibilidade de 92,4% e uma acurácia de 86,4%, com uma concordância elevada ($K=0,730$; $p<0,001$) comparada ao UI.

Esta tese é pioneira na avaliação conjunta de parâmetros ultrassonográficos para avaliação das obstruções venosas ilíacas e na elaboração de um algoritmo não invasivo para detecção e rastreamento desta doença.

6.2 Limitações do estudo

As principais limitações do estudo dizem respeito à dificuldade na obtenção das imagens ultrassonográficas vasculares abdominais, visto que a maioria dos pacientes tem um IMC e uma circunferência da cintura abdominal elevada, sendo necessário um preparo intestinal adequado para a obtenção de uma janela acústica favorável. A esse fato, soma-se a elevada complacência do sistema venoso durante as diferentes fases do ciclo respiratório. Esta pode ser alterada não só pelo estado volêmico do indivíduo, como também pela pressão exercida pelo transdutor no momento do exame.

As mensurações do refluxo nos diversos sistemas venosos foram realizadas com manobras de compressões musculares distais, não havendo uma padronização da força exercida contra a bomba muscular da panturrilha, o que pode ter gerado um viés na mensuração do refluxo venoso.

A mensuração do IF venoso femoral foi realizada com uma estimativa da área da veia femoral, medida em modo longitudinal, e não no eixo transversal, devido à impossibilidade de mensuração do menor eixo pelo *software* do aparelho de ultrassom utilizado. Isto pode ter gerado um viés na mensuração deste índice.

Quanto ao algoritmo ultrassonográfico vascular, em um pequeno subgrupo de pacientes com lesões obstrutivas ilíacas bilaterais, os índices

de velocidade e fluxo podem estar normais bilateralmente, gerando, assim, resultados falso-negativos.

Por se tratar de um grupo específico, pacientes com IVC avançada (CEAP₃₋₆), em que sabidamente existe uma alta prevalência de obstruções venosas acima de 50%, pode ter havido uma tendência à superestimação do grau da obstrução.

Por fim, este é um estudo transversal, o seguimento destes pacientes poderá mostrar se os achados clínicos e ultrassonográficos, de fato, implicarão na ocorrência de progressão da IVC de etiologia secundária.

6.3 Implicações clínicas

Os resultados deste estudo demonstram que os pacientes portadores de IVC avançada possam estar sendo subdiagnosticados quanto à presença de lesões obstrutivas nos segmentos venosos ilíacos, por conta da elevada prevalência desta doença nesta população (50%).

O tirocínio clínico por conta dos médicos que atendem nas unidades básicas de saúde e dos cirurgiões vasculares que atendem, largamente, pacientes com queixas de dor, edema e úlceras venosas nos membros inferiores, devem levar em consideração a investigação diagnóstica das doenças obstrutivas ao deságue do fluxo venoso nos membros inferiores. Nesta investigação, a ultrassonografia vascular, com a utilização dos parâmetros ultrassonográficos diretos e indiretos, pode oferecer, de forma não invasiva, ao paciente e ao médico assistente, o diagnóstico dessa afecção, permitindo uma intervenção precoce e beneficiando esses pacientes.

Alguns estudos^{4,27,28,48-51,67} prévios definiram parâmetros ultrassonográficos como marcadores diagnósticos indiretos de lesões obstrutivas em veias centrais, porém poucos destes^{47-49,51,67} foram estudados no segmento venoso ilíaco e nenhum destes estudou de forma conjunta os diversos parâmetros ultrassonográficos ou estabeleceu um

algoritmo de medidas com o UV-D comparado exclusivamente ao método-padrão: o Ultrassom Intravascular.

Os resultados deste estudo permitem que os ultrassonografistas vasculares, presentes em boa parte dos centros de referência primários e secundários, seguindo o algoritmo ultrassonográfico descrito, permitam fazer o diagnóstico das obstruções venosas ilíacas de forma simples e com uma acurácia para o diagnóstico de lesões significativas em torno de 87%, nos pacientes com IVC avançada.

Novos estudos serão necessários para definir a reprodutibilidade do algoritmo ultrassonográfico vascular na população geral para detecção das doenças obstrutivas do sistema venoso ilíaco.

7 CONCLUSÕES

---

7 CONCLUSÕES

1. Existe uma concordância elevada entre a Ultrassonografia Vascular e a Ultrassonografia Intravascular, no diagnóstico da obstrução venosa ilíaca, em pacientes portadores de Insuficiência Venosa Crônica avançada. A ultrassonografia vascular permite, com elevada acurácia, a diferenciação entre as lesões obstrutivas ilíacas significativas ($\geq 50\%$) das não significativas ($< 50\%$) neste grupo de pacientes.
2. Com a utilização conjunta das medidas ultrassonográficas vasculares, é possível montar um algoritmo para detecção do grau de obstrução no segmento venoso ilíaco com uma acurácia elevada.
3. Existe associação linear significativa entre o grau de obstrução venosa ilíaca e o refluxo no sistema venoso profundo.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

61
Rc

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

DATA DA ENTRADA: 09 de outubro de 2012.
DATA DA AVALIAÇÃO: 16 de outubro de 2012.
CAAE: 08978212.5.0000.5462
Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4255
(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)
Investigador Principal: Patrick Bastos Metzger
Orientadora: Profa. Dra. Amanda GMR Sousa
Co-orientador: Dr. Fabio Henrique Rossi
Nº de Sujeitos no Centro: 53
Nº Total de Sujeitos: 53
Área de Conhecimento: Ciências da Saúde
Área Temática Especial: Não se aplica
Unitermos: Ultrassonografia Vascular; Angiotomografia; Flebografia;
Ultrassonografia intravascular; Insuficiência venosa crônica
Fase: Não se aplica
Duração do Estudo: 24 meses
Patrocinador: Não se aplica
Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
CEP Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: "Avaliação dos Métodos Diagnósticos: Ultrassonografia Doppler Colorido, Angiotomografia, Flebografia e Ultrassonografia Intravascular, nas Doenças Obstrutivas do Segmento Cavo-Iliaco em Portadores de Insuficiência Venosa Crônica Avançada".

Considerações/Comentários: O estudo tem como objetivo avaliar se existe diferença na sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos: Eco-Doppler colorido, Angiotomografia, Flebografia e Ultrassonografia intravascular nas

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

FORM 001IDPC Mar/09 rev.1

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

patologias obstrutivas do segmento cavo-ilíaco, em pacientes portadores de insuficiência venosa crônica avançada (CEAP C3-6), considerando a ultrassonografia intravascular como padrão ouro para esse diagnóstico.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

- Protocolo de Estudo Clínico/ Tese de Doutorado – Aprovado
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Aprovado com Recomendação
  - 1) Incluir no TCLE o contato telefônico do investigador e do CEP.
- Declaração de Orientação e Co-orientação - Entregue
- Carta de Submissão ao CEP – Entregue
- Declaração de Realização do Estudo: Dr. Jorge Eduardo Assef; Dr. Nilo Mitsuru Izukawa; Dr. Antonio Massamitsu Kambara – Entregue

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

63/20

- Declarações do Pesquisador: Forma de Recrutamento; Declaração de Propriedade das Informações; Declaração de Manuseio de Material Biológico; Publicação dos Resultados da Pesquisa; Declaração de Responsabilidade, Direitos e Obrigações; Justificativa para Orçamento Financeiro; Termo de Compromisso do Investigador; Lista de Centros Participantes; Declaração de Riscos e Benefícios; Declaração de Confidencialidade; Declaração de Compromisso de Notificação de EAS ao CEP; Declaração sobre Currículo Lattes – Entregue
- Currículo do Pesquisador – Entregue
- Folha de Rosto – Entregue

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita que:

- a. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- b. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.
- c. Elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parcial e final sobre a pesquisa.

Situação: Protocolo Avaliado e Aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em Reunião Ordinária Realizada no Dia 16 de Outubro de 2012.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073
Pedro S. Farsky

São Paulo, 16 de outubro de 2012.

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

8.2 ANEXO B – Aprovação pela FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo)

SAGe - Sistema de Apoio a Gestão

04/12/14 17:09

Processo

Identificação do Processo

Número do Processo	2012/01021-9 - Projeto de Pesquisa - Regular
Situação	Em Execução
Grupo de Financiamento	Auxílio à Pesquisa
Linha de Fomento	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular - Fluxo Contínuo
Beneficiário	FABIO HENRIQUE ROSSI
Responsável	FABIO HENRIQUE ROSSI
Data Início	01/10/2012
Duração	24 mês(es)

Nome da Instituição	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP
Departamento / Área	Cirurgia Vascular
Data de Abertura	03/02/2012
Área de Alocação de Recursos	Saúde

Processos Relacionados

Número	Linha de Fomento	Beneficiário	Responsável	Título
2010/20323-0	Projeto de Pesquisa - Regular	FABIO HENRIQUE ROSSI	FABIO HENRIQUE ROSSI	ESTUDO DOS EFEITOS HISTOLÓGICOS DA ELETROCAUTERIZAÇÃO VENOSA ENDOVASCULAR EM PACIENTES PORTADORES DE VARIZES DOS MEMBROS INFERIORES

Projeto - Identificação

Título em Português

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DO TRATAMENTO ENDOVASCULAR DA ESTENOSE DE VEIA ILÍACA COMO CAUSA DE INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA AVANÇADA.

Título em Inglês

EVALUATION OF THE ENDOVASCULAR TREATMENT OF ILIAC VEIN STENOSIS AS A CAUSE OF ADVANCED CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY.

Classificação

Grande Área	Ciências da Saúde
Área	Medicina
Sub-área	Cirurgia
Especialidade	Cirurgia Vascular

Palavras-chave	Angioplastia, diagnóstico, terapêutica, veia cava inferior, veia ilíaca

Projeto - Instituições

Instituição de Pesquisa/Empresa Principal

Nome Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP

Projeto - Pessoas Envolvidas**Equipe**

Nome	Função	Horas Semanais Dedicadas ao Projeto	Vigência	Vínculo Principal
Alexandre Antônio Cunha Abizaid	Apoio Técnico	10	01/10/2012 a 30/09/2014	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP
Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa	Pesquisador Associado	20	01/10/2012 a 30/09/2014	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP
Carlos Alexandre Rosa Gama	Apoio Técnico	10	01/10/2012 a 30/09/2014	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP
Cybelle Bossolani Onofre	Apoio Técnico	10	01/10/2012 a 30/09/2014	
FABIO HENRIQUE ROSSI	Pesquisador Responsável	20	01/10/2012 a 30/06/2013	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP
FABIO HENRIQUE ROSSI	Pesquisador Responsável *	20	01/07/2013 a 30/09/2014	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP
Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho	Apoio Técnico	10	01/10/2012 a 30/09/2014	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP
José de Ribamar Costa Júnior	Apoio Técnico	10	01/10/2012 a 30/09/2014	
Mario Hiroyuki Hirata	Pesquisador Associado	20	01/10/2012 a 30/09/2014	Faculdade de Ciências Farmacêuticas/FCF/USP
Nilo Mitsuru Izukawa	Apoio Técnico	10	01/10/2012 a 30/09/2014	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP
Paula Helena Ortiz Lima	Pesquisador Associado	20	01/10/2012 a 30/09/2014	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/IDPC/SSSP

* Com Benefício Complementar

Projeto - Descrição**Resumo em Português**

Cerca de 90% das doenças vasculares que acometem os membros inferiores são constituídas de doenças venosas. Sua maior incidência ocorre a partir da terceira década de vida, atingindo de forma importante a população economicamente ativa. O tratamento insuficiência venosa crônica tem como objetivos o alívio da sintomatologia, tratar e prevenir complicações, evitar recorrências e proporcionar satisfação cosmética com um mínimo de efeitos colaterais. O tratamento clínico clássico atual inclui algumas medidas posturais, terapia compressiva e o uso eventual de medicamentos. Os resultados obtidos a médio e longo prazo são desfavoráveis, uma vez que um grande número de pacientes não obtém melhora, ou evolui com recidiva dos sintomas. Na atualidade diversos estudos estrangeiros, não prospectivos, e não randomizados, tem demonstrado resultados favoráveis com o tratamento endovascular da obstrução no território ilíaco-cavo em pacientes portadores de insuficiência venosa crônica avançada. O presente estudo objetiva observar a prevalência da obstrução venosa em pacientes portadores de insuficiência venosa crônica avançada dos membros inferiores, comparar os diversos exames complementares utilizados no diagnóstico dessas obstruções, e observar os resultados do tratamento endovascular, através da angioplastia e emprego de stent, nesse grupo de pacientes.

Resumo em Inglês

Most of vascular diseases affecting the lower limbs are of venous origin. Its highest incidence occurs from the third decade of life, reaching significantly the economically active population. Chronic venous insufficiency treatment aims to relieve symptoms, treat and prevent complications, avoid recurrences and provide cosmetic satisfaction with minimal side effects. Current treatment includes some classic clinical postural measures, compression therapy and the eventual use of medication. The results obtained in the medium and long term is unfavorable, since a large number of patients do not get better or evolves with recurrence of symptoms. At present times many foreign studies, not prospective, not randomized, have shown favorable results with the endovascular treatment of iliac vein obstruction in patients with advanced chronic venous insufficiency. This study aims to determine the prevalence of venous obstruction in patients with advanced chronic venous insufficiency of the lower limbs, compare the different complementary tests used in the

diagnosis of obstructions, and observe the results of endovascular treatment, through the use of angioplasty and stenting in this group of patients.

Objetivos

Objetivo Principal Avaliar os resultados terapêuticos de melhora da dor (diminuição de ao menos 3 pontos na Escala Visual de Dor) e fechamento de úlcera, após um ano de tratamento, obtidos através do implante de stent na obstrução da veia ilíaca, na presença de insuficiência venosa crônica avançada, quando comparados com o tratamento clínico-medicamentoso convencional. Objetivos Secundários Avaliar o resultado terapêutico nos dois grupos através de avaliações mensais com os questionários Escala de Severidade dos Sintomas Venosos Clínicos (ESSVC) e da qualidade de vida (SF-36). Avaliar a prevalência da obstrução de veia ilíaca em pacientes portadores de insuficiência venosa crônica avançada com classificação de CEAP C4-6 pela ultrassonografia intravascular.

Resultados Previstos

Que o tratamento endovascular (angioplastia e stent) dos pacientes portadores de insuficiência venosa crônica avançada e portadores de obstruções no território ilíaco-cavo apresenta melhores resultados clínicos e hemodinâmicos do que aqueles apresentados pelo tratamento clínico habitual. Que a prevalência de obstruções venosas nos pacientes portadores de insuficiência venosa crônica é alta, e que o método diagnóstico mais sensível é a ultrassonografia endovascular.

O produto objeto do projeto é patenteável?

Não

R\$ / US\$ - Orçamento

Orçamento		
Benefícios	Valor (R\$)	Valor (US\$)
Capital		
Material Permanente	0,00	0,00
Custeio		
Despesas de Transporte	0,00	0,00
Diárias	0,00	0,00
Material de Consumo	120.000,00	0,00
Serviços de Terceiros	0,00	0,00
Reserva Técnica - Benefícios Complementares	10.000,00	0,00
Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto	18.000,00	0,00
Provisão para Importação	0,00	0,00
Outros	0,00	0,00
TOTAL	148.000,00	0,00
Bolsas		
Participação em Curso	0,00	0,00
Treinamento Técnico	0,00	0,00
TOTAL	0,00	0,00
TOTAL GERAL	148.000,00	0,00

R\$ / US\$ - Orçamento - Detalhamento

Material de Consumo	
Origem	Brasil
Classificação	Material de Consumo
Descrição	FAIXA ELÁSTICA: 2 UNIDADES POR MÊS POR PACIENTE POR ESTUDO (total para 48 pacientes)
Valor	7.200,00

8.3 ANEXO C - Alteração do título do projeto e aprovação da emenda pelo Comitê de Ética em Pesquisa em agosto de 2014

	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE Coordenadoria de Serviços de Saúde INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA Comitê de Ética em Pesquisa	

Ao
Dr. Patrick Bastos Metzger
Investigador Principal
Orientador: Dr. Fabio Henrique Rossi
Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4255
(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)

Referente: Emenda/ Tese de Doutorado

Título Original: "Avaliação dos Métodos Diagnósticos: Ultrassonografia Doppler Colorido, Angiotomografia, Flebografia e Ultrassonografia Intravascular, nas Doenças Obstrutivas do Segmento Cavo-Iliaco em Portadores de Insuficiência Venosa Crônica Avançada".

Título Atual: "Ultrassonografia Vascular Comparada a Ultrassonografia Intravascular no Diagnóstico das Obstruções Venosas Iliacas em Portadores de Insuficiência Venosa Crônica Avançada".

Justificativa: Avaliar um método não invasivo (ultrassonografia vascular) para o diagnóstico das síndromes obstrutivas do segmento venoso ilíaco comparado ao método padrão (ultrassonografia intravascular), determinando seus melhores critérios diagnósticos.

Não será necessário novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pois não haverá novas inclusões de pacientes no estudo.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia diante de suas atribuições analisou e aprovou em reunião ordinária a emenda ao projeto de pesquisa supracitado.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

São Paulo, 19 de agosto de 2014.

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

FORM 001IDPC Mar/09 rev.1

8.4 ANEXO D - Alteração do título do projeto e aprovação da emenda pelo Comitê de Ética em Pesquisa em abril de 2015

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Ao

Dr. Patrick Bastos Metzger

Investigador Principal

Orientador: Dr. Fabio Henrique Rossi

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4255

(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)

Referente: Emenda/ Tese de Doutorado

Título Original: "Ultrassonografia Vascular Comparada à Ultrassonografia Intravascular no Diagnóstico das Obstruções Venosas Iliacas em Portadores de Insuficiência Venosa Crônica Avançada".

Título Atual: "Ultrassonografia Vascular Comparada à Intravascular no Diagnóstico das Obstruções Venosas Iliacas em Portadores de Insuficiência Venosa Crônica".

Justificativa: Mudanças sugeridas após o exame da banca de qualificação, as quais ajustam da melhor forma, o título da tese com seu conteúdo.

Não houve alteração no projeto de pesquisa.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia diante de suas atribuições analisou e aprovou a emenda ao projeto de pesquisa supracitado.

São Paulo, 22 de abril de 2015.

Dr. Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

8.5 ANEXO E: Aprovação do projeto pelo *clinical trials.gov*

A service of the U.S. National Institutes of Health

New Available for Public Comment: Notice of Proposed Rulemaking (NPRM) for FDAAA 801 and NIH Draft Reporting Policy for NIH-Funded Trials

Trial record 1 of 8 for: **Iliac vein obstruction**

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Vascular Ultrasound Versus Intravascular Ultrasound for Diagnosing Iliac Vein Obstruction (USG-DIVO)

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified September 2014 by Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Sponsor:
Fabio H Rossi

Collaborators:
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Information provided by (Responsible Party):
Fabio H Rossi, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02240914

First received: September 3, 2014
Last updated: September 13, 2014
Last verified: September 2014
[History of Changes](#)

[Full Text View](#) | [Tabular View](#) | [No Study Results Posted](#) | [Disclaimer](#) | [How to Read a Study Record](#)

Purpose

- Determine the sensitivity, specificity and accuracy of vascular ultrasound, using direct and indirect ultrasonographic signs, in the obstructive diseases of iliac venous segment, in patients with advanced chronic venous insufficiency (CEAP 3-6), considering the intravascular ultrasound (IVUS) as the gold standard for this diagnosis.
- Develop an algorithm for noninvasive ultrasound investigation of obstructive lesions in the iliac segment in patients with advanced chronic venous insufficiency (CEAP 3-6).

Condition

Iliac Vein Obstruction
May-Thurner Syndrome
Cockett Syndrome

Study Type: Observational (Patient Registry)
Study Design: Observational Model: Cohort
Time Perspective: Prospective
Target Follow-Up Duration: 6 Months

Official Title: Prospective, Single-arms, Single Center, Pilot Study of Vascular Ultrasound Imaging Used as an Adjunct to Intravascular Ultrasound for Diagnosing Iliac Vein Obstruction

Resource links provided by NLM:

[Genetics Home Reference](#) related topics: [capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome](#) [Parkes Weber syndrome](#)

[MedlinePlus](#) related topics: [Ultrasound](#)

[Genetic and Rare Diseases Information Center](#) resources: [May-Thurner Syndrome](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia:

Primary Outcome Measures:

- A composite of direct and indirect ultrasonographic signs as a measure of iliac vein stenosis [Time Frame: within 15 days]
[Designated as safety issue: Yes]
- 50 patients with Clinical-Etiologic-Anatomic-Pathophysiologic (CEAP) classification C3-6 undergoing iliac and common femoral vascular ultrasound imaging with intention to detect significative iliac vein obstructions (> 50%) and this results will be compared with the gold standard method - IVUS. Primary Endpoints: venous imaging in B- mode, volume flow and expiratory velocity in femoral vein, and the velocity relation

before and through the stenosis provided by vascular ultrasound will be analyzed. Venous IVUS will provide measurements of minimum and maximum diameter reduction due to iliofemoral venous obstruction/compression; cross-sectional area reduction will also be measured. The percentage of significant stenosis detected at various thresholds ($< 50\%$, $50-60\%$, $> 60\%$) with each method will be compared in a pair-wise fashion. This will be done with descriptive statistics of the detection rates for each method, and the rate of discordance between the two.

Estimated Enrollment: 50
 Study Start Date: February 2013
 Estimated Study Completion Date: December 2014
 Estimated Primary Completion Date: November 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

Groups/Cohorts

Vascular USG and IVUS imaging diagnosis

Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 80 Years
 Genders Eligible for Study: Both
 Accepts Healthy Volunteers: No
 Sampling Method: Probability Sample

Study Population

Subjects with Iliac compression disease CEAP classification 3-6.

Criteria

Inclusion Criteria:

- Advanced Chronic Venous Insufficiency (CEAP 3-6) submitted to clinical treatment for at least 1 year with no response.
- Subject must be > 18 and < 80 years of age
- Willing to participate in and able to understand, read and sign the informed consent document before the planned procedure
- On duplex ultrasound: patent common femoral vein, and patent deep femoral vein, and/or femoral vein of the study leg

Exclusion Criteria:

- Subject cannot or will not provide written informed consent
- Previous venous stent implantation involving the study leg or inferior vena cava
- Previous venovenous bypass surgery involving the study leg
- Known reaction or sensitivity to iodinated contrast that cannot be managed with premedication
- Subjects who are pregnant (women of childbearing potential must have a negative pregnancy test within 7 days prior to enrollment)
- Acute deep venous thrombosis involving either leg
- Known history of chronic total occlusion of the common femoral vein of the study leg.
- Known history of thrombophilia (e.g., protein C or S deficiency, anti-thrombin III deficiency, presence of lupus anticoagulant, etc.)
- Venous compression caused by tumor encasement
- Venous outflow obstruction caused by tumor thrombus
- Life expectancy of less than 6 months
- Lower Extremity Arterial Insufficiency
- Elevated baseline blood creatinine (value greater than the upper limit of the normal range)
- Any concurrent disease or condition that, in the opinion of the investigator, would make the subject unsuitable for participation in the study; examples include but are not limited to the inability to lie supine for the index procedure (e.g., severe congestive heart failure), thrombocytopenia or other hematological disorders associated with an unacceptable risk of bleeding, implanted orthopedic hardware that precludes proper imaging, etc.

Contacts and Locations

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the Contacts provided below. For general information, see [Learn About Clinical Studies](#).

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02240914

Locations

Brazil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Recruiting

Principal Investigator: Patrick B Metzger, MD
 Contact: Patrick B Metzger, MD (011)50856060 ext 55 patrickvascular@gmail.com
 Principal Investigator: Patrick B Metzger, MD

Sponsors and Collaborators

Fabio H Rossi

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Investigators

Principal Investigator: Patrick B Metzger, MD Vascular Surgeon

More Information

Publications:

Maigor RD, Labropoulos N. Diagnosis of venous disease with duplex ultrasound. *Phlebology*. 2013 Mar;28 Suppl 1:150-61. doi: 10.1177/0268355513476653. Review.

Raju B, Holtz K, Neglen P. Obstructive lesions of the inferior vena cava: clinical features and endovenous treatment. *J Vasc Surg*. 2006 Oct;44(4):820-7. Epub 2006 Aug 22.

MAY R, THURNER J. The cause of the predominantly distal occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology*. 1957 Oct;8(5):419-27.

Cockrell FB, Thomass ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg*. 1965 Oct;52(10):816-21.

McDuckin M, Waleman R, Brooks J, Cherry G, Porten L, Hurley B, Kerstein MD. Validation of venous leg ulcer guidelines in the United States and United Kingdom. *Am J Surg*. 2002 Feb;183(2):132-7.

Lin EP, Bhatt B, Rubens D, Dagia VS. The importance of monophasic Doppler waveforms in the common femoral vein: a retrospective study. *J Ultrasound Med*. 2007 Jul;26(7):885-91.

Neglen P, Raju B. Intra-vascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *J Vasc Surg*. 2002 Apr;35(4):694-700.

Labropoulos N, Borge M, Pierce K, Papavas PJ. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. *J Vasc Surg*. 2007 Jul;46(1):101-7. Epub 2007 May 30.

Responsible Party: Fabio H Rossi, PhD, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02340914 [History of Changes](#)
Other Study ID Numbers: IDPC_4 2014
Study First Received: September 3, 2014
Last Updated: September 13, 2014
Health Authority: Brazil: Ethics Committee

Keywords provided by Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia:

Iliac Vein Obstruction
 May-Thurner Syndrome
 Cockrell Syndrome
 Vascular Ultrasound
 IVUS

Additional relevant MeSH terms:

May-Thurner Syndrome
 Syndrome
 Cardiovascular Abnormalities
 Cardiovascular Diseases
 Congenital Abnormalities

Disease
 Pathologic Processes
 Peripheral Vascular Diseases
 Vascular Diseases
 Vascular Malformations

ClinicalTrials.gov processed this record on November 30, 2014

8.6 ANEXO F- Aprovação dos dados do estudo pelo *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*.

Dear Dr. Metzger:

I am pleased to inform you that your manuscript "Criteria for detecting significant chronic iliac venous obstructions with Duplex Ultrasound," Manuscript Number JVS-D-15-00556R1 has been accepted for publication in the *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. This Society for Vascular Surgery and American Venous Forum Journal will contain high quality clinical and basic scientific research, case reports, venous images, techniques, review articles, and practice management manuscripts related to all aspects of venous disease, lymphatic disease, and wound care with an emphasis on the practicing clinician.

If your manuscript contains color images, there will be a charge collected by the publisher. Copyright transfer forms are also collected by the publisher. They will contact you and send you a form to sign. Please return it promptly.

You will receive galley proofs from the publisher via e-mail in due course. They will be enclosed with your e-mail in PDF format. You will not receive paper proofs, so you must read the PDF proof and respond to the e-mail from the publisher to make your corrections. Please return proofs immediately and limit your changes to minor editorial or typesetting corrections. This is a quarterly Journal and the precise issue in which your manuscript will appear is not established; however, it likely will appear in the "Articles in Press" section of the Journal website, which will be launched in the coming months.

Thank you for submitting your work to our Journals. We look forward to your future contributions.

Sincerely yours,

Thomas L. Forbes, M.D.
Editor

8.7 ANEXO G- Aprovação do estudo duplo cego, randomizado e comparativo na linha de pesquisa temática pelo *clinical trials.gov*

A service of the U.S. National Institutes of Health

Now Available for Public Comment: Notice of Proposed Rulemaking (NPRM) for FDAAA 801 and NIH Draft Reporting Policy for NIH-Funded Trials

Trial record 1 of 3 for: **ILIAC VEIN COMPRESSION**

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Iliac Vein Stenting in Advanced Chronic Venous Insufficiency

This study has been completed.

Sponsor:
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Collaborator:
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Information provided by (Responsible Party):
Fabio H Rossi, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02149212

First received: May 25, 2014
Last updated: July 22, 2014
Last verified: July 2014
[History of Changes](#)

[Full Text View](#) [Tabular View](#) [No Study Results Posted](#) [Disclaimer](#) [How to Read a Study Record](#)

Purpose

About 90 % of vascular symptoms affecting the lower limbs consist of venous diseases. Its highest incidence occurs from the second decade of life, affecting significantly the economically active population. Chronic Venous Insufficiency treatment aims to relieve symptoms, treat and prevent complications, prevent recurrences and provide cosmetic satisfaction with minimal side effects. It's current treatment includes some classic postural measures (leg elevation), elastic stockings and bandages compression therapy and possible medication (phlebotonics). The results in the medium and long term are unfavorable, since a large number of patients do not get better or evolves with recurrence of symptoms. Nowadays many, no prospective, not randomized, international studies have shown favorable results with endovascular treatment of obstruction in the Iliac vein territory in patients with advanced Chronic Venous Insufficiency. The purpose of this prospective, double-blinded randomized study is to evaluate the results obtained with endovascular treatment, through the use of angioplasty and stenting in this group of patients when compared with clinical treatment.

Condition	Intervention	Phase
Iliac Vein Obstruction May-Thurner Syndrome Cockett Syndrome	Drug: Phlebotonic Device: Stent Procedure: Limb elastic compression support Procedure: Unna boot dressing	Phase 4

Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized
Endpoint Classification: Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double Blind (Subject, Outcomes Assessor)
Primary Purpose: Treatment

Official Title: Randomized Double-blind Trial Between Clinical and Endovascular Treatment in Patients With Advanced Chronic Venous Insufficiency and Iliac Venous Obstruction

Resource links provided by NLM:

[Genetics Home Reference](#) related topics: [capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome](#) [Parkes Weber syndrome](#)

[Genetic and Rare Diseases Information Center](#) resources: [May-Thurner Syndrome](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia:

Primary Outcome Measures:

- Change from baseline in pain on the Pain Visual Analogue Scale at 6 months [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: No]
- Venous ulcer cicatrization at 6 months [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: No]

Secondary Outcome Measures:

- Change from the baseline Venous Clinical Severity Score at 6 month [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: No]
- Change from baseline In SF-36 Quality of Life questionnaire at 6 months [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: No]
- Stent integrity at 6 months [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: Yes]
- Stent position at 6 months [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: Yes]
  - Pelvic X-ray
- Stent patency at 6 months [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: No]
  - Stent patency obtained with treated venous segment Duplex Scanning

Enrollment: 50
 Study Start Date: February 2013
 Study Completion Date: July 2014
 Primary Completion Date: July 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Clinical Treatment Phlebtonics: Amlinofone 75 mg BID Limb elastic compression support (Elastic stockings: Venosan / Elastic Bandages: Atamed) Unna boot dressing	Drug: Phlebtonic Amlinofone -- 75 mg BID Other Name: Amlinofone Procedure: Limb elastic compression support CEAP 3-5 > 20-30 mmHg compression stockings CEAP 6 > elastic bandages Other Names: • Venosan compression stockings • Atamed elastic bandages Procedure: Unna boot dressing CEAP 6 > Unna boot dressing
Active Comparator: Iliac vein stenting Wallstent	Drug: Phlebtonic Amlinofone -- 75 mg BID Other Name: Amlinofone Device: Stent Iliac Vein Stenting Other Name: Wallstent Procedure: Limb elastic compression support CEAP 3-5 > 20-30 mmHg compression stockings CEAP 6 > elastic bandages Other Names: • Venosan compression stockings • Atamed elastic bandages Procedure: Unna boot dressing CEAP 6 > Unna boot dressing

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 80 Years
 Genders Eligible for Study: Both
 Accepts Healthy Volunteers: Yes

Criteria

Inclusion Criteria:

- Advanced Chronic Venous Insufficiency (CEAP 3-6) submitted to clinical treatment for at least 1 year with no response.
- Subject must be > 18 and < 80 years of age
- Willing to participate in and able to understand, read and sign the informed consent document before the planned procedure
- On duplex ultrasound: patent common femoral vein, and patent deep femoral vein, and/or femoral vein of the study leg

Exclusion Criteria:

- Subject cannot or will not provide written informed consent

- Previous venous stent implantation involving the study leg or inferior vena cava
- Previous venovenous bypass surgery involving the study leg
- Known metal allergy precluding endovascular stent implantation
- Known reaction or sensitivity to iodinated contrast that cannot be managed with premedication
- Subjects who are pregnant (women of childbearing potential must have a negative pregnancy test within 7 days prior to enrollment)
- Acute deep venous thrombosis involving either leg
- Known history of chronic total occlusion of the common femoral vein of the study leg.
- Known history of thrombophilia (e.g., protein C or S deficiency, anti-thrombin III deficiency, presence of lupus anticoagulant, etc.)
- Venous compression caused by tumor encasement
- Venous outflow obstruction caused by tumor thrombus
- Life expectancy of less than 6 months
- Lower Extremity Arterial Insufficiency
- Elevated baseline blood creatinine (value greater than the upper limit of the normal range)
- Any concurrent disease or condition that, in the opinion of the investigator, would make the subject unsuitable for participation in the study; examples include but are not limited to the inability to lie supine for the index procedure (e.g., severe congestive heart failure), thrombocytopenia or other hematological disorders associated with an unacceptable risk of bleeding, implanted orthopedic hardware that precludes proper imaging, etc.

► Contacts and Locations

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the Contacts provided below. For general information, see [Learn About Clinical Studies](#).

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02149212

Locations

Brazil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
São Paulo, São Paulo, Brazil, 04012-909

Sponsors and Collaborators

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Investigators

Principal Investigator: Fabio H Rossi, PhD Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

► More Information

Publications:

Alhalbouni S, Hingorani A, Shiferson A, Gopal K, Jung D, Novak D, Marks N, Ascher E. Iliac-femoral venous stenting for lower extremity venous stasis symptoms. *Ann Vasc Surg*. 2012 Feb;26(2):185-9. doi: 10.1016/j.avsg.2011.05.033. Epub 2011 Oct 22.

Köbel T, Lindh M, Akesson M, Wassellus J, Gottsäter A, Ivancev K. Chronic iliac vein occlusion: midterm results of endovascular recanalization. *J Endovasc Ther*. 2009 Aug;16(4):483-91. doi: 10.1583/09-2719.1.

Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg*. 2013 Apr;57(4):1163-9. doi: 10.1016/j.jvs.2012.11.084. Epub 2013 Feb 20. Review.

Responsible Party: Fabio H Rossi, PhD, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02149212](#) [History of Changes](#)
Other Study ID Numbers: IDPC_2 2014
Study First Received: May 25, 2014
Last Updated: July 22, 2014
Health Authority: Brazil: Ministry of Health

Keywords provided by Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia:

Iliac
Vein
Stent

Additional relevant MeSH terms:

Venous Insufficiency

Disease

8.8 ANEXO H - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TÍTULO DO ESTUDO:

Ultrassonografia vascular comparada à intravascular no diagnóstico das obstruções venosas ilíacas em portadores de insuficiência venosa crônica

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

INVESTIGADORES: Patrick Bastos Metzger

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 a inchaço e dor nas pernas, assim como o aparecimento de feridas de difícil cicatrização. Nesse estudo, avaliaremos métodos de diagnóstico para obstrução venosa, que pode contribuir para avaliarmos existência ou o agravamento de sua doença, com intuito de, na sequência, caso exame seja positivo, propor formas de tratamento.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você aceite participar deste estudo você terá que realizar: a uma ultrassonografia, tomografia computadorizada das pernas e uma flebografia com injeção de contraste iodado por uma veia que será puncionada na região da virilha e, durante este procedimento irá realizar uma ultrasson por dentro da veia comprometida. Após a realização destes exames , será a acompanhado no ambulatório da cirurgia vascular.

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 iodado, pacientes que não sabem serem portadores de alergia a iodo, podem sofrer sinais referentes à reação alérgica, que podem ser: náusea, vômitos, urticaria, edema nas pálpebras, edema facial, tosse e pigarro, rouquidão, edema de laringe, broncoespasmo, dispneia. Além disso, pode haver

perda aguda da função dos rins, reversível ou não, mesmo em pacientes com função renal normal previa ao exame.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Com realização dos exames diagnósticos invasivos e não invasivos haverá a oportunidade de diagnosticar a presença de obstrução venosa e, assim, guiar a conduta médica para intervenções futuras, com o objetivo de tentar melhorar a dor e inchaço nas pernas, assim como o fechamento de feridas relacionadas à insuficiência venosa crônica mais rapidamente, e menor chance de aparecimento de novas feridas no futuro.

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 Dr. Patrick Bastos Metzger no telefone 5085-6140.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. Patrick Bastos Metzger, tel 5085-6140 , 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

8.9 ANEXO I – Escala visual analógica (EVA) de dor

8.10 ANEXO J - Questionário estruturado de avaliação clínica e coleta dos dados ultrassonográficos.

ESTUDO:

Ultrassonografia vascular comparada à intravascular no diagnóstico das obstruções venosas ilíacas em portadores de insuficiência venosa crônica

Investigador Principal: Dr. Patrick Bastos Metzger

REGISTRO DANTE: _____ PROTOCOLO _____

TEL : _____
_____

NOME DO PACIENTE:

Date de nascimento:

IDADE:

ETINIA: B / P / N / A

SEXO:

MASC

/

FEM

DATA DO EXAME:

HISTÓRIA CLÍNICA:

ANTECEDENTES PESSOAIS :

NÚMEROS FILHOS: _____;

IMC: _____ PESO: _____ Kg ALTURA: _____ cm

CIRC. ABDOMINAL: _____ cm

ACO: SIM / NÃO

QUAL?

REPOSIÇÃO HORM: SIM / NÃO

QUAL?

HISTÓRIA DE TVP: SIM / NÃO

DIAGNÓSTICO DE TVP : SIM / NÃO

HAS: SIM / NÃO

DM: SIM / NÃO

TAB: SIM / NÃO

EX- TAB: SIM / NÃO

DISLIP: SIM / NÃO

CIRURGIAS PRÉVIAS: SIM / NÃO

QUAL?

MEDICAÇÕES EM USO:

MEMBRO INFERIOR / CEAP:

DIREITO:

ESQUERDO:

MEMBROS INFERIORES EXAMINADOS

USG- DOPPLER:

SISTEMA VENOSO SUPERFICIAL:

Refluxo patológico (tempo de duração de refluxo > 0,5s e pico de velocidade > 30 cm/s)

REFLUXO SAFENA MAGNA DIREITA SIM / NÃO

Acima do joelho SIM / NÃO

Abaixo do joelho SIM / NÃO

SIST. PERF INCOMP. SIM / NÃO

REFLUXO SAFENA MAGNA ESQUERDA SIM / NÃO

Acima do joelho SIM / NÃO

Abaixo do joelho SIM / NÃO

SIST. PERF INCOMP. SIM / NÃO

REFLUXO SAFENA PARVA DIREITA SIM / NÃO
REFLUXO SAFENA PARVA ESQUERDA SIM / NÃO

SISTEMA VENOSO PROFUNDO:

Refluxo patológico (tempo de duração de refluxo > 1 s e pico de velocidade > 30 cm/s)

REFLUXO PATOLÓGICO FEMORAL COMUM D SIM / NÃO

REFLUXO POPLÍTEA D SIM / NÃO

PRESENÇA DE TVP D SIM / NÃO

REFLUXO FEMORAL COMUM E SIM / NÃO

REFLUXO POPLÍTEA E SIM / NÃO

PRESENÇA DE TVP E SIM / NÃO

SINAIS DIRETOS DE ESTENOSE CAVO ILÍACO:

MEMBRO DIREITO

LOCAL DA ESTENOSE: AUSENTE / V. ILÍACA COMUM / VEIA ILÍACA EXT.

MENOR DIÂMETRO NO CRUZAMENTO. INSP / EXP: _____ mm

MAIOR DIÂMETRO DO VASO DISTAL. INSP/ EXP: _____ mm (**bifurcação das ilíacas**)

MAIOR DIÂMETRO PROXIMAL . INSP/ EXP : _____ mm (**bifurcação cavo- ilíaca**)

OCLUSÃO: SIM / NÃO

VELOCIDADE NO PONTO DO CRUZAMENTO. INSP/ EXP: _____ cm/s

VELOCIDADE NO VASO PÓS ESTENOSE. INSP/ EXP : _____ cm/s

VELOCIDADE NO VASO PRÉ ESTENOSE. INSP/ EXP : _____ cm/s

MEMBRO ESQUERDO

LOCAL DA ESTENOSE: AUSENTE / V. ILÍACA COMUM / VEIA ILÍACA EXT.

MENOR DIÂMETRO NO CRUZAMENTO. INSP / EXP: _____ mm

MAIOR DIÂMETRO DO VASO DISTAL. INSP/ EXP: _____ mm (**bifurcação das ilíacas**)

MAIOR DIÂMETRO PROXIMAL . INSP/ EXP : _____ mm (**bifurcação cavo- ilíaca**)

OCLUSÃO: SIM / NÃO

VELOCIDADE NO PONTO DO CRUZAMENTO. INSP/ EXP: _____ cm/s

VELOCIDADE NO VASO PÓS ESTENOSE. INSP/ EXP : _____ cm/s

VELOCIDADE NO VASO PRÉ ESTENOSE. INSP/ EXP : _____ cm/s

SINAIS INDIRETOS DE ESTENOSE CAVO-ILÍACO:

VELOCIDADE EM VEIA FEMORAL COMUM DIREITA: _____ cm/s

VOLUME DE FLUXO EM VEIA FEMORAL COMUM A DIREITA: _____ ml/min

ÁREA FEMORAL DIREITA ESTIMADA PARA VOLUME DE FLUXO: _____ mm²

FLUXO FÁSICO COM OS MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS A DIREITA: SIM / NÃO

VELOCIDADE EM VEIA FEMORAL COMUM ESQUERDA: _____ ml/min

VOLUME DE FLUXO EM VEIA FEMORAL COMUM A ESQUERDA: _____ ml/min

ÁREA FEMORAL DIREITA ESTIMADA PARA VOLUME DE FLUXO: _____ mm²

FLUXO FÁSICO COM OS MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS A ESQUERDA: SIM / NÃO

ÍNDICE DE VELOCIDADE FEMORAL A ESQUERDA : _____

Índice Pico de vel E/ Pico de vel D

Patológico quando índice < 0,9

ÍNDICE DE FLUXO FEMORAL A ESQUERDA: _____

Patológico quando o volume de fluxo na direita > 40% em relação ao da esquerda. (índice < 0,6)

SEGUIMENTO DE IMÊS/ 6 MESES/ 12 MESES

MID → Menor Área transversal do stent: _____ mm^2

MIE → Menor Área transversal do stent: _____ mm^2

EXAME REALIZADO EM CONDIÇÕES ADEQUADAS DE PREPARO E COM BOA VISIBILIZAÇÃO DAS ESTRUTURAS :

SIM / NÃO

8.11 ANEXO L - Cálculo das medidas do Ultrassom Intravascular.

Cálculo das Medidas do Ultrassom Intravascular

Desenho do esquema de avaliação da compressão venosa e fórmulas para o cálculo do percentual de redução da área e do diâmetro.

Desenho:

Legenda:

- a – Ponto de menor diâmetro na veia ilíaca comum esquerda;
- b – Ponto de maior diâmetro na veia ilíaca comum esquerda, acima da confluência das veias ilíaca interna e externa;
- c – Ponto de menor diâmetro na veia ilíaca comum direita;
- d – Ponto maior diâmetro na veia ilíaca comum direita, acima da confluência das veias ilíaca interna e externa;
- e – Ponto de menor diâmetro na veia cava inferior;
- f – Ponto maior diâmetro na veia cava inferior, imediatamente abaixo da confluência das veias renais;

g – Extensão da compressão na veia ilíaca comum esquerda;

h – Extensão da compressão na veia ilíaca comum direita;

i – Extensão da compressão na veia cava inferior

Obs.: Nos pontos de referência de “a” a “f” será calculado o DIÂMETRO e a ÁREA da veia.

5.2.2 – Fórmulas:

O cálculo do percentual de redução do “DIÂMETRO” e da “ÁREA” das veias nos pontos de maior compressão será realizado conforme fórmulas abaixo:

1) Veia ilíaca comum esquerda:

$b - a/b \times 100 = \% \text{ redução}$ (cálculo realizado para diâmetro e área, separadamente);

2) Veia ilíaca comum direita:

$d - c/d \times 100 = \% \text{ redução}$ (cálculo realizado para diâmetro e área, separadamente);

3) Veia cava inferior:

$f - e/f \times 100 = \% \text{ redução}$ (cálculo realizado para diâmetro e área, separadamente).

9 REFERÊNCIAS

---

9 REFERÊNCIAS

1. Meissner MH, Eklof B, Smith PC, Dalsing MC, DePalma RG, Gloviczki P, et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg.* 2007 Dec;46(6):S68–S83.
2. Hurst DR, Forauer AR, Bloom JR, Greenfield LJ, Wakefield TW, Williams DM. Diagnosis and endovascular treatment of ilio caval compression syndrome. *J Vasc Surg.* 2014 Dec 5;34(1):106–13.
3. Raju S, Darcey R, Neglén P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg.* 2010 Feb 1;51(2):401–8.
4. Shebel ND, Whalen CC. Diagnosis and management of iliac vein compression syndrome. *J Vasc Nursing.* 2005 Mar;23(1):10–7.
5. Carr SC. Diagnosis and management of venous ulcers. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2008 Mar;20(1):82–5.
6. Van Hecke A, Grypdonck M, Defloor T. Guidelines for the management of venous leg ulcers: a gap analysis. *J Eval Clin Pract.* 2008 Oct;14(5):812–22.
7. Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg.* 2013 Apr;57(4):1163–9.
8. Marston W, Fish D, Unger J, Keagy B. Incidence of and risk factors for ilio caval venous obstruction in patients with active or healed venous leg ulcers. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5):1303–8.
9. Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, Eskandari M, Yao J, Matsumura J. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *J Vasc Surg.* 2004 May;39(5):937–43.
10. Raju S, Neglén P. Chronic Venous Insufficiency and Varicose Veins. *N Engl J Med.* 2009 May 28;360(22):2319–27.
11. O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery ® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2014 Aug;60(2 Suppl):3S–59S.

12. Sinha S, Sreedharan S. Management of venous leg ulcers in general practice - a practical guideline. *Aust Fam Physician*. 2014 Sep;43(9):594–8.
13. Kolluri R. Management of venous ulcers. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014 Jun;17(2):132–8.
14. Nicolaides AN, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Society of Vascular Surgery, The International Angiology Scientific Activity Congress Organization, International Union of Angiology, Union Internationale de Phlebologie at the Abbaye des Vaux de Cernay. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation*. 2000. p. E126–63.
15. Bechtel GA, Burr MO, Bendick PJ. Venous claudication secondary to extrinsic iliac vein compression managed by endoluminal stenting: diagnosis and follow-up using duplex ultrasound. *J Vasc Technol*. 2001;25(3):125–8.
16. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg*. 1995 Apr;21(4):635–45.
17. 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 Dec;40(6):1248-52.
18. Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986 Jun;15(2):210–7.
19. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. *Ann Surg*. 2004 Jan;239(1):118–26.
20. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 3;355(5):488–98.
21. Rossi FH, Volpato MG, Metzger PB, Beteli CB, Almeida BL, Rossi C, et al. Relationships between severity of signs and symptoms and quality of life in patients with chronic venous disease. *J Vasc Bras*. 2015 Mar 27;14(1):22–8.

22. Zhiruev MS, Kozlov KL, El'sinovskii VI, Liashko VV. Complex management of lower extremity venous ulcers in elderly patients. *Adv Gerontol.* 2009;22(3):483–7.
23. Mickley V, Schwagierek R, Rilinger N, Görich J, Sunder-Plassmann L. Left iliac venous thrombosis caused by venous spur: treatment with thrombectomy and stent implantation. *J Vasc Surg.* 1998 Sep;28(3):492–7.
24. Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, Julian J, Magnuson E, Jaff MR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):523–30.
25. Akesson H, Brudin L, Dahlström JA, Eklof B, Ohlin P, Plate G. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg.* 1990 Feb;4(1):43–8.
26. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of Chronic Venous Disease of the Lower Extremities: The “CEAP” Classification. *Mayo Clin Proc.* 2014 Dec 5;71(4):338–45.
27. Labropoulos N, Borge M, Pierce K, Pappas PJ. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. *J Vasc Surg.* 2007 Jul;46(1):101–7.
28. Malgor RD, Labropoulos N. Diagnosis of venous disease with duplex ultrasound. *Phlebology.* 2013 Mar;28 Suppl 1:158–61.
29. Matić PA, Vlajinac HD, Marinković JM, Maksimović MŽ, Radak DJ. Chronic venous disease: Correlation between ultrasound findings and the clinical, etiologic, anatomic and pathophysiologic classification. *Phlebology.* 2014 Sep;29(8):522–7.
30. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, Kee ST, Razavi MK, Sze DY, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2000 Jul;11(7):823–36.
31. Forauer AR, Gemmete JJ, Dasika NL, Cho KJ, Williams DM. Intravascular Ultrasound in the Diagnosis and Treatment of Iliac Vein Compression (May-Thurner) Syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2002 May;13(5):523–7.
32. Neglén P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *J Vasc Surg.* 2002 Apr;35(4):694–700.

33. Alhalbouni S, Hingorani A, Shiferson A, Gopal K, Jung D, Novak D, et al. Iliac-femoral venous stenting for lower extremity venous stasis symptoms. *Ann Vasc Surg*. 2012 Feb;26(2):185–9.
34. Raju S, Neglén P. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: A permissive role in pathogenicity. *J Vasc Surg*. 2006 Jul;44(1):136–44.
35. Raju S. Endovenous treatment of patients with iliac-caval venous obstruction. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008 Feb;49(1):27–33.
36. Neglén P, Raju S. Balloon Dilation and Stenting of Chronic Iliac Vein Obstruction: Technical Aspects and Early Clinical Outcome. *J Endovasc Ther*. 2000 Apr 1;7(2):79–91.
37. Neglén P. Endovascular Surgery in the Treatment of Chronic Primary and Post-thrombotic Iliac Vein Obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000 Dec;20(6):560–71.
38. Virchow R. Über die erweiterung kleiner gefasse. *Arch Path Anat* 1851;3:427.
39. MCMurrich JP. The occurrence of congenital adhesions in the common iliac vein, and their relation to thrombosis of the femoral and iliac veins. *Am J Med Sci*. 1908;135:342-6.
40. Ehrich WE, Krumbhaar EB. A frequent obstructive anomaly of the mouth of the left common iliac vein. *Am Heart J*. 1943;26:737-50.
41. Di Dio LJF. Estudo anatômico de particularidades normais e patológicas da superfície interna da veia ilíaca comum esquerda: adesões, septos e válvulas. São Paulo, 1949 [Tese] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
42. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology*. 1957 Oct;8(5):419–27.
43. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg*. 1965 Oct;52(10):816–21.
44. Lederer A, Steiner H, Rabl H, Deu E, Wildling R. Venous compression syndrome of the lower extremity: comparison of phlebography and color coded duplex sonography. *Vasa Suppl*. 1990;30:120–3.
45. Michel C, Laffy PY, Leblanc G, Bonnet D. Treatment of Cockett syndrome by percutaneous insertion of a vascular endoprosthesis (Gianturco). *J Radiol*. 1994 May;75(5):327–30.

46. Bach AM, Hann LE. When the common femoral vein is revealed as flattened on spectral Doppler sonography: is it a reliable sign for diagnosis of proximal venous obstruction? *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Mar;168(3):733–6.
47. Amorim JE. Compressão da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita: avaliação clínica, flebográfica e pelo mapeamento dúplex. São Paulo, 1996. 102 pag. [Tese] - UNIFESP - Escola Paulista de Medicina].
48. Oguzkurt L, Ozkan U, Tercan F, Koç Z. Ultrasonographic diagnosis of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *Diagn Interv Radiol*. 2007 Sep;13(3):152–5.
49. 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 Jul;26(7):885–91.
50. Jones TM, Cassada DC, Heidele RE, Grandas OG, Stevens SL, Freeman MB, et al. Maximal venous outflow velocity: an index for iliac vein obstruction. *Ann Vasc Surg*. 2012 Nov;26(8):1106–13.
51. Lattimer CR, Azzam M, Kalodiki E, Xu X, Geroulakos G. Hemodynamic changes in the femoral vein with increasing outflow resistance. *J Vasc Surg*. 2014 Jan 1;2(1):26–33.
52. Huskisson EC, Jones J, Scott PJ. Application of visual-analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatol Rehabil*. 1976 Aug;15(3):185–7.
53. Altman DG. Statistics in medical journals: Developments in the 1980s. *Statist Med*. 1991;10(12):1897–913.
54. Gibbons JD, Chakraborti S. Linear rank tests for the location problem - Google Scholar. *Nonparametric statistical inference*. 2003.
55. Stramari LM, Kurtz M, Silva LCCD. Prevalência e fatores associados ao tabagismo em estudantes de medicina de uma universidade em Passo Fundo (RS). *J Bras Pneumol*. 2009;35(5):442–8.
56. Korda RJ, Liu B, Clements MS, Bauman AE, Jorm LR, Bambrick HJ, et al. Prospective cohort study of body mass index and the risk of hospitalisation: findings from 246 361 participants in the 45 and up study. *Int J Obes*. 2012 Sep 18;37(6):790–9.
57. Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88(Suppl1):2-19.

58. Authors/Task Force Members, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul 21;34(28):2159–219.
59. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007 Mar 23;28(7):850–6.
60. Fronek A, Criqui MH, Denenberg J, Langer RD. Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. *J Vasc Surg*. 2001 May;33(5):1050–6.
61. Murphy E, Nguyen D, Varney E, Stears C, Raju S. Increasing the diagnostic sensitivity of noninvasive imaging techniques before and after iliac vein stenting. *J Vasc Surg*. 2015 Jan 1;3(1):128.
62. 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 Mar;35(3):527–31.
63. Pannucci CJ, Henke PK, Cederna PS, Strachn SM, Brown SL, Moote MJ, et al. The effect of increased hip flexion using stirrups on lower-extremity venous flow: a prospective observational study. *Am J Surg*. 2011 Oct;202(4):427–32.
64. Willenberg T, Clemens R, Haegeli LM, Amann-Vesti B, Baumgartner I, Husmann M. The influence of abdominal pressure on lower extremity venous pressure and hemodynamics: a human in-vivo model simulating the effect of abdominal obesity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Jun;41(6):849–55.
65. Vlidal EA, Timi JRR. Síndrome de compressão de veia ilíaca comum esquerda. In: Julio Lewis Nectoux Filho. *Ultrasonografia vascular*, Rio de Janeiro, Revinter 2000, 219-23.
66. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Ashraf Mansour M, et al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg*. 2003 Oct;38(4):793–8.
67. O'Neill S, Geroulakos G, Wallace WD, Blair PH, McKinley A. Do Doppler waveforms at the common femoral artery accurately predict iliac stenosis? *Ir J Med Sci*. 2011 Mar;180(1):247–9.

68. Raju S, Oglesbee M, Neglén P. Iliac vein stenting in postmenopausal leg swelling. *J Vasc Surg.* 2014 Aug 8;53(1):123–30.
69. Neville RF, Hobson RW, Jamil Z, Breitbart GB, Anderson RJ, Bartorelli AL, et al. Intravascular ultrasonography: validation studies and preliminary intraoperative observations. *J Vasc Surg.* 1991 Feb;13(2):274–82– discussion 282–3.
70. Forauer AR, Gemmete JJ, Dasika NL, Cho KJ, Williams DM. Intravascular ultrasound in the diagnosis and treatment of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2002 May;13(5):523–7.
71. Canales JF, Krajcer Z. Intravascular ultrasound guidance in treating May-Thurner syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(4):496–7.
72. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159–74.
73. Maffei FHA. Insuficiência venosa crônica: diagnóstico e tratamento clínico. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB. *Doenças vasculares periféricas.* Rio de Janeiro: Medsi; 1995. p 1003-11.
74. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med.* 1988 Mar;4(2):96–101.
75. Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, Mohr DN, Lohse CM, Petterson TM, et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg.* 2001 May;33(5):1022–7.
76. Silva MC. Chronic venous insufficiency of the lower limbs and its socio-economic significance. *Int Angiol.* 1991 Jul;10(3):152–7.
77. Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2001 Feb;12(2):179–85.
78. Rigas A, Vomvoyannis A, Tsardakas E. Iliac compression syndrome. Report of ten cases. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1970 Sep;11(5):389–92.
79. Patel NH, Stookey KR, Ketcham DB, Cragg AH. Endovascular management of acute extensive iliofemoral deep venous thrombosis caused by May-Thurner syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2000 Nov;11(10):1297–302.

80. Weingarten MS. State-of-the-art treatment of chronic venous disease. *Clin Infect Dis*. 2001 Mar 15;32(6):949–54.
81. Jaszczak P, Mathiesen FR. The iliac compression syndrome. *Acta Chir Scand*. 1978 Jan 1;144(3):133–6.
82. Johnsson KA, Gothman B, Nordstrom S. The iliac compression syndrome. *Acta Radiol*. 1974 Sep;15(5):539–45.
83. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg*. 1965 Oct;52(10):816–21.
84. Verma H, Hiremath N, George RK, Tripathi RK. Endovascular management of venous ulcer in a patient with occluded duplicated inferior vena cava and review of inferior vena cava development. *Vasc Endovasc Surg*. 2014 Feb;48(2):162–5.
85. Peters M, Syed RK, Katz M, Moscona J, Press C, Nijjar V, et al. May-Thurner syndrome: a not so uncommon cause of a common condition. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012 Jul;25(3):231–3.
86. Baron HC, Shams J, Wayne M. Iliac vein compression syndrome: a new method of treatment. *Am Surg*. 2000 Jul 1;66(7):653–5.
87. Heijmen RH, Bollen TL, Duyndam DA, Overtom TT, Van Den Berg JC, Moll FL. Endovascular venous stenting in May-Thurner syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2001 Feb;42(1):83–7.
88. Chudek J, Kocelak P, Ziaja D, Owczarek A, Ziaja K. The influence of Body Mass Index on chronic venous disorders therapy. *Int Angiol*. 2013 Oct;32(5):471–8.
89. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovasc Surg*. 2002 Jul;36(4):271–6.
90. Azzam M, Kaletova M, Herman J. Age, body mass index and severity of primary chronic venous disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011 Dec;155(4):367–71.
91. Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007 Nov;46(5):979–90.
92. Neglén P, Thrasher TL, Raju S. Venous outflow obstruction: an underestimated contributor to chronic venous disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2003 Nov;38(5):879–85.

93. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg*. 1995 Feb;21(2):307–12– discussion 313.
94. Stamatakis JD, Kakkar VV, Lawrence D, Bentley PG. The origin of thrombi in the deep veins of the lower limb: a venographic study. *Br J Surg*. 1978 Jul;65(7):449–51.
95. Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES, Renney JT. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Br J Radiol*. 1971 Sep;44(525):653–63.
96. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, Owen RS, Carpenter JT, Cope C. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg*. 1993 Nov;18(5):734–41.
97. Spritzer CE, Arata MA, Freed KS. Isolated pelvic deep venous thrombosis: relative frequency as detected with MR imaging. *Radiology*. 2001 May;219(2):521–5.
98. Rossi FH, Gama C, Fonseca I, Barros K, Rodrigues TO, Pinto I, et al. Computed Tomography Venography diagnosis of ilio caval venous obstruction in advanced chronic venous insufficiency. *J Vasc Bras*. 2014 Dec 30;4:306–11.
99. Hartung O, Otero A, Boufi M, Decaridi G, Barthelemy P, Juhan C, et al. Mid-term results of endovascular treatment for symptomatic chronic nonmalignant ilio caval venous occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2014 Dec 14;42(6):1138–43.
100. Hansen PM, Olesen JB, Pihl MJ, Lange T, Heerwagen S, Pedersen MM, et al. Volume flow in arteriovenous fistulas using vector velocity ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2014 Nov;40(11):2707–14.
101. Bavare CS, Bismuth J, El-Sayed HF, Huynh TT, Peden EK, Davies MG, et al. Volume Flow Measurements in Arteriovenous Dialysis Access in Patients with and without Steal Syndrome. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:328–601.
102. Van Canneyt K, Swillens A, Lovstakken L, Antiga L, Verdonck P, Segers P. The accuracy of ultrasound volume flow measurements in the complex flow setting of a forearm vascular access. *J Vasc Access*. 2013 Oct 1;14(3):281–90.

103. Koelemay MJ, Hartog den D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg*. 1996 Mar;83(3):404–9.
104. Coffi SB, Ubbink DT, Legemate DA. Noninvasive techniques to detect subcritical iliac artery stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Mar;29(3):305–7.
105. Sensier Y, Hartshorne T, Thrush A, Handford H, Nydahl S, London NJ. The effect of adjacent segment disease on the accuracy of colour duplex scanning for the diagnosis of lower limb arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Aug;12(2):238–42.
106. Cunha Júnior JR, Neves DQ, Fontes FA, Solano GP. Tratamento endovascular da síndrome de compressão da veia ilíaca (May-Thurner)—relato de caso. *J Vasc Bras*. 2011;10(1):72–6.