

**LEONARDO DA CRUZ RENÓ**

**Prevalência de insuficiência venosa crônica e trombose venosa profunda  
em pacientes cirróticos**

Tese apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de  
São Paulo, para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em  
Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Wellington  
Andraus

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo  
2023**

**LEONARDO DA CRUZ RENÓ**

**Prevalência de insuficiência venosa crônica e trombose venosa profunda  
em pacientes cirróticos**

Tese apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de  
São Paulo, para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em  
Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Wellington  
Andraus

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo  
2023**

Autorizo a reprodução total ou parcial do presente trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Renó, Leonardo da Cruz  
Prevalência de insuficiência venosa crônica e  
trombose venosa profunda em pacientes cirróticos /  
Leonardo da Cruz Renó. -- São Paulo, 2023.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Wellington Andraus.

Descritores: 1.Cirrose 2.Trombose venosa  
profunda 3.Insuficiência venosa crônica

USP/FM/DBD-162/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **Dedicatória**

Dedico esta tese à minha querida avó Ângela Reichert da Cruz (*in memoriam*), aos meus pais, Roberto Teixeira Renó e Rosângela Rodrigues da Cruz Renó e para a minha querida esposa Angélica Araujo Cortines Laxe Renó e aos meus filhos Yasmin Braga Renó, João Pedro Cortines Laxe Renó e Joaquim Cortines Laxe Renó.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de realizar este trabalho.

Agradeço também ao Prof. Dr Wellington Andraus pela orientação neste trabalho, ao Prof. Dr Francisco Tustumi e aos professores Marcello Romiti, Francisco Brochado Neto e Nelson De Luccia por me iniciarem na realização de trabalhos científicos. Agradeço aos professores e alunos do CEA ( Centro de Estatística Aplicada) no IME ( Instituto de Matemática e estatística ) da Universidade de São Paulo, especialmente à Prof. Dra Carmem Diva Saldiva de André e ao Prof. Dr Pedro Gallo.

Agradeço a todos os profissionais do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP, em especial à Doroteia, Karina, Vilma, Álvaro e Antonio Turri.

Agradeço aos pacientes e seus familiares pela compreensão e tempo despendido para a realização dos questionários e exames.

A todos os médicos residentes e a todas as pessoas da equipe multidisciplinar do Ambulatório de Gastroenterologia, que muito me ajudaram na coleta de dados e respondendo minhas dúvidas.

## Epígrafe

*“Ao cuidar de si mesmo, você cuida dos outros.  
Ao cuidar dos outros, você cuida de si mesmo”*

*Buda*

## Normalização

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*.



## Lista de abreviação

BT - Bilirrubina Total

CEAP – Clinical Etiological, Anatomic Physiopathological

CEP – Comissão de Ética em Pesquisa

CTP – Child – Turcotte – Pugh CVD – Chronic Venous Disease

DVC – Doença Venosa Crônica DVT – Deep Venous Thrombosis.

EDV – Ecocolor Doppler Venoso (Duplex Scan Venoso)

ECOTT – Ecografia Cardíaca Trans Torácica

EUA – Estados Unidos da América

HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular

HCC – Carcinoma hepatocelular

HC-FMUSP – Hospital das Clínicas de Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

INR- International Normalized Ratio

IRA- Insuficiência Renal Aguda

IRC – Insuficiência Renal crônica

IVC – Insuficiência Venosa Crônica

IMC – Índice de Massa Corpórea (peso/altura<sup>2</sup>)

MELD – Model of End-Stage Liver Disease

MMHG- Milímetros de Mercúrio (medida de pressão)

MMII – Membros inferiores

NAFLD – Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH – Nonalcoholic Steatohepatitis

OMS- Organização Mundial de Saúde

PIA – Pressão Intra-Abdominal

Ptn C- Proteína C Ptn S- Proteína S

SVP – Sistema venoso profundo

SP – São Paulo

TAP – Tempo de Atividade da Protrombina

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TEP – Tromboembolismo pulmonar

TEV – Tromboembolismo venoso (TVP mais TEP)

TFPI – Tecidual Factor Pathway Inhibitor (inibidor da via do fator tecidual)

TAFI – Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

TTPA – Tempo de tromboplasmina parcial ativada

TVP – Trombose venosa profunda

Tx - Transplante

VCSS - Venous Clinical Severity Score

VHB/HBC – Vírus da hepatite B

VHC/HCV – Vírus da hepatite C

VWF- Von Willebrand Factor

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Cascata de coagulação (adaptado de Arthur, C., & Guyton, M. D. (1996). Fisiologia humana. Rio de Janeiro: Guanabara) .....	9
<b>Figura 2:</b> Esquema simplificado das reações que levam à geração e inibição da trombina. Adaptado de Tripodi . <sup>40</sup> .....	10
<b>Figura 3:</b> Esquema ilustrativo demonstrando fatores que levam a maior coagulabilidade ou maior tendência hemorrágica no cirrótico. Adaptado de Ballestri . em Adv Ther (2020) 37:1910–1932 <sup>47</sup> .....	13
<b>Figura 4:</b> Ilustração da Tríade de Virchow .....	15
<b>Figura 5:</b> Esquema ilustrativo demonstrando os fatores envolvidos no desenvolvimento de insuficiência venosa crônica ( adaptado de Castro-Ferreira, R., Cardoso, R., Leite-Moreira, A., & Mansilha, A. (2018). The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. Annals of vascular surgery, 46, 380-393. <sup>66</sup> .....	19
<b>Figura 6:</b> Com permissão de JRK medicals Phlebology & Vascular Specialists Rochester, MN.....	21
<b>Figura 7:</b> Classificação clínica CEAP .....	23
<b>Figura 8:</b> Classificação etiológica CEAP .....	23
<b>Figura 9:</b> Classificação anatômica CEAP .....	24
<b>Figura 10:</b> Classificação fisiopatológica CEAP .....	25
<b>Figura 11:</b> Ilustração de membro inferior com telangiectasias .....	26
<b>Figura 12:</b> Ilustração de membro inferior com varizes .....	26
<b>Figura 13:</b> Ilustração de membro inferior com edema.....	27
<b>Figura 14:</b> Ilustração de membro inferior com pigmentação .....	28
<b>Figura 15:</b> Ilustração de membro inferior com atrofia branca e lipodermatoesclerose ..	29

---

<b>Figura 16:</b> Ilustração de membro inferior com úlcera cicatrizada.....	30
<b>Figura 17:</b> Ilustração de membro inferior com úlcera ativa.....	31
<b>Figura 18:</b> Esquema ilustrativo do exame de Ecocolor Doppler venoso (EDV).....	39
<b>Figura 19:</b> Esquema ilustrativo do programa on line de laudos Cartografia Vascular® .....	40
<b>Figura 20:</b> Esquema ilustrativo do programa de coleta de dados Red Cap®.....	41
<b>Figura 21:</b> Foto do aparelho de ultrassonografia com Doppler usado no estudo Medison R3®.....	42
<b>Figura 22:</b> Esquema ilustrativo de hipótese, onde a doença hepática levaria a sarcopenia e então a redução de BMP, estase venosa e elevação nas taxas de DVC e TVP.....	73
<b>Figura 23:</b> Esquema ilustrativo onde a hipoalbuminemia secundária à cirrose levaria ao edema e então piora na DVC. ....	74
<b>Figura 24:</b> Esquema ilustrativo onde a ascite leva a um aumento de pressão intra- abdominal, piora no retorno venoso com estase venosa em membros inferiores, piora nas taxas de DVC e TVP.....	75
<b>Figura 25:</b> Esquema ilustrativo onde a presença de Shunt extracardíaco ao ecocardiograma transtorácico e a classificação de Baveno maior que 3 representam gravidade da hipertensão portal, com aumento de volume circulante efetivo, estase venosa e vasodilatação com piora nas taxas de DVC.....	76

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Gráfico da distribuição de indivíduos em cada categoria de Child Pugh – escala de gravidade de cirrose hepática. **A:** Presença de TVP; **B:** Presença de trombofilia; **C:** Prevalência de Child-Pug por categoria; **D:** Classificação CEAP; **E:** Grau de ascite; **F:** Presença de diabetes mellitus; **G:** Prevalência grau de encefalopatia; **H:** Presença de hepatocarcinoma; **I:** Presença de hérnia inguinal; **J:** Prevalência de tempo de ortostatismo; **K:** Categoria de INR; **L:** Utilização de anticoagulante; **M:** Etiologia da cirrose..... 51
- Gráfico 2:** Gráfico da distribuição de TVP em cada categoria de Etiologia da cirrose 55
- Gráfico 3:** Matriz de correlação entre as escalas de insuficiência venosa crônica - CEAP, VCSS e Villalta ..... 58
- Gráfico 4:** **A.** Box plot de Idade (anos) por categoria de TVP. **B.** Box plot de IMC - Índice de massa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) por categoria de TVP. **C.** Box plot de MELD Score - escala de cirrose usada para Filas de Transplante Hepático por categoria de TVP. **D.** Gráfico da distribuição de CEAP - classificação clínica da doença venosa categorizada em cada categoria de Ascite. **E.** Box plot de VCSS – escala de gravidade clínica venosa por categoria de Ascite **F.** Box plot de VCSS – escala de gravidade clínica venosa por categoria de Ortostatismo ..... 60
- Gráfico 5:** **A.** Gráfico da distribuição de TVP em cada categoria de Trombofilias. **B.** Gráfico da distribuição de TVP em cada categoria de Child Pugh - escala de gravidade de cirrose hepática. **C.** Gráfico da distribuição de TVP em cada categoria de "Razão Normalizada Internacional" (INR) do exame de coagulação dicotomizada. **D.** Box plot de Idade (anos) por categoria de CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada. **E.** Box plot de IMC - Índice de massa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) por categoria de CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada. **F.** Box plot de Child Pugh - escala de gravidade de cirrose hepática por categoria de CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada. .... 61
- Gráfico 6:** **A:** Gráfico de probabilidade normal dos resíduos do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como

explicativas. **B:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas ..... 66

**Gráfico 7:** Gráfico de probabilidade normal dos resíduos do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas..... 67

**Gráfico 8: A:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas. **B:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas. **C:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas. **D:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas ..... 68

**Gráfico 9:** Grafico de dispersão obtido pelo método de suavização Loess avaliando o efeito do Child Pugh sobre os valores de VCSS.....67

**Gráfico 10:** Grafico de dispersão obtido pelo método de suavização Loess avaliando o efeito do IMC sobre os valores de VCSS.....68



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Fatores hemostáticos sintetizados pelo fígado .....	12
<b>Tabela 2:</b> Ilustração do Escore de Wells (adaptado de Modelo de Wells e cols. no diagnóstico da TVP – Fortes VB . (52).....	16
<b>Tabela 3:</b> Dados basais dos pacientes incluídos no estudo.....	47
<b>Tabela 4:</b> Distribuições de frequências e porcentagens de estadiamentos e comorbidades nos pacientes incluídos no estudo .....	49
<b>Tabela 5:</b> Medidas descritivas para MELD Score - escala usada para filas de transplante hepático, VCSS - escala de gravidade clínica venosa e Villalta. ....	52
<b>Tabela 6:</b> Medidas descritivas para Idade, IMC e MELD por TVP .....	53
<b>Tabela 7:</b> Distribuições de frequências e porcentagens de TVP por Etiologia da cirrose .....	54
<b>Tabela 8:</b> Medidas descritivas para Idade por CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada, IMC - índice de massa corporal por CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada e Child Pugh - Escala de Gravidade de Cirrose Hepática por CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada. ....	57
<b>Tabela 9:</b> Medidas descritivas dos escores de MELD, VCSS e Villalta.....	57
<b>Tabela 10:</b> Resultados obtidos no teste exato de Fisher aplicado com o objetivo de avaliar a ocorrência de associação entre TVP e cada um dos fatores de risco (variáveis qualitativas).....	62
<b>Tabela 11:</b> Resultados obtidos no teste t-Student aplicado com o objetivo de avaliar a associação entre TVP os possíveis fatores de risco (variáveis quantitativas) para TVP na população de cirróticos .....	63
<b>Tabela 12:</b> Resultados obtidos no teste de Kruskal-Wallis realizado com o objetivo de avaliar a existência de associação do Villalta e os fatores de risco para	

---

IVC (variáveis qualitativas).....	64
<b>Tabela 13:</b> Coeficiente de correlação de Spearman da escala Villalta e a Idade, IMC e MELD Score .....	64
<b>Tabela 14:</b> Resultados obtidos no último passo do processo de ajuste do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas. ....	65
<b>Tabela 15:</b> Resultados obtidos do ajuste do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas. ....	66

## Resumo

**Renó LC.** Prevalência de insuficiência venosa crônica e trombose venosa profunda em pacientes cirróticos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** O paciente cirrótico, em suas diferentes fases da doença, apresenta risco de complicações, implicando piora em sua qualidade de vida, bem como morbimortalidade. Ao contrário do que se acreditava antes, a cirrose não representa um fator de proteção contra o desenvolvimento de eventos tromboembólicos, podendo o paciente cirrótico apresentar taxas de TVP mais elevadas que a população geral, como ocorre em outras doenças graves como o câncer. O estudo da doença venosa crônica e seu impacto nos pacientes com cirrose é desconhecido na literatura, e pode ser um dado importante, pois esta condição também leva a um impacto na qualidade de vida e morbidade. O objetivo do estudo é avaliar a prevalência de TVP nos pacientes cirróticos ambulatoriais e o grau de insuficiência venosa crônica, avaliando possíveis correlações entre aspectos clínicos e laboratoriais do cirrótico com essas patologias.

**Métodos:** Foram avaliados pacientes cirróticos no ambulatório do serviço de transplante hepático e de hepatologia do HC-FMUSP no período de 2018 a 2022, realizando-se avaliação clínica, questionários de doença venosa, coleta de dados de exames de imagem e laboratoriais e realização de exame de ecocolor Doppler venoso. Os dados foram avaliados pela escola de estatística da USP.

**Resultados:** Observou-se prevalência de 7.6% de TVP nos pacientes estudados, escore de VCSS 6.73, escore de Villalta 13.63 e classificação CEAP grave (C4-6) 32.1%. Em relação à TVP não observou-se associação entre os fatores relacionados à cirrose com aumento de risco de na amostra. Com o aumento do grau de gravidade de ascite há maior proporção de pacientes nos graus mais acentuados de doença venosa. As medidas descritivas do MELD score não sugerem associação desta com o CEAP.

**Conclusão:** Observou-se que a prevalência de TEV e IVC na amostra foram superiores ao encontrado na população geral, porém novos estudos são necessários para corroborar esses achados.

Em relação ao tromboembolismo venoso não se observou relação entre as variáveis da amostra e o aumento de risco de TEV. Em relação à doença venosa crônica, observou-se que o edema e ortostatismo relacionaram-se a pioras nos graus de DVC nas escalas VCSS, e gráficos de dispersão indicam que há maior tendência de piora na DVC em pacientes com maior IMC e como o aumento da gravidade da doença hepática pelo Child – Pugh.

**Descritores:** Cirrose hepática, trombose de veia profunda, insuficiência venosa.

## Abstract

**Renó LC.** Prevalence of chronic venous insufficiency and deep vein thrombosis in cirrhotic patients [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Abstract:** Cirrhotic patients, in their different stages, are at risk of complications, implying a worsening in their quality of life, as well as morbidity and mortality. Contrary to what is believed, cirrhosis does not represent a protective factor against the development of thromboembolic events, and cirrhotic patients may have higher rates of DVT than the general populations, as in other serious diseases such as neoplasms. The study of chronic venous disease and its impact in patients with cirrhosis is unknown in the literature, and may be an important finding as this condition also has an impact in quality of life and morbidity. The objective of the study is to evaluate the prevalence of DVT in outpatient cirrhotic and the degree of CVD, evaluating possible correlations between clinical and laboratory aspects in cirrhotic patients.

**Methods:** Cirrhotic patients were evaluated at the outpatient clinic of the liver transplantation and hepatology service of the HC – FMUSP from 2018 to 2022, performing clinical evaluation, venous diseases questionnaires, data collection of imaging and laboratory tests and performance of duplex scan. Data were evaluated by the school of statistics of University of São Paulo.

**Results:** There was a prevalence of 7.6% of DVT in the patients studied, VCSS score 6.73, Villalta score 13.63 and severe CEAP classification (C4-6) 32.1%. Regarding DVT, there was no association between factors related to cirrhosis and increased risk of cirrhosis. With the increase in the degree of severity of ascites there is a higher proportion of patients in the more accentuated degrees of venous disease. The descriptive measures of the MELD score do not suggest an association with the CEAP.

**Conclusion:** The results show a high prevalence of DVT in the population with liver cirrhosis, much higher than in the general population, and similar to the other serious pathologies such as neoplasms. The degree of chronic venous insufficiency in these patients is also quite high, but there are factors such as age and standing time in the study population that can lead to these results.

**Keywords:** Liver cirrhosis, venous thrombosis, Venous insufficiency.

***Sumário***

---

## Sumário

1	Introdução.....	1
2	Embasamento teórico.....	5
2.1	Cirrose hepática (fisiopatogênica e epidemiológica).....	6
2.2	Classificação MELD/Child-Turcotte-Pugh.....	8
2.3	Cascata da coagulação.....	9
2.4	Mecanismo de coagulação na hepatopatia.....	10
2.5	Fatores pró hemorrágicos.....	13
2.6	Fatores pró trombóticos.....	14
2.7	Trombose Venosa Profunda (etiopatogenia e epidemiologia).....	14
2.8	Doença venosa crônica.....	17
2.9	Hemodinâmica Venosa.....	20
2.10	Classificação CEAP.....	22
2.11	Classificação VCSS.....	32
2.12	Ecografia Vascular com Doppler.....	32
2.13	Escore de Karnofsky.....	33
3	Objetivos.....	34
3.1	Objetivo primário.....	35
3.2	Objetivos secundários.....	35
4	Materiais e Métodos.....	36
4.1	Metodologia.....	37
4.1.1	Aspectos éticos.....	37
4.1.2	População estudada.....	37
4.1.3	Desenvolvimento do estudo.....	38
4.1.4	Critérios de inclusão.....	41
4.1.5	Critérios de exclusão.....	41
4.1.6	Recursos necessários para a realização do estudo.....	41
4.1.7	População estudada.....	41
4.2	Análise estatística.....	42
4.2.1	Caracterização dos pacientes.....	42
4.2.2	Escore de Karnofsky.....	43
4.2.3	Trombose.....	43
4.2.4	Cirrose.....	43
4.2.5	Insuficiência venosa crônica.....	43
4.2.6	Dados laboratoriais.....	44
4.2.7	Comorbidades.....	45
4.2.8	Outros.....	45
5	Resultados.....	46
5.1	Análise descritiva.....	47
5.2	Identificação de fatores de risco para trombose venosa profunda (TVP).....	52

5.3	Identificação de fatores de risco para insuficiência venosa crônica .....	56
5.4	Análise inferencial.....	62
5.4.1	Trombose venosa profunda (TVP) .....	62
5.4.2	Insuficiência venosa crônica (IVC).....	63
6	Discussão .....	70
6.1	Racional e hipóteses do estudo .....	72
6.2	Limitações do estudo .....	78
6.3	Perspectivas futuras .....	79
7	Conclusão.....	80
8	Anexos .....	82
8.1	Escala de Performance de Karnofsky.....	83
8.2	Escala Child-Turcotte-Pugh .....	84
8.3	Escala VCSS (Venous Clinical Severity Score).....	85
8.4	Escala de Villalta – Síndrome Pós-Trombótica .....	86
8.5	Ficha de identificação do paciente.....	87
8.6	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) .....	88
8.7	Artigo científico publicado .....	91
8.8	Aprovação CEP/CONEP e Plataforma Brasil.....	92
9	Referências .....	93



A cirrose hepática é caracterizada por um processo inflamatório crônico que leva a degeneração gradual dos hepatócitos, seguido por regeneração tecidual com substituição das células hepáticas por tecido fibroso. Esta fibrose leva a alterações estruturais resultando em hipertensão portal e posteriormente redução da capacidade sintética do fígado.<sup>1-3</sup>

O fígado desempenha papel chave na coagulação, e a doença hepática, ao provocar profundas mudanças na síntese dos fatores de coagulação, altera o balanço hemostático com redução tanto dos fatores pró como anticoagulantes. Este desbalanço pode levar a alterações clínicas potencialmente fatais devido a quadros hemorrágicos ou tromboembólicos.<sup>4</sup>

Por décadas acreditou-se que o aumento do INR junto à trombocitopenia em pacientes com doença hepática avançada seria uma espécie de auto anticoagulação, protegendo esses pacientes no que se refere aos episódios tromboembólicos, mas nos últimos anos ocorreram mudanças no entendimento dos mecanismos de coagulação, observando-se a importância do endotélio, plaquetas e sistema reticuloendotelial como mediadores nas fases de formação do trombo, limitação da formação do trombo e lise (teoria celular) e, ao contrário, estudos mostram que pode haver um aumento de casos de tromboembolismo nesses pacientes.<sup>5</sup>

Ocorre que outras proteínas pró-coagulantes podem estar em níveis normais ou aumentados, fatores inibidores da formação de trombos podem estar reduzidos (proteína C, proteína S), além dos outros fatores pró-trombóticos presentes nesses pacientes. Atualmente, postula-se que, nos pacientes com doenças hepáticas, os testes de rotina de coagulação anormais não têm, necessariamente, um aumento da tendência ao sangramento e que podem ainda apresentar eventos trombóticos. No cirrótico os fatores pró hemorrágicos e pró trombóticos estão juntos.<sup>6</sup>

A trombose venosa profunda é uma enfermidade caracterizada pela ocorrência de trombos no sistema venoso profundo, levando à obstrução parcial ou total do lúmen do vaso, predominando nos membros inferiores.<sup>7,8</sup>

A incidência de tromboembolismo venoso em cirróticos variou de 0.5% a 8.1% em diferentes trabalhos conforme revisão sistemática de Aggarwal e cols.,<sup>4</sup> evidenciando a importância da suspeição clínica nesses pacientes e avaliação dos prós e contras de esquemas de profilaxia. O tromboembolismo venoso, com suas consequências potencialmente fatais é um grande problema de saúde em todo o mundo com pelo menos 200.000 novos casos por ano nos EUA e incidência de 74,5 por 100.000 pessoas por ano no reino unido. A incidência mundial de trombose venosa profunda é de 5 casos a cada 100.000 pessoas por ano e a chance de desenvolver tal doença varia com a idade, acometendo cerca de 2 a 3 casos em 100.000 indivíduos de 30 a 49 anos, e de aproximadamente 20 casos em 100.000 pessoas entre 70 e 79 anos.<sup>9,10</sup>

Em recente estudo realizado nos EUA foi demonstrado que a presença de TEV resultou em um aumento na taxa de mortalidade em pacientes cirróticos, independentemente da presença ou não de doença descompensada (OR, 2.16; IC95%, 1.96-2.39 e OR 1.66; IC95% 1.47-1,87).<sup>11,12</sup>

A insuficiência venosa crônica é definida como uma anormalidade do funcionamento do sistema venoso causada por uma incompetência valvular, associada ou não à obstrução do fluxo venoso. Pode afetar o sistema venoso superficial, o sistema venoso profundo ou ambos. Além disso, a disfunção venosa pode ser resultado de um distúrbio congênito ou pode ser adquirida.<sup>13</sup>

A doença venosa é uma das patologias mais prevalentes no mundo. A prevalência de insuficiência venosa crônica na população aumenta com a idade. Na Europa, em adultos entre 30 e 70 anos de idade, 5 a 15% apresentam essa doença, sendo que 1% apresenta úlcera varicosa.<sup>14</sup>

Nos Estados Unidos, em torno de 7 milhões de pessoas têm insuficiência venosa crônica, a qual é a causa de 70 a 90% de todas as úlceras de perna e entre 10 e 35% dos adultos apresentam alguma forma de distúrbio venoso crônico variando desde varizes até úlceras venosas que afetam até 4% dos indivíduos acima de 65 anos. Estima-se que os gastos com essa doença alcancem mais de 1 bilhão de dólares ao ano, perdendo-se naquele país 4.6 milhões de dias de trabalho ao ano em razão da doença venosa.<sup>15-17</sup>

No Brasil, a incidência de TEV foi de 0.6 casos/1000 habitantes/ano, ou cerca de 132 mil novos casos por ano, porém esses dados são provavelmente subestimados, sendo a real incidência de 2 a 3 casos por 1000 habitantes/ano ou 200-3000 mil novos casos por ano. Os motivos para se acreditar nessa incidência maior são a predominância de casos assintomáticos, escassez de dados confiáveis, especialmente no Serviço Público (mas também nas Instituições privadas), heterogeneidade das regiões do Brasil, autópsias evitadas para óbitos supostamente relacionados às causas naturais, grande número anual de cirurgias plásticas ortopédicas, oncológicas e de internações clínicas (particularmente na população idosa).<sup>18</sup>

## **2 *Embasamento teórico***

---

## 2.1 Cirrose hepática (fisiopatogênica e epidemiológica)

A cirrose hepática permanece como uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Em nosso país, entre os anos 2000 e 2010, houve 853.571 internações atribuídas às doenças hepáticas, o que corresponde a 0,72% de todas as internações. Aproximadamente 2,6% das mortes são devidas à cirrose hepática.<sup>19-21</sup>

O Brasil é o terceiro país no mundo em número de transplantes, atrás dos Estados Unidos da América e China, sendo a maioria cirrose de etiologia viral e alcoólica.<sup>22</sup> Somente no Brasil, entre os anos 2000 e 2010, houve 853.571 internações atribuídas às doenças hepáticas, o que corresponde a 0,72% do total de internações conforme o Ministério da Saúde dos óbitos por doenças do aparelho digestivo nos anos de 2009 e 2014 ocorridos no Brasil, a doença alcoólica do fígado e a cirrose hepática foram as principais causas de morte masculina, com taxas de 11% e 8% em 2009 e de 12% e 7% em 2014. No sexo feminino, as taxas foram inferiores: 2% e 1% em 2009 e ambas as iguais a 2% em 2014.<sup>23,24</sup>

As principais etiologias da cirrose em nosso país são: cirrose alcoólica (39,7%), cirrose alcoólica associada a vírus C ou B (16,1%), cirrose por vírus C (14,5%), cirrose por vírus B (13,1%) e cirrose criptogênica (9,8%).<sup>25,26</sup>

Outros registros demonstraram que a cirrose de etiologia viral corresponde a cerca de 48% do total de casos de cirrose, sendo os outros 52% devido ao álcool ou outras causas. Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), em 2010, as mortes por cirrose alcoólica representaram 0,9% do total de óbitos no mundo, 0,7% para mulheres e 1,2% em homens.<sup>20,27,28</sup> O diagnóstico de cirrose para cada paciente geralmente é feito pelo exame físico, parâmetros laboratoriais, presença de sinais de cirrose e/ou hipertensão portal por imagem (fígado nodular, esplenomegalia e/ou colaterais), biópsia hepática e rigidez hepática medição superior a 12 KPa pelo Fibroscan®.<sup>29</sup>

A hepatopatia crônica tem sido considerada como uma doença silenciosa de longa evolução, com demora para o aparecimento dos primeiros sinais e

sintomas, sendo a cirrose consequência a lesão hepática crônica levando a necro-inflamação, fibrose, disfunção hepatocelular e remodelamento vascular. O processo de fibrose leva a alterações hemodinâmicas, como hipertensão portal e na hemodinâmica circulatória, as principais causas de morbidade e mortalidade do paciente. O processo fisiopatológico da hipertensão portal consiste em três componentes: alteração da circulação intra-hepática, alterações da circulação esplâncnica e formação de circulação colateral. <sup>30-32</sup>

Ocorre uma série de alterações fisiológicas devido à circulação hiperdinâmica sistêmica e esplâncnica, dentre as quais estão as alterações cardiorrespiratórias e neuromusculares. As alterações metabólicas e o estresse oxidativo são as principais causas de disfunção neuromuscular, fadiga e diminuição da força muscular. <sup>30,33,34</sup> Os cirróticos, portanto, cursam normalmente com uma piora insidiosa em seu estado de saúde, evoluindo com fraqueza muscular, internações, que normalmente exigem acessos venosos centrais, hemorragias, exigindo transfusão de sangue e derivados, o que acarreta imobilidade, estado inflamatório sistêmico e intervenções invasivas. Estudos demonstram correlação forte entre estágio mais avançados de cirrose com piora na qualidade de vida, avaliados pela escala MELD e CTP. <sup>35</sup>

Em relação à formação da ascite, esta ocorre normalmente quando há hipertensão portal, onde o aumento na pressão sinusoidal ativa vasodilatadores mediados pelo óxido nítrico, com vasodilatação arterial e redução da resistência vascular sistêmica, mais exacerbada ao nível esplâncnico. Outras substâncias liberadas são prostaciclina, VIP, glucagon, PAF, substância P, monóxido de carbono, canabinóides endógenos. Com a vasodilatação arterial esplâncnica há aumento na pressão hidrostática e permeabilidade dos capilares esplâncnicos, com aumento na produção de linfa. Inicialmente compensada com aumento do retorno linfático, com o agravamento da vasodilatação arterial esplâncnica há redução no volume arterial efetivo, ativando mecanismos vasoconstritores e anti natriuréticos com retenção de sódio e água. No cirrótico pode ocorrer hipoalbuminemia por redução na síntese hepática desta proteína, o que leva a redução na pressão coloidosmótica do plasma, edema em membros inferiores e piora da ascite. <sup>36</sup>

A ascite, bem como a obesidade, leva a um aumento da pressão intra-abdominal, o que leva a maior resistência ao retorno venoso, ao transmitir essa elevada pressão para as veias femorais, levando à estase venosa e distensão venosa. Estudo de Willemberg T. e cols., demonstraram uma série de alterações hemodinâmicas na circulação venosa de obesos, comparado aos não obesos, como redução de pico de velocidade média na veia femoral ao doppler, maior diâmetro das veias femorais e do Shear Stress, comprovando a maior chance de desenvolvimento de TVP e DVC.<sup>37</sup>

## **2.2 Classificação MELD/Child-Turcotte-Pugh**

O MELD score foi inicialmente desenvolvido para prever mortalidade precoce em pacientes cirróticos após TIPS, sendo composto por 3 parâmetros objetivos incluindo bilirrubina sérica, INR e creatinina. Nos EUA o MELD foi introduzido em 2002 com o intuito de otimizar a fila de transplante reduzindo a mortalidade, e no Brasil foi introduzido em 2006.<sup>38</sup>

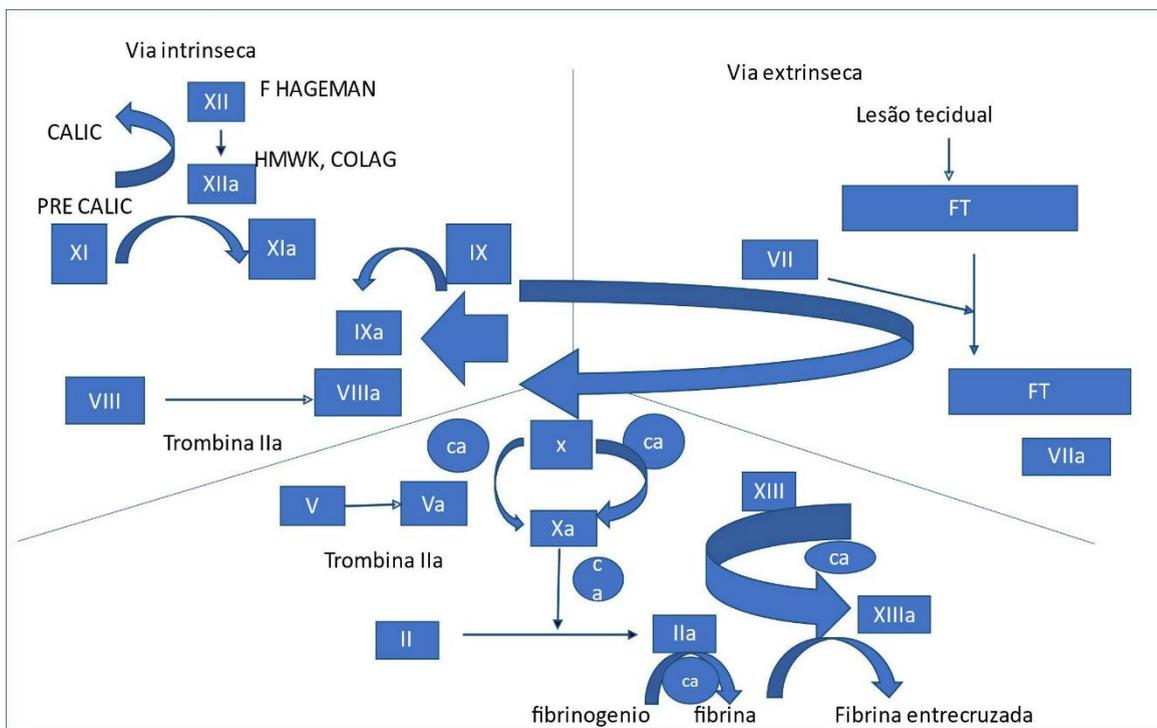
O MELD score é calculado pela fórmula matemática:  $MELD = 9.57 \times \log(\text{creatinina}) + 3.78 \times \log(\text{bilirrubina total}) + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 6.43$ . Foi validado como um preditor de mortalidade por cirrose independente de sua causa.<sup>39</sup>

A classificação Child Turcotte Pugh (CTP), foi inicialmente usada em fila de transplante hepático, e hoje é um dos preditores de gravidade de doença hepática mais utilizados. É definida empiricamente baseada na bilirrubina sérica, albumina sérica, tempo de protrombina, ascite e encefalopatia.

É bastante difundida, apesar de ter algumas falhas metodológicas, como uso de pontos de cut off que podem reduzir artificialmente os valores laboratoriais (BT, PTTA, albumina) nas variáveis quantitativas, pontuar certas variáveis que podem não trazer o mesmo valor prognóstico, não incluindo certos aspectos como varizes de esôfago, sarcopenia. Porém apesar disto prove informação prognóstica importante.<sup>40</sup>

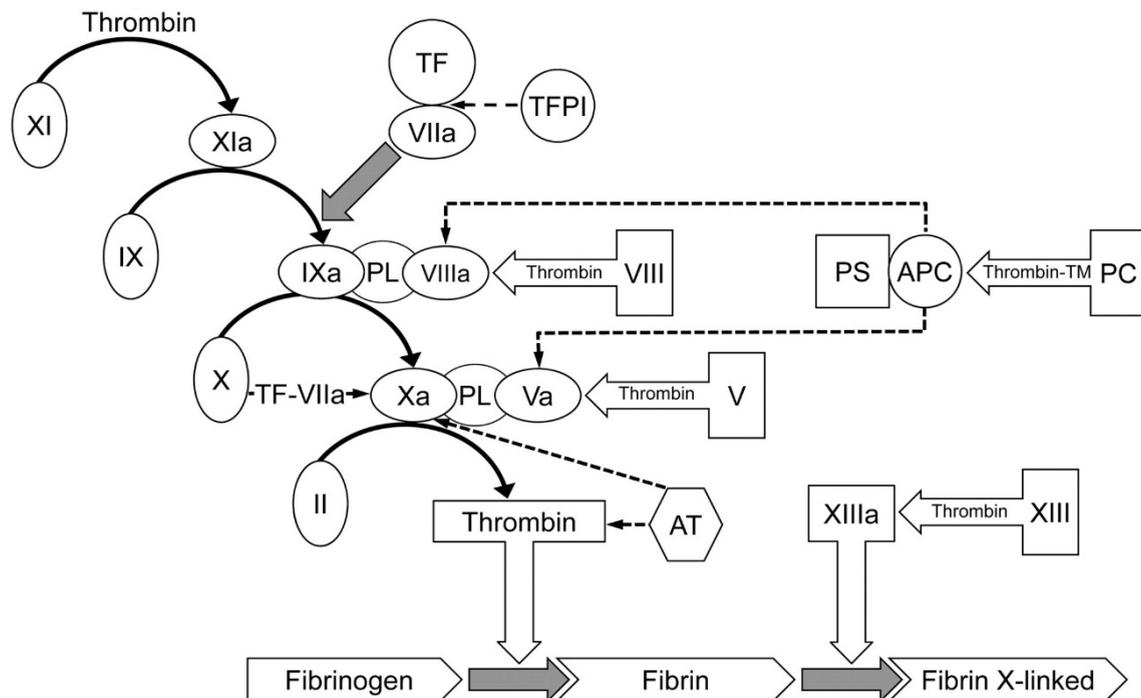
## 2.3 Cascata da coagulação

Hoje sabe-se que existem os mecanismos celulares e humorais envolvidos no sistema de coagulação. Os mecanismos celulares e humorais agem de forma equilibrada em 2 vias opostas, a anticoagulatória e a pró coagulatória. Os fatores pró coagulantes, iniciados pelo fator tecidual, quando esta forma um complexo com o fator VII no sítio de lesão. Inicia-se uma série de reações mediadas pelos fosfolipídios de membrana negativamente carregados ativando plaquetas e levando a geração de trombina e conversão de fibrinogênio em fibrina. (Figura 1).



**Figura 1:** Cascata de coagulação (adaptado de Arthur, C., & Guyton, M. D. (1996). *Fisiologia humana*. Rio de Janeiro: Guanabara)

A via anticoagulante se origina na própria trombina que após ligada com seu receptor endotelial trombomodulina, ativa a Ptn C no plasma. A Ptn C é um potente anticoagulante quando ativada e ao se combinar com a Ptn S no plasma realiza uma redução na geração de trombina através da inibição das formas ativas dos fatores VIII e V. A via anticoagulante também é potencializada pela presença de antitrombina no plasma que junto com substâncias heparinóides inibem a trombina direta e indiretamente através da inativação das formas ativas dos fatores de coagulação XI, IX e X. A formação de trombina também é reduzida pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI) que inibe o complexo fator tecidual fator VII e fator X ativado. <sup>41</sup>Figura 2.



**Figura 2:** Esquema simplificado das reações que levam à geração e inibição da trombina. Adaptado de Tripodi e cols.

## 2.4 Mecanismo de coagulação na hepatopatia

Nos pacientes cirróticos, por haver alterações de proteínas de coagulação, com alargamento do TAP (Tempo de atividade da protrombina) e PTTA (Tempo de tromboplastina parcial ativada), acreditava-se haver uma proteção em relação à TVP (Trombose venosa profunda) e ao TEP (Tromboembolismo pulmonar), mas estudos mostram que esse dado não é real, possivelmente, porque outras proteínas pró-coagulação podem estar em níveis

normais ou aumentados, fatores inibidores da formação de trombos podem estar reduzidos (proteína C, proteína S), além dos outros fatores pró-trombóticos presentes nesses pacientes.<sup>42</sup>

O fígado sintetiza total ou parcialmente a grande maioria dos fatores de coagulação, com exceção do Fator de von willebrand, fatora ativador tecidual do plasminogênio (Tpa), inibidor do ativador do plasminogênio -1 (PAI-1), trombomodulina (TM) e ativados do plasminogênio uroquinese like (Upa).<sup>43</sup>

Na última década houve considerável melhora no entendimento das alterações da coagulação em cirróticos, com melhor avaliação no balanço pró e anticoagulante desses pacientes. Ocorre preservação da geração de trombina, mas com pouca reserva funcional podendo ocorrer eventos trombóticos ou hemorrágicos de acordo com gatilhos externos ou não. O Fator VIII está tipicamente aumentado nos cirróticos, em certa forma contrabalançando a diminuição de outros fatores de coagulação, ocorrendo concomitantemente redução de pro-coagulantes PtnC, PtnS e antitrombina. Apesar disso demonstra-se atividade de geração plasmática de trombina normal, além de aumento dos níveis de fator de Von Willebrand com maior ativação de plaquetas apesar de essas estarem frequentemente reduzidas.<sup>28</sup>

A preservação da geração de trombina na cirrose é presumivelmente devido ao reequilíbrio nos mecanismos de coagulação provocado pela redução dos pro coagulantes, (exceto fator VIII e fator de von Willebrand) e anticoagulantes de ocorrência natural. O aumento do fator de von willebrand pode também contribuir para o aumento do fator VIII pela ligação a este prevenindo sua clivagem e eliminação.<sup>44</sup>

Isso resulta em uma resistência adquirida a ação anticoagulante da trombomodulina devido ao aumento dos níveis de fator VIII e diminuição dos níveis de seu principal inibidor fisiológico, a proteína C.<sup>28</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1: Fatores hemostáticos sintetizados pelo fígado**

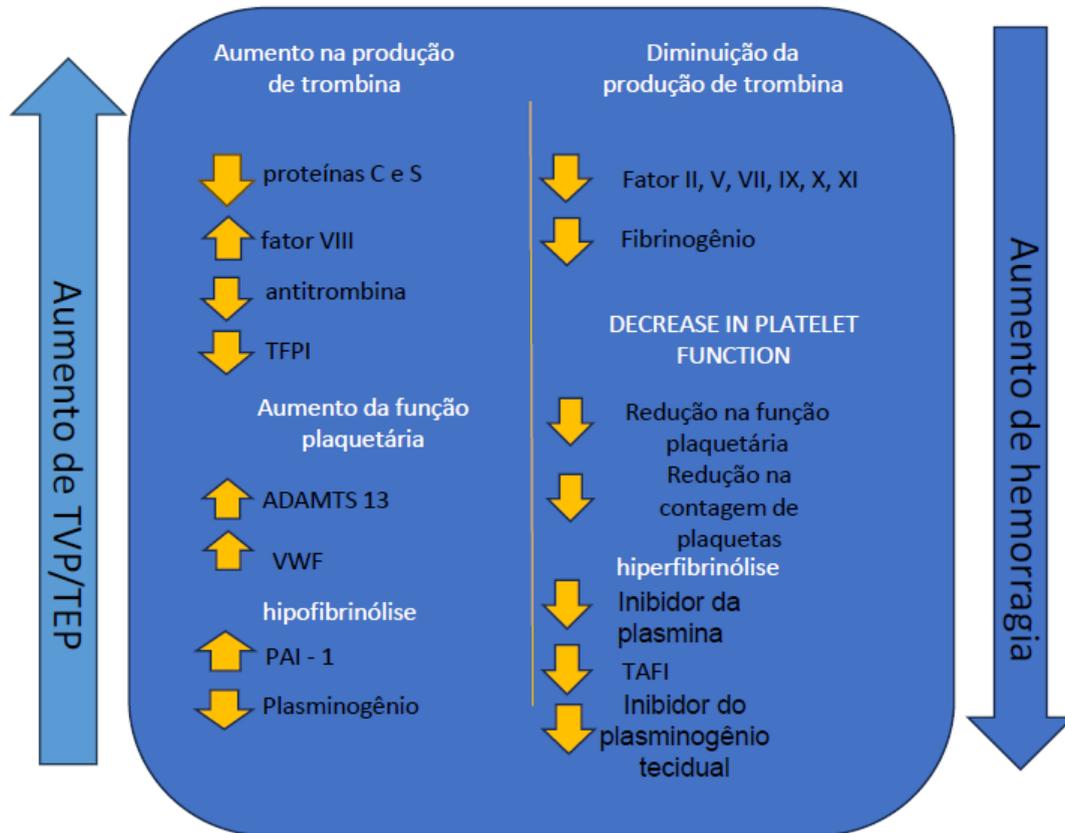
	<b>Fator</b>	<b>Inibidor</b>
Sistema coagulatório	Fibrinogênio, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII, prekalikreina, kininogênio de alto peso molecular	AT, PC, PS, TFPI, heparina cofator II
Sistema fibrinolítico	Plasminogênio	PAI
Plaquetas	Trombopoetina	ADAMTS 13

**Obs:** Adaptado de (Wada, H., Usui, M., & Sakuragawa, N. (2008, November). Hemostatic abnormalities and liver diseases. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 34, No. 08, pp. 772-778). © Thieme Medical Publishers). **ADAMTS-13:** Metalloproteinase with thrombomodulin type 1 motif 13; **PAI:** Plasminogen activator inhibitor; **TAFI:** – Thrombin – activatable fibrinolysis inhibitor; **TFPI:** Tissue factor pathway inhibitor

O fígado também produz trombopoetina, e junto ao sequestro esplênico que pode ocorrer secundariamente ao processo de hipertensão portal, leva a redução no número total de plaquetas.<sup>44</sup>

O sistema reticuloendotelial (RES) do fígado participa no clearance de produtos de degradação de fatores de coagulação ativados, como produtos relacionados à fibrina, complexo trombina-antitrombina (TAT), complexo inibidor plasmina-plasmina (PPIC) e plaquetas ativadas, o que pode explicar também o achado de dímero-d aumentado em cirróticos.<sup>43</sup>

Atualmente, postula-se que, nos pacientes com doenças hepáticas, os testes de rotina de coagulação anormais não têm, necessariamente, um aumento da tendência ao sangramento e que podem ainda apresentar eventos trombóticos.<sup>6</sup> No cirrótico os fatores pró hemorrágicos e pró trombóticos estão juntos. Figura 3.



**Figura 3:** Esquema ilustrativo demonstrando fatores que levam a maior coagulabilidade ou maior tendência hemorrágica no cirrótico. Adaptado de Ballestri . em *Adv Ther* (2020) 37:1910–1932

## 2.5 Fatores pró hemorrágicos

- a) Redução de fatores plasmáticos pró coagulantes sintetizados pelo fígado como FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI E FXII, levando ao aumento no PT e PTTA;
- b) Trombocitopenia pelo sequestro esplênico e redução de síntese hepática
- c) Aumento na fibrinólise secundário ao aumento plasmático de ativador do plasminogênio tecidual, redução do nível de inibidor da plasmina e TFPI.

## 2.6 Fatores pró trombóticos

- a) Redução dos anticoagulantes endógenos sintetizados pelo fígado, Ptn C, Ptn S e antitrombina III (ATIII);
- b) Aumento do pró coagulante derivado do endotélio FVIII<sup>45</sup>;
- c) Aumento na agregação plaquetária pelo aumento do FVW e redução do ADAMTS13, inibidor natural da atividade do FVW;
- d) Redução de síntese hepática de plasminogênio com hipofibrinólise.

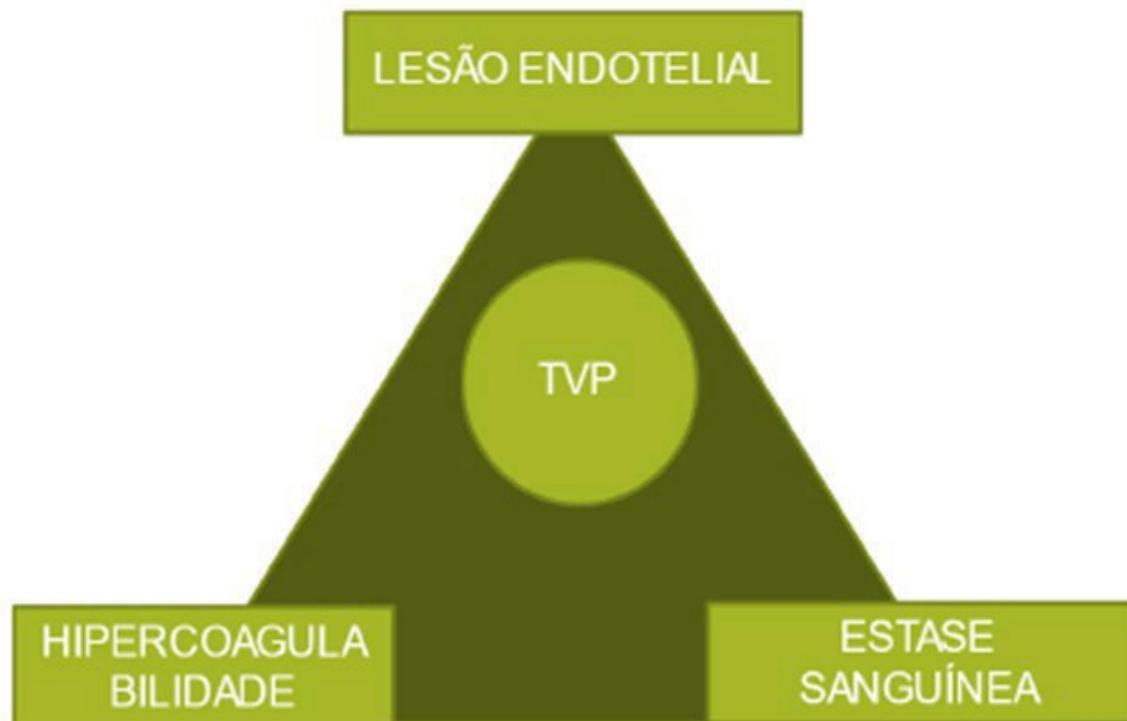
Fatores hemostáticos como trombopoietina e uma desintegrina e metaloproteinase com trombospondina tipo 1 motivos 13 (ADAMTS13) em plaquetas foram recentemente relatados para serem sintetizados pelo fígado.<sup>46</sup>

A trombopoietina regula a número de plaquetas na medula óssea, e é reduzido após ressecção hepática, causando trombocitopenia.<sup>47</sup>

Uma descompensação nos mecanismos de controle pró e anticoagulante fisiológicos pode ocorrer nesses pacientes, onde gatilhos podem levar a um estado hemorrágico ou trombótico facilmente como sepse, descompensação hepática, IRA, procedimentos invasivos.<sup>48</sup>

## 2.7 Trombose Venosa Profunda (etiopatogenia e epidemiologia)

O tromboembolismo venoso é considerado a maior causa evitável de morte em pacientes hospitalizados.<sup>49</sup> A patogênese da TVP está associada à presença da tríade: estase venosa, lesão endotelial da parede vascular e hipercoagulabilidade (Figura 04), descritas pela primeira vez em 1856 por Virchow.<sup>50</sup> Ocorre em 1% da população ao ano – mais de 500.000 pessoas, sendo a terceira doença cardiovascular mais comum. É considerada de natureza multifatorial, com associação e sinergismo de fatores constitucionais e adquiridos.<sup>51</sup>



**Figura 4:** Ilustração da Tríade de Virchow. *Fonte:* autoria própria

Essa percentagem seria equivalente à população geral, em se tratando de pacientes internados ou ambulatoriais há maior percentagem, sendo que Wells e cols.,<sup>52</sup> encontraram 16% de TVP em pacientes ambulatoriais com suspeita de trombose previa. O uso do escore de Wells junto ao Dímero -D e EDV aumentou muito a acurácia diagnóstica de TVP, sendo que entre as pontuações do escore não se encontra por exemplo doenças hepáticas, salvo neoplasias (Tabela 2).

**Tabela 2:** Ilustração do Escore de Wells (adaptado de Modelo de Wells e cols., no diagnóstico da TVP)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESCORE
CÂNCER EM ATIVIDADE	1
PARESIA, PARALISIA OU IMOBILIZAÇÃO GESSADA EM MMII	1
IMOBILIZAÇÃO (>3DIAS) OU CIRURGIA MAIOR (ATÉ 4 SEMANAS)	1
AUMENTO DE SENSIBILIDADE NO TRAJETO DE VEIAS PROFUNDAS	1
EDEMA EM TODO O MEMBRO	1
EDEMA EM PANTURRILHA (>3CM) EM RELAÇÃO A PERNA NORMAL	1
EDEMA COM CACIFO MAIOR NA PERNA AFETADA	1
VEIAS COLATERAIS SUPERFICIAIS TÚRGIDAS	1
OUTROS DIAGNÓSTICOS PROVÁVEIS COMO CELULITE, CISTO DE BAKER, HEMATOMA MUSCULAR	-2

Estima-se que entre 25% e 50% dos pacientes com trombose venosa profunda desenvolverão a síndrome pós trombótica.<sup>53</sup> Isto leva a grande prejuízo na qualidade de vida, na forma de insuficiência venosa periférica e hipertensão pulmonar associadas. A complicação mais temida por sua morbimortalidade é a embolia pulmonar (EP), que pode ser evitada com o diagnóstico precoce e a instituição do tratamento anticoagulante. A síndrome pós trombótica, apesar de não letal, leva a grande incapacitação, e pode ocorrer mesmo instituído o tratamento adequado. Todos os fatores da Tríade de Virchow podem estar presentes em pacientes cirróticos, o que pode levar a um aumento nos casos de TVP e morte por TEP.<sup>54,55</sup>

A estase venosa ocorre por inatividade nos estágios mais avançados e pela sarcopenia com redução na BMP (bomba muscular da panturrilha). A disfunção endotelial associada à cirrose é baseada no aumento do óxido nítrico e citocinas pró inflamatórias que levam a dano endotelial e o estado pró coagulante ocorre pela redução dos fatores anticoagulantes PtnC, PtnS, ATIII, e altos valores de fator VIII e VwF.<sup>43,56</sup>

## 2.8 Doença venosa crônica

A insuficiência venosa crônica é definida como uma anormalidade do funcionamento do sistema venoso causada por uma incompetência valvular, associada ou não à obstrução do fluxo venoso. Pode afetar o sistema venoso superficial, o sistema venoso profundo ou ambos. Além disso, a disfunção venosa pode ser resultado de um distúrbio congênito ou pode ser adquirida.<sup>13</sup>

A doença venosa é uma das patologias mais prevalentes no mundo. A prevalência de insuficiência venosa crônica na população aumenta com a idade. A doença venosa crônica é um termo que engloba várias apresentações clínicas como edema, varizes, telangiectasias e veias reticulares, alterações de pele e úlceras venosas, bem como dor e diversos graus de incapacitação, sendo a mais prevalente das doenças venosas.<sup>57,58</sup>

Em países desenvolvidos a doença venosa crônica em suas fases mais avançadas corresponde a cerca de 5% das pessoas, sendo 1% com úlcera venosa, a fase mais avançada da doença venosa crônica. Na Europa, adultos entre 30 e 70 anos de idade, 5 a 15% apresentam essa doença, sendo que 1% apresenta úlcera varicosa.<sup>14</sup>

É uma doença com alto custo para o sistema de saúde e previdenciário, no Reino Unido estima-se gastos de 400 milhões de libras por ano, consumindo 1 a 2% do total de gastos em saúde na união europeia.<sup>59</sup> Nos Estados Unidos, em torno de 7 milhões de pessoas têm insuficiência venosa crônica, a qual é a causa de 70 a 90% de todas as úlceras de membro inferior.<sup>15</sup>

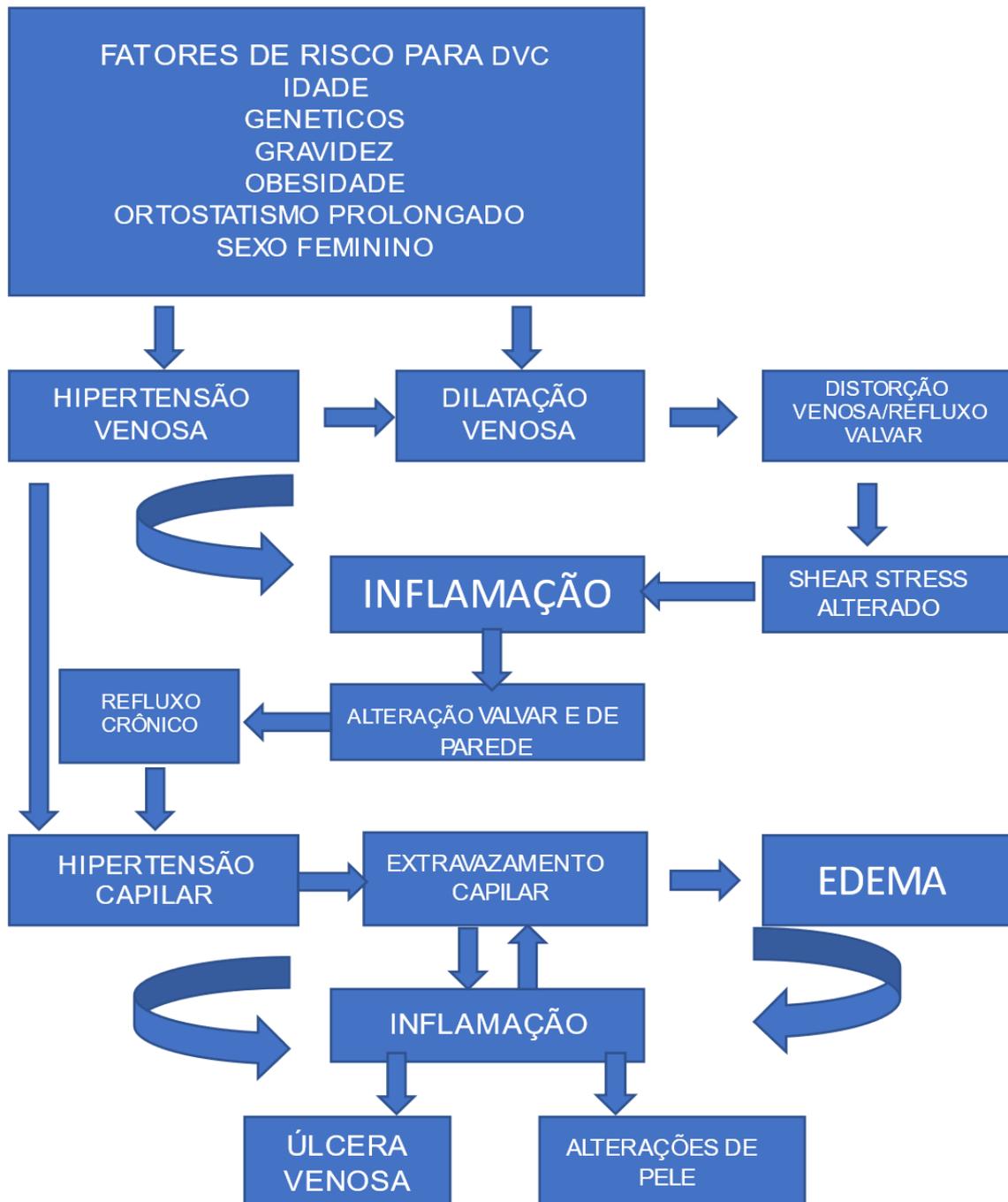
No Brasil, o estudo populacional de Maffei e cols., avaliaram a prevalência de doenças venosas na cidade de Botucatu, em São Paulo. A prevalência de varizes e IVC foi estudada em 1755 adultos, 443 homens e 1312 mulheres, sendo a prevalência de todas as formas de doença venosa 47.6% (37.9% em homens e 50.9% em mulheres) com 21.2% moderada a severa 3.6% as formas mais severas como úlceras ativas ou cicatrizadas (2.3% em homens e 4% em mulheres).<sup>60</sup> Em um estudo transversal realizado em Edimburgo, Escócia, em 1566 pessoas, entre 18 e 64 anos, telangiectasias e veias reticulares foram

achados em cerca de 80% dos homens e 85% das mulheres, varizes em 40% dos homens e 16% das mulheres, enquanto edema em 7% dos homens e 16% das mulheres. Úlceras ativas foram observadas em 1% da população estudada.<sup>61</sup>

Várias etiologias já foram aventadas para o desenvolvimento de insuficiência venosa crônica, sendo o refluxo venoso superficial e profundo secundário a insuficiência valvar a mais aceita. Entre as causas estariam ortostatismo prolongado, obesidade, causas genéticas, uso de hormônios, gravidez, entre outras.<sup>62</sup>

A insuficiência venosa resulta normalmente de hipertensão venosa secundária ao refluxo valvar e/ou obstrução venosa. Apesar da grande diversidade de sinais e sintomas associado à insuficiência venosa crônica, a presença de hipertensão venosa parece ser muito comum. A hipertensão venosa pode ser causada por refluxo valvar primário, ou secundário a casos prévios de TVP, sendo outras causas de hipertensão venosa obstrução ao fluxo como em obesos, ou falhas na bomba muscular da panturrilha, como ocorre após trauma de tornozelo, fibrose secundária a quadro inflamatório local crônico e perda de massa muscular grave. O refluxo pode ocorrer nos sistemas venosos superficial, profundo ou ambos.<sup>63</sup>

Apesar de ser multifatorial, sabe-se que a causa principal para o desenvolvimento da DVC é a inflamação endotelial, que seria sustentada pela hipertensão venosa e insuficiência valvar. Alterações no shear stress agem rapidamente nas células endoteliais, levando à sua ativação e ao recrutamento de leucócitos com liberação de agentes pro inflamatórios. O endotélio lesado permanece como um gatilho para perpetuação da cascata inflamatória levando a dano da parede venosa e valvar e piora da DVC. A disfunção endotelial é então um aspecto central ligando doença venosa crônica e TVP a qual também tem como fator de risco a disfunção do endotélio.<sup>64</sup> (Figura 5).



**Figura 5:** Esquema ilustrativo demonstrando os fatores envolvidos no desenvolvimento de insuficiência venosa crônica (adaptado de Castro-Ferreira, R., Cardoso, R., Leite-Moreira, A., & Mansilha, A. (2018). The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Annals of vascular surgery*, 46, 380-393)

Nos obesos o aumento da pressão intra-abdominal tem sido relacionado como fator causal de IVC por levar a maior refluxo, aumento do diâmetro das veias e pressão venosa e reduzir o Vis a Front que é um mecanismo importante da fisiologia do retorno venoso.<sup>62</sup> Trabalho realizado por Danielsson e cols. avaliou pacientes quanto ao IMC, classificação CEAP e ECV, observando maiores índices de CEAP em pacientes com sobrepeso comparando a pacientes

com IMC menor, correlacionando o refluxo ao doppler e IMC (ponto de corte 25) com o CEAP.<sup>65</sup>

Em um estudo, o ultrassom foi feito medindo-se o fluxo venoso dinâmico e o diâmetro da veia femoral proximalmente a junção safeno femoral. Avaliaram-se três medidas calculando -se a área transversa da veia pela fórmula  $\pi \times D^2/4$ . O shear stress foi estimado com a medida da velocidade de fluxo e o diâmetro da veia femoral de acordo com a equação  $\gamma = 4 \times V_{max}/D$ . O shear stress na parte venosa foi calculado com a viscosidade do sangue e a taxa de shear assumindo a lei de Newton, com taxas de viscosidade sanguínea de 250 s<sup>-1</sup>. Observou-se maiores diâmetros e estase venosa no grupo de obesos e redução nas taxas de shear stress na parede. O shear stress a parede leva a expressão de muitas proteínas incluindo metaloproteinases na parede venosa, e confere fator protetor anti-inflamatório, antitrombótico e antiadesivo plaquetário gerando diferenciado genética na expressão gênica endotelial.<sup>66,67</sup>

## 2.9 Hemodinâmica Venosa

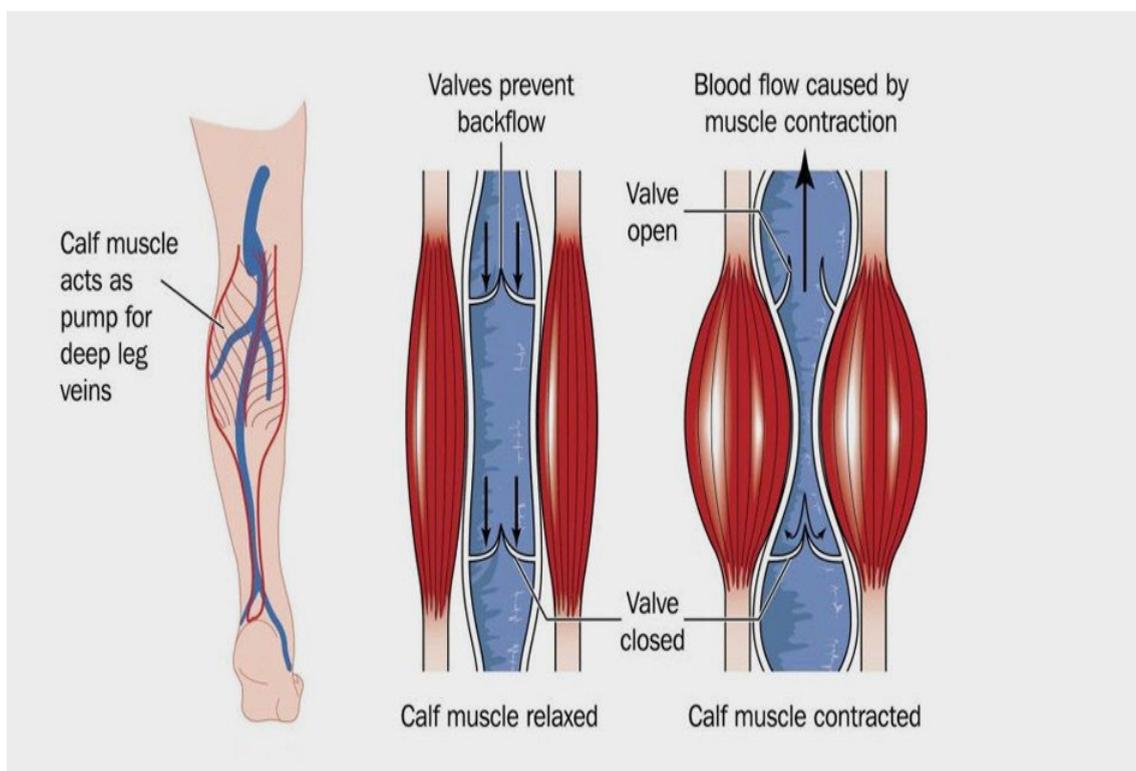
O sistema venoso é, sob vários aspectos, mais complexo que o sistema arterial. O retorno venoso efetivo dos membros inferiores requer interação entre o coração, gradiente pressórico venoso entre a porção tóraco abdominal e os membros inferiores, efetivo funcionamento dos músculos da perna e panturrilha e valvas venosas competentes.

A despeito da etiologia, a pressão venosa ambulatorial é a via final que leva as mais severas manifestações clínicas da DVC. O sistema venoso é composto pelas veias superficiais e profundas, sendo as profundas abaixo da fáscia muscular drenando a musculatura, e o superficial acima da fáscia muscular drenando a microcirculação da pele. As veias perfurantes penetram na fáscia profunda conectando os dois sistemas, e as veias comunicantes conectam veia no sistema superficial.<sup>68</sup>

A função primária de circulação venosa é o retorno do sangue ao coração,

para posterior passagem pelos pulmões e daí ao sistema arterial via ventrículo esquerdo. O sistema venoso serve com o sistema de capacitância pois as veias têm enorme capacidade de dilatar armazenando grande volume sob baixa pressão. Os efeitos fisiológicos da força da gravidade e pressões hidrostáticas se opõe ao retorno venoso na posição ortostática.

Porém o sistema valvar e a bomba muscular da panturrilha normal conseguem produzir um gradiente pressórico permitindo o fluxo venoso ascendente. Um importante determinante para o gradiente pressórico é a própria ação do coração que produz uma pressão arterial que após passagem pelos capilares chega ainda ao sistema venoso, o chamado Vis a Tergo. (Figura 6).



**Figura 6:** Sistema valvar e bomba muscular da panturrilha. Com permissão de JRK medicals Phlebology & Vascular Specialists Rochester, MN

Sob circunstâncias normais a pressão é de 12 a 22 mmhg no capilar venoso e ao chegar ao átrio direito é de 4 a 7 mmhg. As pressões hidrostática e gravitacional são expressas por uma constante múltipla ( $0.77 \text{ mmhg/cm}$ ) da distância vertical entre o átrio e abaixo. A pressão é maior na posição ortostática pois aumenta esta distância e na posição supina ela fica igual a 0. Esse gradiente de pressão pode ser afetado por múltiplos fatores externos como as contrações

musculares efetivas da panturrilha, e a ascite e obesidade produzem aumento na pressão mesmo quando deitado.

A bomba muscular da panturrilha inclui o pé, panturrilha e perna, e o músculo da panturrilha é o mais importante e eficiente, tem a maior capacitância e as maiores pressões cerca de 200 mmHg durante a contração muscular. A regulação do tono venoso por fatores humorais ou neurais, tem importante aspecto na acomodação do volume venoso efetivo circulante, trabalhando junto à regulação do tono arterial para manter uma ótima distribuição do débito cardíaco. A regulação do tono simpático é mais evidente na circulação cutânea e esplâncnica.<sup>69</sup>

## **2.10 Classificação CEAP**

A classificação CEAP hoje é universalmente adotada visando fornecer uma estrutura ordenada sobre a patologia venosa para a comunicação entre colegas e tomada de decisões. O uso desta classificação permite uma categorização organizada dos elementos chave da doença venosa em cada caso e as inter-relações entre as manifestações clínicas, as causas e a distribuição anatômica. Ela descreve componentes estáticos que não se modificam com a resposta ao tratamento não sendo usada com o escore de severidade da doença venosa crônica, para isso o American Venous fórum preconiza o uso de outras escalas sendo hoje a de Villalta e o VCSS as mais usadas.<sup>70,71,72</sup>

Na classificação CEAP os sinais clínicos são divididos em 7 classes variando de C0 a C6 (Figura 7), sendo o C0 total ausência de sinais relacionados a doença venosa e o C6 úlcera venosa ativa.

Classificação clínica CEAP
C0 - SEM DOENÇA VENOSA VISÍVEL OU PALPÁVEL
C1 – TELANGIECTASIAS, VEIAS RETICULARES, CORONA PHLEBECTÁSICA
C2 - VARIZES
C3 – EDEMA SEM ALTERAÇÕES DE PELE
C4 – HIPERPIGMENTAÇÃO, LIPODERMATOESCLEROSE, ECZEMA VENOSO
C5 - ÚLCERA CICATRIZADA
C6 – ÚLCERA ATIVA

**Figura 7:** Classificação clínica CEAP. **Fonte:** autoria própria

Os membros são categorizados em uma das classes clínicas como sintomático(s) ou assintomático (a), sendo a doença venosa crônica engloba um amplo espectro de sinais e sintomas associados entre as classes C0 e C6, sendo a insuficiência venosa crônica associada geralmente a classes clínicas entre C4 e C6. A classificação além das manifestações clínicas (C) leva em conta fatores etiológicos (E) (Figura 8), distribuição anatômica da doença (a) (Figura 9) e fatores fisiopatológicos subjacentes (P) (Figura 10).<sup>61</sup>

Classificação etiológica da DVC
Congênita – causa venosa presente desde o nascimento
Primária – doença venosa sem causa definida

**Figura 8:** Classificação etiológica CEAP. **Fonte:** autoria própria

<b>Localização anatômica segmentar da Vc</b>
<b>Sistema venoso superficial (S 45)</b>
1 – telangiectasias e veias reticulares/ veia safena magna
2- acima do joelho
3 – abaixo do joelho
4- veia safena parva
5- não safênica
<b>Sistema venoso profundo (S 6-16)</b>
6- veia cava inferior
7- ilíaca comum
8- ilíaca interna
9 – ilíaca externa
10 – gonadal/ligamento largo
11- femoral comum
12 – femoral profunda
13 – femoral em coxa
14 – poplítea
15 – tibiais anterior, posterior ou fibulares
16- veias musculares (gastrocnemias/soleares)
<b>Perfurantes(P 17-18)</b>
17 – em perna
18 – em coxa

**Figura 9:** Classificação anatômica CEAP. **Fonte:** autoria própria

Classificação fisiopatológica da DVC (P)
Refluxo (Pr)
Obstrução(Po)
Refluxo e Obstrução (Pr,o)

**Figura 10:** Classificação fisiopatológica CEAP. **Fonte:** autoria própria

A gravidade da DVC é classificada pelo CEAP, com o objetivo de padronizar a avaliação e melhor compreender a progressão da doença. Essa classificação, entretanto, não quantifica ou qualifica os sintomas, apenas acusa a sua presença, através da observação dos sinais clínicos presentes no membro acometido. Foi verificada uma correlação positiva entre a gravidade dos sinais e a gravidade do refluxo e/ou obstrução encontrada no EDV, em indivíduos acometidos pela DVC.<sup>73</sup>

A classificação clínica é a mais usada para fins de avaliação de severidade de doença venosa em trabalhos científicos, variando de C0 a C6

- **C0 - Ausência de doença venosa visível ou palpável**
- **C1 - Telangiectasias ou veias reticulares** – Confluência de veias intradérmicas permanentemente dilatadas com menos de 1 mm de diâmetro no caso das telangiectasias e entre 1 e 3 mm no caso de veias reticulares. (Figura 11).



**Figura 11:** Ilustração de membro inferior com telangiectasias. **Fonte:** autoria própria

- **C2- Varizes** – Veias subcutâneas permanentemente dilatadas com 3 ou mais mm de diâmetro na posição supina. (Figura 12).



**Figura 12:** Ilustração de membro inferior com varizes. **Fonte:** autoria própria

- **C3- Edema** – Aumento perceptível do volume de líquidos no tecido

subcutâneo caracterizado pelo sinal do Cacifo presente à digitopressão.  
(Figura 13).



*Figura 13: Ilustração de membro inferior com edema. Fonte: autoria própria*

- **C4- Alterações cutâneas associadas a doença venosa**

- **C4a – Pigmentação/ Eczema**

Pigmentação – área de escurecimento pigmentar acastanhado da pele que ocorre usualmente próximo ao tornozelo, porém podendo estender-se a perna ou pé; Eczema de estase – área de pele descamativa, eritematosa e secretiva na perna. (Figura 14).



**Figura 14:** Ilustração de membro inferior com pigmentação. *Fonte: autoria própria*

- **C4b – Lipodermatoesclerose/ Atrofia branca:** Lipodermatoesclerose – Enduração crônica localizada da pele associada às vezes a cicatrizes ou contraturas. Atrofia branca- Áreas circunscritas, às vezes circulares, de pele esbranquiçada e atrófica rodeadas por capilares dilatados, podendo ter hiperpigmentação. (Figura 15).



**Figura 15:** Ilustração de membro inferior com atrofia branca e lipodermatoesclerose.  
**Fonte:** autoria própria

**C5 – Úlcera cicatrizada (Fig.16)**



**Figura 16:** Ilustração de membro inferior com úlcera cicatrizada. **Fonte:** autoria própria

- **C6 - Úlcera ativa:** Defeito cutâneo crônico com dificuldade de cicatrização devido a CVD. (Figura 17).



**Figura 17:** Ilustração de membro inferior com úlcera ativa. **Fonte:** autoria própria

## **2.11 Classificação VCSS**

Escala de Gravidade Clínica dos Sintomas Venosos: Sistema de classificação de DVC proposto pelo American Venous Forum (Venous Clinical Severity Scale –VCSS), que consta de dez descritores clínicos (dor, presença de varizes, edema, dermatite ocre, lipodermatoesclerose, inflamação, presença de úlcera, diâmetro e tempo de atividade, e uso de terapia compressiva). Cada descritor recebe uma pontuação de '0 a 3' (pontuação máxima de 30). Essa escala define a gravidade da DVC e é capaz de avaliar a resposta à terapia.<sup>74</sup>

O VCSS, baseado nos elementos mais utilizados da classificação CEAP gradua as características clínicas da DVC de 0 a 3 (ausente, leve, moderado, severo) usando critérios específicos para evitar a interposição de informações. Adiciona-se 0 a 3 pontos para diferenças na terapia conservadora aplicada (compressão e repouso) para a produção máxima de 30 pontos. O VCSS tem sido muito utilizado para avaliação venosas e validações de estudos sendo observado pouca variação Inter observador. Assim o VCSS tem se correlacionado bem com a doença venosa crônica em artigos que avaliam o tratamento da DVC.<sup>55</sup>

## **2.12 Ecografia Vascular com Doppler**

O uso de ECD venoso como método para diagnóstico de TVP em suas fases aguda e crônica, para avaliar a morfologia e hemodinâmica venosas auxiliando, junto ao exame clínico a avaliação de insuficiência venosa dos membros inferiores atualmente é visto como seguro com sensibilidade e especificidade aceitáveis, praticamente substituindo a flebografia como método de escolha.<sup>75</sup>

A presença de um fluxo ao doppler em qualquer segmento, arterial ou venoso, reflete um gradiente pressórico, e o refluxo venoso pode ser mensurado ao doppler através de métodos como manobra de Valsalva ou compressão distal, para avaliação da incompetência das válvulas venosas, definindo-se o refluxo

como persistência de fluxo reverso superior a 0.5 segundos. O eco color doppler venoso (EDV) superou várias limitações do doppler de ondas contínuas, usado anteriormente, pois têm o modo B que pode avaliar a morfologia da parede venosa, observando sinais de trombose previa com espessamento de parede, fibrose intraluminal e trombos residuais ou agudos. Têm o modo color que permite avaliar o fluxo venoso e o refluxo após manobras compressivas e Valsalva e o modo espectral que tem maior sensibilidade para avaliações hemodinâmicas.<sup>76</sup>

## **2.13 Escore de Karnofsky**

A avaliação do estado funcional é frequentemente utilizada para a complementação dos dados clínicos, a fim de caracterizar o impacto da doença no paciente. A perda funcional é geralmente associada com piora nos aspectos físicos, fisiológicos e psicológicos da história natural da doença.<sup>77</sup>

O escore de Karnofsky (KPS) é utilizado desde a década de 70, utilizando pontuação conforme o grau de incapacidade em escala decrescente, onde 100 é o indivíduo plenamente capaz e pontuações mais próximas ao zero referem-se a indivíduos já plenamente incapazes, em estado final devida, sendo utilizado em doenças crônicas e consumptivas, principalmente câncer, mas podendo ser utilizado em outras patologias, como no caso cirróticos.<sup>78</sup> Avalia a capacidade física geral do indivíduo, seu grau de atividade e dependência de cuidados médicos, com graus mais baixos correlacionando-se fortemente com mortalidade e os graus mais altos não necessariamente tendo maior sobrevida, mas evidenciando melhor capacidade física.<sup>79</sup>

De acordo com a pontuação 3 diferentes categorias são atingidas: A) 1 a 40 – incapaz, requer cuidados e assistência especiais) 50-70 – Incapaz para o trabalho, mas apto para a vida doméstica, requer assistência de forma variável) 80-100 – Apto para conduzir o trabalho e vida doméstica normalmente.

### **3 Objetivos**

---

### **3.1 Objetivo primário**

Medir a prevalência de trombose venosa profunda em cirróticos do Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do HCFMUSP.

### **3.2 Objetivos secundários**

Avaliar o grau e presença de doença venosa crônica em cirróticos do ambulatório do serviço de gastroenterologia do HC-FMUSP.

Avaliar possíveis fatores relacionados a doença venosa nos pacientes com cirrose.

Avaliar fatores relacionados ao risco de TVP nos pacientes com cirrose.

## **4 *Materials e Métodos***

---

## **4.1 Metodologia**

### **4.1.1 Aspectos éticos**

Para avaliação da prevalência de doença venosa entre os pacientes portadores de cirrose hepática, foi realizado estudo transversal, após aprovação no CEP do HC-FMUSP. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 6), cujo modelo foi adotado pelo CEP do HC-FMUSP, para cumprir obrigatoriedade imposta pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), onde os objetivos e procedimentos do trabalho foram detalhados em linguagem simples e acessível ao leigo, e assegurado ao paciente a continuidade de seu acompanhamento médico independente de o mesmo aceitar ou não participação no estudo.

### **4.1.2 População estudada**

Cada paciente foi avaliado apenas uma vez para verificação da presença de doença venosa. No total 119 paciente preencheram todos os critérios para inclusão no estudo. Foram estudados pacientes portadores de cirrose hepática diagnosticados pela equipe de Hepatologistas do HC-FMUSP conforme critérios clínicos, de imagem e laboratoriais, todos do ambulatório de transplante hepático, ascite e hepatologia, do serviço de cirurgia do aparelho digestivo do HC-FMUSP. Durante o período de atendimento ambulatorial dos pacientes, foram avaliados aqueles que foram chamados para consultas em determinado dia e que estão aguardando o transplante em diferentes tempos, podendo variar de alguns anos até poucos dias. Essa metodologia permite que se obtenham dados de prevalência de doença venosa grave em diferentes períodos.

### **4.1.3 Desenvolvimento do estudo**

Este trabalho representa um estudo observacional realizado em um único centro, com a coleta de dados, o exame clínico e o EDV realizada pelo mesmo pesquisador, utilizando o prontuário para a coleta dos dados laboratoriais e de imagem. Foi realizada avaliação clínica e exame físico de membros inferiores com aparelho de ECD para verificação do estado funcional da circulação venosa e classificação, segundo critérios estabelecidos internacionalmente.

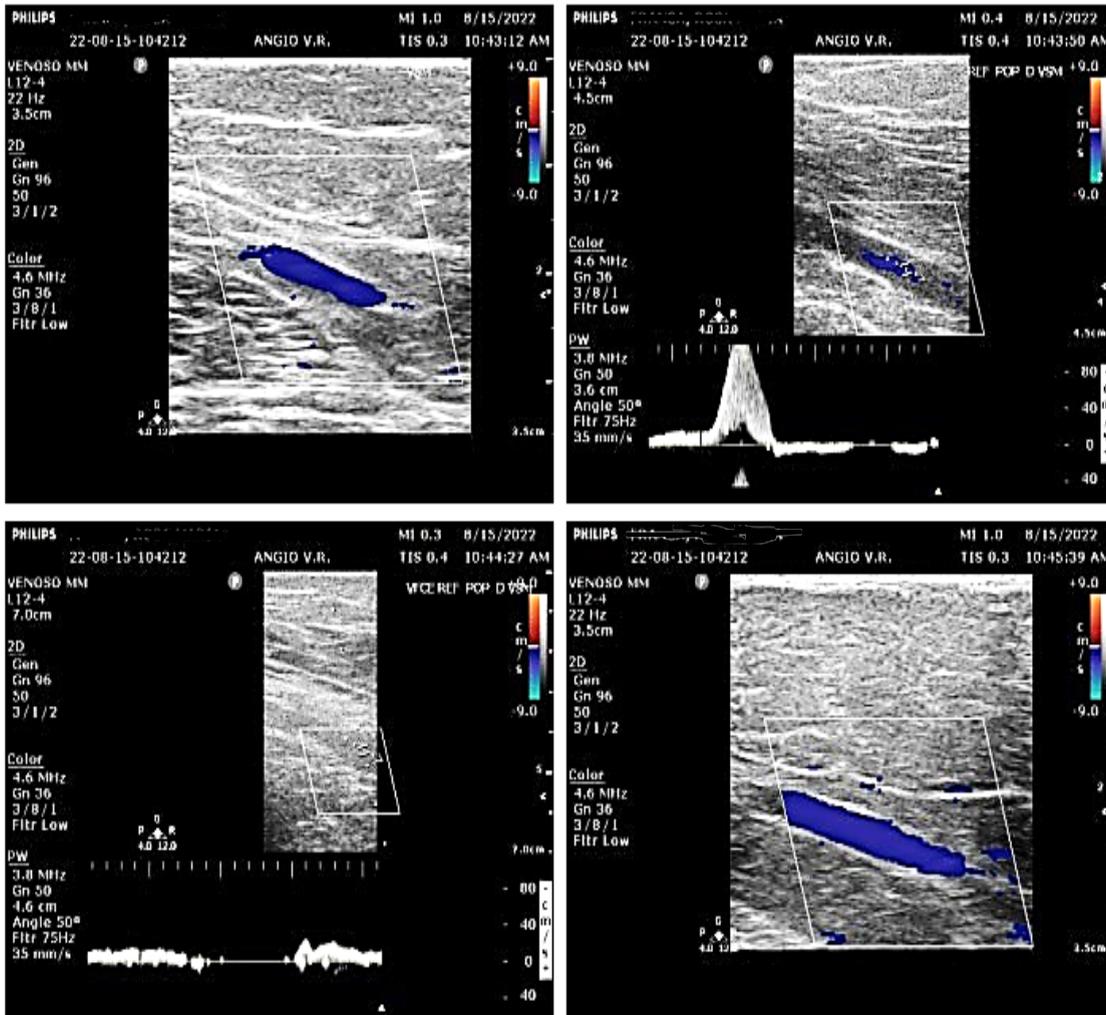
O exame físico foi feito, inicialmente, com o paciente em ortostatismo, avaliando-se edema, presença de lipodermatoesclerose ou hiperpigmentação, presença de varizes e úlceras ativas ou cicatrizadas. Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, ajudaram a preencher a ficha de avaliação com dados antropométricos, demográficos e clínicos.

A avaliação clínica foi feita imediatamente antes ou imediatamente após a avaliação física sendo constituída por questionários padronizados específicos para avaliação da integralidade do sistema venoso em membros inferiores, escala de avaliação da insuficiência hepática, escalas de avaliação de atividades da vida diária e questionários de avaliação de dor, desconforto e incapacidades relacionadas com varizes. Entre os questionários utilizados, estão: Escala de Performance, de Karnofsky (Anexo 1); Escala de Child-Turcote-Pugh (Anexo 2); Escala VCSS (Anexo 3) e escala de Villalta para síndrome pós trombótica (Anexo 4).

Os dados obtidos com a aplicação desses questionários foram avaliados, bem como sua associação com a avaliação física prévia, com os dados verificados na avaliação da insuficiência hepática e com os valores e dados diagnosticados pelo exame de EDV.

O EDV foi realizado de início em decúbito dorsal, para avaliação das veias cava inferior e ilíacas, das veias femoral comum, superficial, profunda e poplítea, visando avaliar perviedade, presença ou ausência de refluxo, espessura da parede venosa, presença ou ausência de fibrose

intraluminal ou trombose parcialmente recanalizados, além de mensuração do fluxo venoso em repouso em ambas as veias femorais, velocidade e avaliação da fasicidade respiratória. (Figura 22).



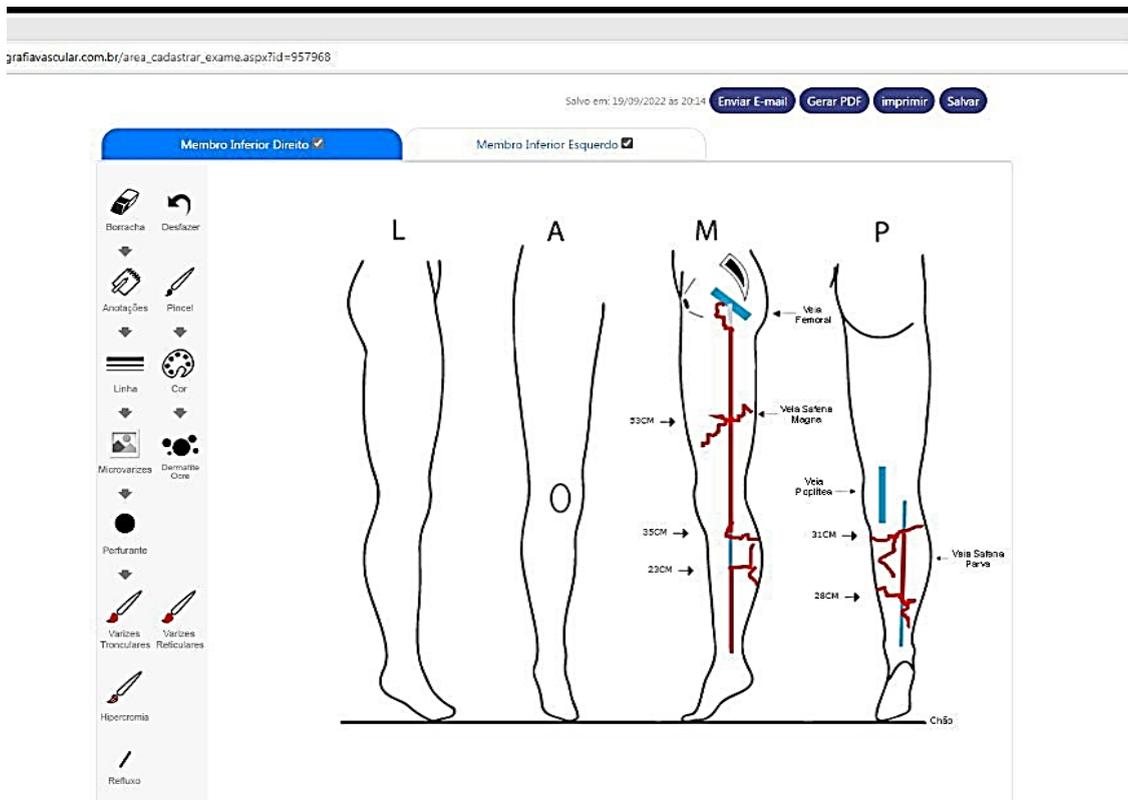
**Figura 18:** Esquema ilustrativo do exame de Ecocolor Doppler venoso (EDV). **Fonte:** autoria própria

Posteriormente, o paciente foi colocado em posição ortostática, a fim de realizar manobras de compressão distal para avaliar o refluxo venoso e o sistema venoso superficial. Foi realizada varredura das veias safenas interna e externa em sentido transversal e longitudinal com medida dos diâmetros, avaliação de refluxo patológico, sinais de flebite previa ou recente. Avaliou-se ainda em ortostatismo as veias poplíteas, musculares, tibiais posteriores e anteriores e fibulares.

Para o diagnóstico de TVP Foram utilizados como critérios para o diagnóstico o teste de compressibilidade, a verificação do fluxo venoso e suas

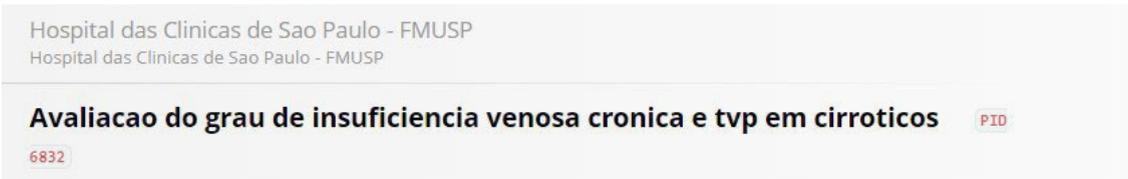
alterações e, quando possível, a visualização de material ecogênico, sugestivo de trombo, no interior das veias. A TVP foi considerada proximal quando envolvia veia poplíteia e/ou veias mais proximais (ilíaca, femoral comum e femoral superficial) e distal quando era restrita às veias da perna (fibulares e/ou tibiais posteriores).

Os laudos de todos os exames foram inseridos em programa on line de laudos apropriado (CARTOGRAFIA VASCULAR®). (Figura 19).



**Figura 19:** Esquema ilustrativo do programa on line de laudos Cartografia Vascular®. Fonte: autoria própria

Realizada coleta de dados laboratoriais do prontuário nas datas mais próximas ao momento da coleta de dados. Realizado cálculo do IMC segundo os critérios da OMS.<sup>79</sup> Os dados coletados foram introduzidos no sistema de banco de dados eletrônico *Red Cap*, e em planilha Excel para posterior análise estatística. (Figura 20).



**Figura 20:** Esquema ilustrativo do programa de coleta de dados Red Cap®.

**Fonte:** autoria própria

#### **4.1.4 Critérios de inclusão**

Os pacientes deverão apresentar cirrose hepática em seus diferentes graus e etiologias;

Devem concordar em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### **4.1.5 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes sem quadro de cirrose hepática ou aqueles que não concordarem em participar do estudo.

#### **4.1.6 Recursos necessários para a realização do estudo**

Foi utilizado aparelho de Doppler R3 Samsung MEDISON®, calibrado e aferido corretamente, segundo padrões previamente ajustados. (Figura 21).

#### **4.1.7 População estudada**

Foram avaliados os pacientes regularmente listados em fila de espera para o transplante hepático, além dos pacientes em consulta no ambulatório de hepatologia e ascite do departamento de gastroenterologia do HCFMUSP, setor de transplante, O diagnóstico de cirrose hepática foi feito pela equipe de hepatologia do ambulatório do HCFMUSP com base em aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem.



**Figura 21:** Foto do aparelho de ultrassonografia com Doppler usado no estudo Medison R3®. **Fonte:** autoria própria.

## 4.2 Análise estatística

Visando estimar a prevalência e determinar os fatores de risco para trombose venosa profunda e também identificar os fatores de risco para insuficiência venosa crônica, foram construídos modelos de regressões linear e logística.

Foram consideradas as variáveis avaliadas no exame clínico, exame físico, estudo venoso com aparelho ultrassom com doppler colorido e questionários padronizados específicos para avaliação da integralidade do sistema venoso em membros inferiores. As variáveis foram divididas em 7 (sete) grupos: caracterização dos pacientes, trombose, cirrose, insuficiência venosa crônica, dados laboratoriais, comorbidades e outras variáveis avaliadas.

### 4.2.1 Caracterização dos pacientes

- Idade (anos);
- IMC: Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>);
- IMC categorizado;

- Peso normal (inferior a 25 kg/m<sup>2</sup>);
- Sobrepeso (entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>);
- Obesidade (superior a 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Consumo de álcool: ex-etilista, etilista ativo e ausência do hábito;
- Hábito de fumar: ex-tabagista, tabagista ativo e ausência do hábito;
- Cirurgia prévia: ausência e presença de cirurgia em cavidade abdominal ou hérnia.

#### **4.2.2 Escore de Karnofsky**

De acordo com a pontuação, 3 diferentes categorias são definidas:

- 0, 10, 20, 30 e 40: incapaz, requer cuidados e assistência especiais;
- 50, 60 e 70: incapaz para o trabalho, mas apto para a vida doméstica; requer assistência de forma variável;
- 80, 90 e 100: apto para conduzir o trabalho e vida doméstica normalmente;

#### **4.2.3 Trombose**

- Trombose venosa profunda (TVP): ausência ou presença.

#### **4.2.4 Cirrose**

Child Pugh – escala de gravidade de cirrose hepática são definidas 3 classes:

- Classe A: pontuação entre 5 e 6;
- Classe B: pontuação entre 7 e 9;
- Classe C: pontuação entre 10 e 15.

#### **4.2.5 Insuficiência venosa crônica**

VCSS – escala de gravidade clínica venosa. A escala de VCSS, crescente de gravidade, consta de 10 descritores. Cada descritor recebe uma pontuação de 0 a 3, portanto a pontuação máxima é de 30.

VILLALTA – escala de gravidade de doença venosa com sintomas e sinais clínicos. A escala de Villalta, crescente de gravidade, consta de 12 sinais. Cada sinal é classificado de acordo com sua intensidade e recebe pontuação de 0 a 3 pontos, portanto a pontuação máxima é de 36.

CEAP – classificação clínica da doença venosa. Na classificação CEAP, os sinais clínicos são divididos em 7 classes variando de C0 a C6, sendo o C0 total ausência de sinais relacionados a doença venosa e o C6 úlcera venosa ativa. Às classes são associados escores de 0 a 6 e na literatura esta escala é analisada como uma variável numérica, ou dicotomizada em C0 a C3 (0 a 3) e C4 a C6 (4 a 6).

Com base na CEAP, foi criada a variável Edema, definida como:

- Ausência, se C0 a C2;
- Presença, se C3 a C6.

#### **4.2.6 Dados laboratoriais**

- Albumina (g/dl);
- Bilirrubina total (mg/dl);
- Creatinina (mg/dl);
- Plaquetas ( $10^3/\mu\text{l}$ );
- Ureia (mg/dl).

### 4.2.7 Comorbidades

- Ascite: ausente, leve/moderada ou volumosa/refratária;
- Diabetes Mellitus: ausência ou presença;
- Encefalopatia: nenhuma, grau 1 – 2 ou grau 3 – 4;
- Hepatocarcinoma: ausência ou presença;
- Hérnia: ausência ou presença;
- Hipertensão Arterial Sistêmica: ausência ou presença;
- Infecção por Vírus de Hepatite B ou C: ausência ou presença;
- Insuficiência Cardíaca Crônica: ausência ou presença;
- Insuficiência Renal Crônica: ausência ou presença;
- Ortostatismo: < 3 horas, 3 - 6 horas e > 6 horas;
- Varizes de Esôfago: ausência ou presença.

### 4.2.8 Outros

- Baveno - Avaliação da Gravidade da Hipertensão Portal;
  - o 1º grau: Sem varizes de esôfago ou hemorragia digestiva;
  - o 2º grau: Com varizes de esôfago, mas sem hemorragia digestiva;
  - o 3º grau: Com hemorragia digestiva;
  - Presença de Shunt extracardiaco ao ecocardiograma transtorácico: ausente ou presente
- INR - Exame de Coagulação: "Razão Normalizada Internacional" é o quociente entre o tempo de ativação de protrombina de um único paciente e o tempo normal da população;
- INR dicotomizada: a INR foi dicotomizada segundo o valor 1,5 recomendado na literatura, ou seja, foram criadas as categorias “menor que 1,5” ou “maior ou igual a 1,5”.

Na análise estatística foi avaliada a prevalência do desfecho insuficiência venosa crônica e trombose venosa profunda nos pacientes do estudo. Os dados foram apresentados em tabelas, juntamente com os principais dados clínicos dos pacientes. Foram realizados testes de hipóteses para verificação de correlações ou associações entre os dados, bem como formação de grupos, comparações entre variáveis ou regressões.



## 5.1 Análise descritiva

Nesta seção, é apresentada a análise descritiva dos dados com intuito de caracterizar o perfil dos pacientes e resumir os resultados do estudo. Posteriormente, modelos estatísticos adequados serão considerados para estimar a prevalência e identificar os fatores de risco para Trombose Venosa Profunda e para Insuficiência Venosa Crônica. A população total estudada foi de 119 pacientes. Observa-se que são pacientes desde jovens adultos, com idade mínima de 21 anos, até idosos, com idade máxima de 76 anos.

A média do IMC é 27kg/m<sup>2</sup>, valor caracterizado como sobrepeso. No entanto, 42,6% dos pacientes têm IMC classificado como normal. O primeiro quartil do desempenho de Karnofsky é igual a 60, ou seja, menos de 25,0% dos pacientes são incapazes de exercer o ofício e/ou vida doméstica. 61,2% dos pacientes não consomem álcool, 63,0% não fumam e 58,0% dos pacientes não fizeram, previamente, cirurgia em cavidade abdominal ou hérnia. Os dados basais foram resumidos na tabela 3.

**Tabela 3:** Dados basais dos pacientes incluídos no estudo

	N	Méd ± Dp	Mediana (Min - Máx)
<b>Idade</b>	119	53,00 ± 13,23	57 (21 - 76)
<b>IMC</b>	115	27,00 ± 5,07	25,7 (19,5 - 40,4)
<b>MELD</b>	119	14,77 ± 4,5	15 (6 - 25)
<b>Albumina</b>	119	3,30 ± 0,79	3,4 (0,7 - 5)
<b>Bilirrubina total</b>	119	2,15 ± 2,46	1,28 (0,2 - 14,2)
<b>Creatinina</b>	118	1,19 ± 0,69	0,96 (0,47 - 3,79)
<b>Ureia</b>	118	46,0 ± 35,0	35 (10 - 232)
<b>Plaquetas</b>	118	99,5 ± 64,0	89 (10 - 299)
<b>INR</b>	119	1,41 ± 0,43	1,25 (0,9 - 3,6)

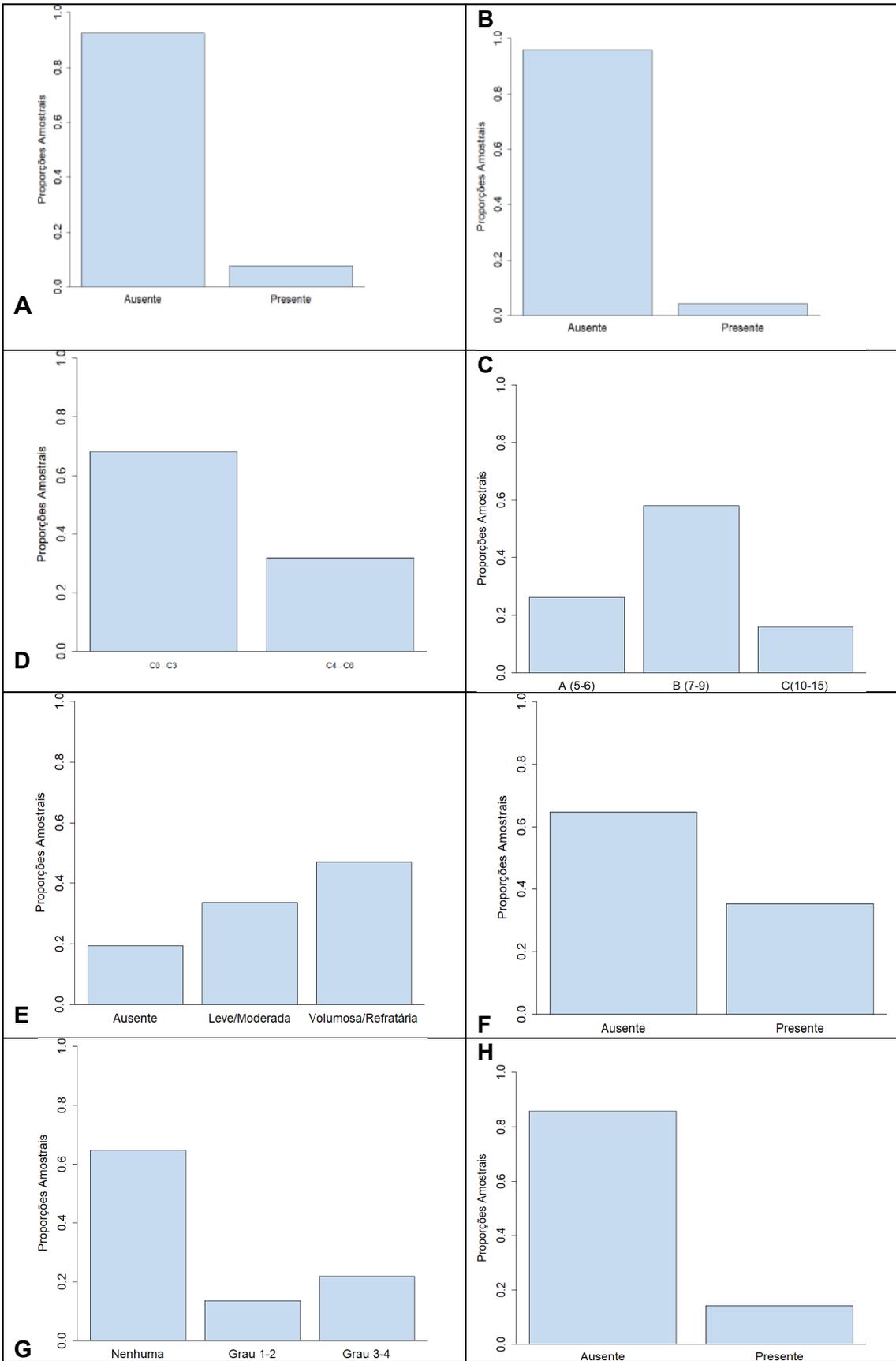
A presença de TVP ocorreu em 9 (7,6%) dos pacientes e 5 (4,2%) pacientes apresentaram trombofilias. A maioria dos pacientes (58%) foi classificada na categoria B da escala de gravidade de cirrose hepática Child Pugh. A mediana da escala de cirrose usada para filas de transplante hepático é 15. As etiologias da cirrose mais prevalentes foram a alcoólica (23,5%) e NASH (gordurosa) (22,7%).

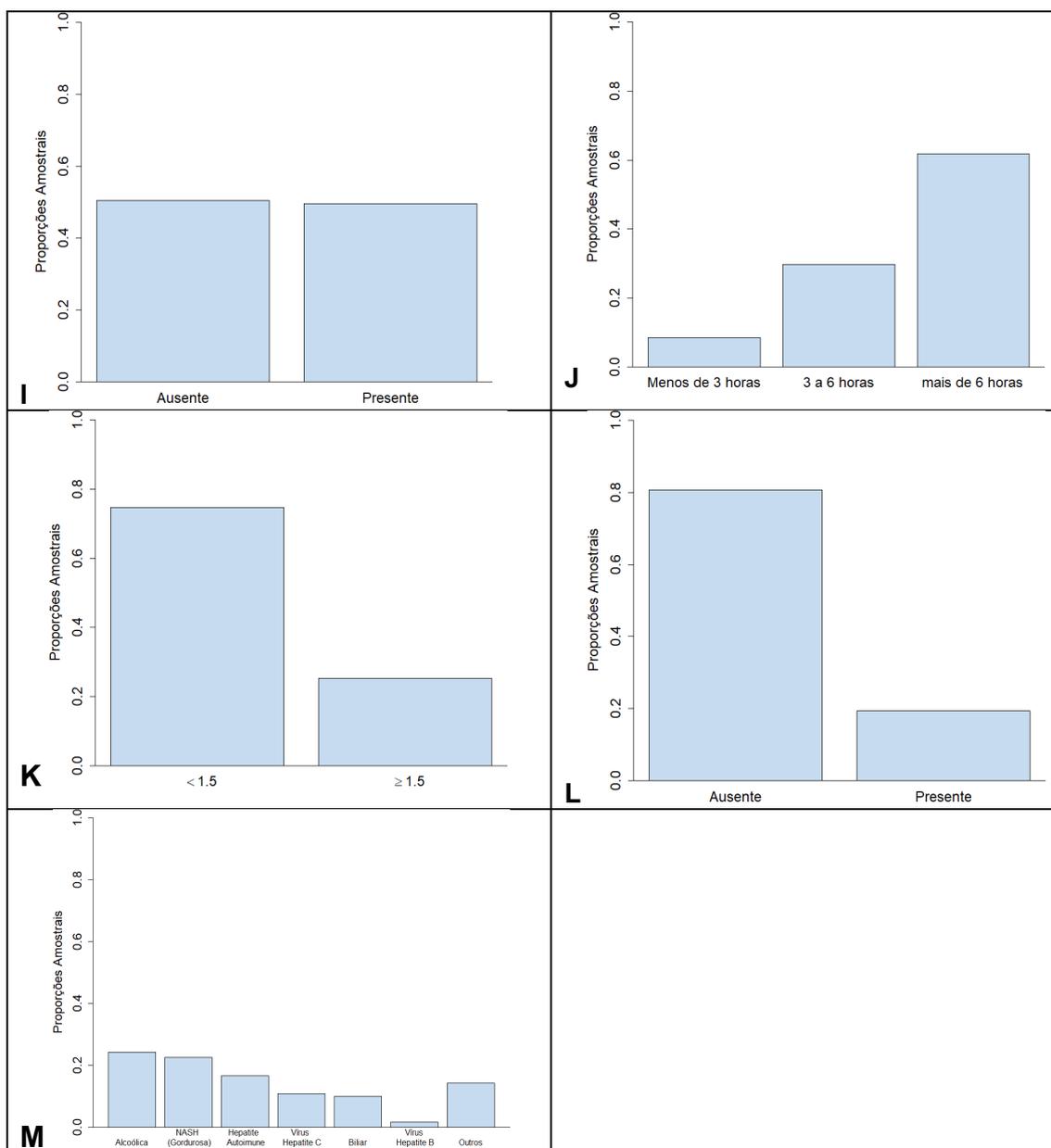
A categoria de ascite mais prevalente é a volumosa / refratária (47,1%), 64,7% não possuem diabetes mellitus e nenhum grau de encefalopatia. Há ausência de hepatocarcinoma em 85,7% dos pacientes, 50,4% não possuem hérnia, 66,4% não possuem hipertensão arterial sistêmica, 84,0% não sofreram infecção por vírus de hepatite B ou C, 98,3% não possuem insuficiência cardíaca crônica e 86,6% não possuem insuficiência renal crônica e 73,9% possuem varizes de esôfago.

Observa-se que 68,1% dos pacientes foram classificados nas categorias C0 até C3 da escala CEAP, ou seja, não apresentaram manifestações clínicas mais graves da doença venosa. A partir dos valores da CEAP, obteve-se que 64 (53,8%) pacientes apresentam Edema. Tabela 4 e gráfico 1.

**Tabela 4:** Distribuições de frequências e porcentagens de estadiamentos e comorbidades nos pacientes incluídos no estudo

Estadiamento / comorbidade		n (%)
<b>TVP</b>	Ausência	110 (92,4%)
	Presença	9 (7,6%)
<b>Trombofilia</b>	Ausência	114 (95,8%)
	Presença	5 (4,2%)
<b>Child Pugh</b>	A (5 - 6)	31 (26,0%)
	B (7 - 9)	69 (58,0%)
	C (10 - 15)	19 (16,0%)
<b>CEAP</b>	C0 - C3	81 (68,1%)
	C4 - C6	38 (31,9%)
<b>Ascite</b>	Ausência	23 (19,3%)
	Leve - moderada	40 (33,6%)
	Volumosa - refratária	56 (47,1%)
<b>Diabetes Méllitus</b>	Ausência	77 (64,7%)
	Presença	42 (35,3%)
<b>Encefalopatia</b>	Nenhuma	77 (64,7%)
	Grau 1 - 2	16 (13,4%)
	Grau 3 - 4	26 (21,9%)
<b>Hepatocarcinoma</b>	Ausência	102 (85,7%)
	Presença	17 (14,3%)
<b>Hérnia</b>	Ausência	60 (50,4%)
	Presença	59 (49,6%)
<b>Hipertensão arterial sistêmica</b>	Ausência	79 (66,4%)
	Presença	40 (33,4%)
<b>Infecção por vírus de hepatite B ou C</b>	Ausência	100 (84,0%)
	Presença	19 (16,0%)
<b>Insuficiência cardíaca crônica</b>	Ausência	117 (98,3%)
	Presença	2 (1,7%)
<b>Insuficiência renal crônica</b>	Ausência	103 (86,6%)
	Presença	16 (13,4%)
<b>Ortostatismo</b>	Inferior a 3 horas	10 (8,5%)
	Entre 3 e 6 horas	35 (29,7%)
	Superior a 6 horas	73 (61,8%)
<b>INR</b>	< 1,5	84 (70,6%)
	≥ 1,5	35 (29,4%)
<b>Uso de anticoagulante oral</b>	Ausência	96 (80,7%)
	Presença	23 (19,3%)
<b>Etiologia da cirrose</b>	Alcoólica	28 (23,5%)
	NASH	27 (22,7%)
	Autoimune	20 (16,8%)
	Vírus hepatite C	13 (10,9%)
	Biliar	12 (10,1%)
	Vírus hepatite B	2 (1,7%)
	Outros	17 (14,3%)





**Gráfico 1:** Gráfico da distribuição de indivíduos em cada categoria de Child Pugh – escala de gravidade de cirrose hepática. **A:** Presença de TVP; **B:** Presença de trombofilia; **C:** Prevalência de Child-Pugh por categoria; **D:** Classificação CEAP; **E:** Grau de ascite; **F:** Presença de diabetes mellitus; **G:** Prevalência grau de encefalopatia; **H:** Presença de Hepatocarcinoma; **I:** Presença de hérnia inguinal; **J:** Prevalência de tempo de ortostatismo; **K:** Categoria de INR; **L:** Utilização de anticoagulante; **M:** Etiologia da cirrose

As medidas descritivas para as escalas de gravidade da doença hepática, da doença venosa crônica VCSS e Villalta, respectivamente, estão apresentadas na tabela 5. Pelo menos 50,0% dos pacientes têm valor da escala VCSS inferior a 6, lembrando que tal escala varia entre 0 e 30, crescente de gravidade. A mediana da escala de gravidade Villalta é 13, lembrando que tal escala varia entre 0 e 36, crescente de gravidade.

**Tabela 5: Medidas descritivas para MELD Score - escala usada para filas de transplante hepático, VCSS - escala de gravidade clínica venosa e Villalta.**

	<b>N</b>	<b>Média ± Dp</b>	<b>Mediana (Q1 - Q3)</b>	<b>Mín. - Máx</b>
<b>MELD</b>	119	14,77 ± 4,50	15,00 (11,00 - 18,00)	6,00 - 25,00
<b>VCSS</b>	119	6,73 ± 4,34	6,00 (4,00 - 10,00)	0,00 - 20,00
<b>Villalta</b>	119	13,63 ± 8,19	13,00 (8,00 - 20,00)	0,00 - 32,00

## 5.2 Identificação de fatores de risco para trombose venosa profunda (TVP)

Nesta seção, é analisada, de forma descritiva, a associação entre a TVP e variáveis que possam ser fatores de risco para essa doença. Essas variáveis são:

- Idade;
- IMC;
- Trombose veia porta;
- Trombofilias;
- Child Pugh - Escala de Gravidade de Cirrose Hepática;
- MELD Score - Escala de Cirrose usada para Filas de Transplante Hepático;
- Etiologia da cirrose;
- Albumina;
- Plaquetas;
- Insuficiência renal crônica;
- INR - "Razão Normalizada Internacional" do exame de coagulação.

A média da idade observada no grupo com TVP (54 anos) é maior do que no grupo sem TVP. A mediana do IMC dos pacientes sem TVP (25,7 kg/m<sup>2</sup>) é inferior à mediana dos pacientes portadores de TVP (27,0 kg/m<sup>2</sup>); Há uma prevalência maior de TVP em pacientes com trombofilias (20,0%) do que sem tal enfermidade (7,0%), indicando uma associação entre as duas variáveis. As medidas descritivas da MELD Score - escala de cirrose usada para filas de transplante hepático - também não sugerem associação dessa escala com a

ocorrência de TVP; A prevalência de TVP pode ser considerada alta em todas as etiologias da cirrose, exceto na relacionada ao Vírus da hepatite B. As medidas descritivas da albumina e das plaquetas sugere não haver associação entre a ocorrência de TVP e essas variáveis (tabela 6).

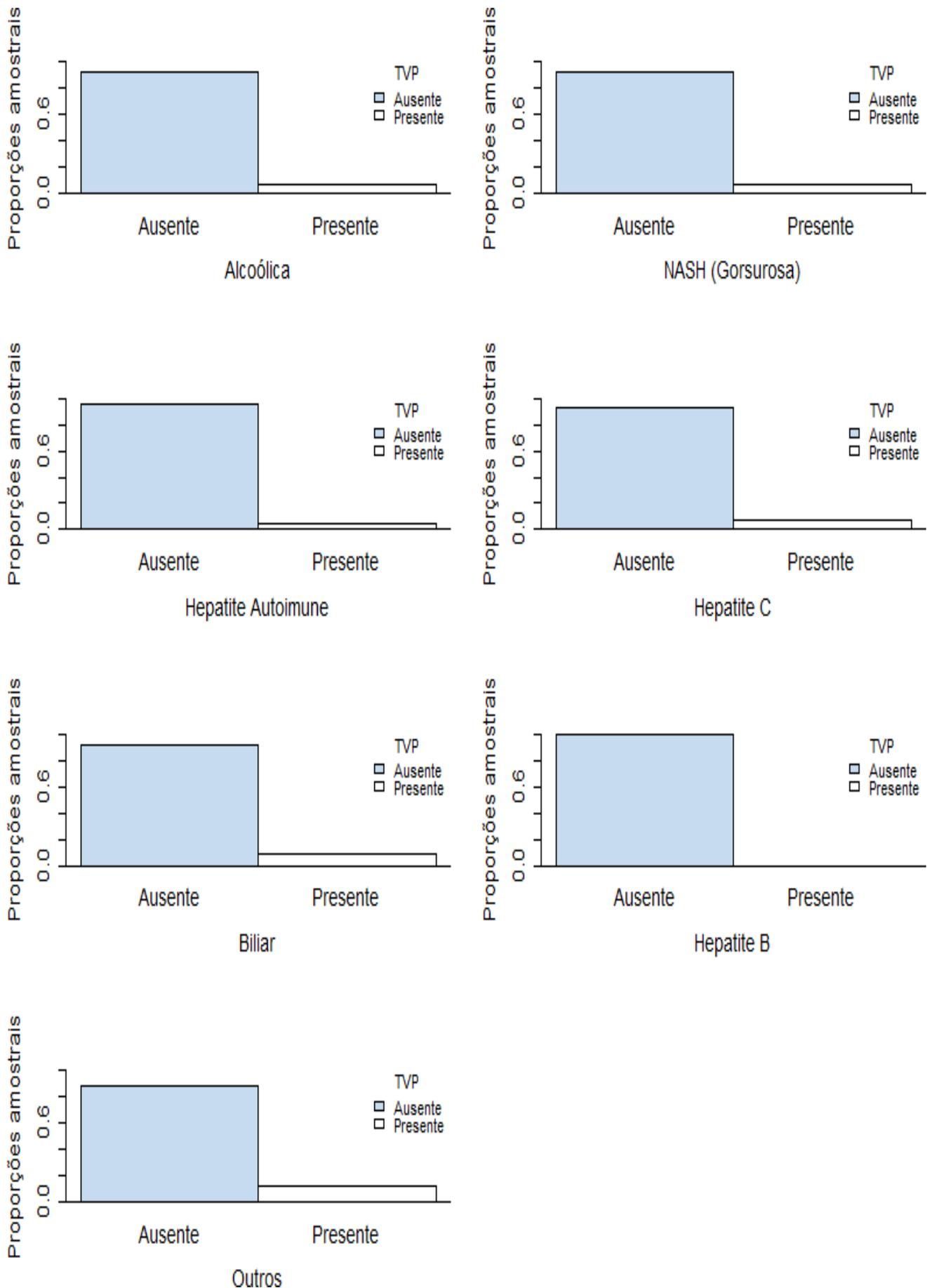
**Tabela 6: Medidas descritivas para Idade, IMC e MELD por TVP**

		<b>N</b>	<b>Média ± Dp</b>	<b>Mediana (Q1 - Q3)</b>	<b>Mín. - Máx</b>
<b>Idade</b>	Ausência TVP	110	53,99 ± 13,48	57,00 (46,00 - 64,00)	21,00 - 76,00
	Presença TVP	9	54,11 ± 10,20	55,00 (46,00 - 59,00)	38,00 - 70,00
<b>IMC</b>	Ausência TVP	106	27,06 ± 5,07	25,71 (23,08 - 30,40)	19,50 - 40,39
	Presença TVP	9	27,07 ± 4,07	27,03 (24,00 - 28,65)	21,22 - 35,15
<b>MELD Score</b>	Ausência TVP	110	14,85 ± 4,51	15,00 (11,25 - 18,00)	6,00 - 25,00
	Presença TVP	9	13,89 ± 4,51	15,00 (9,00 - 18,00)	8,00 - 20,00

Ausência de TVP em pacientes com insuficiência renal crônica; As medianas da INR dos grupos com e sem de TVP são similares, não sugerindo associação entre essas variáveis. No entanto, considerando a INR dicotomizada, verifica-se uma maior prevalência de TVP (8,7%) nos pacientes com INR <1,5 (tabela 7). O gráfico 2 mostra a distribuição de TVP em cada categoria de Etiologia da cirrose.

**Tabela 7: Distribuições de frequências e porcentagens de TVP por Etiologia da cirrose**

		<b>Ausência TVP</b>	<b>Presença TVP</b>
<b>Trombofilia</b>	Ausência	106 (93,0%)	8 (7,0%)
	Presença	4 (80,0%)	1 (20,0%)
	Total	110 (92,4%)	9 (7,6%)
<b>Child Pugh</b>	A (5 - 6)	28 (90,3%)	3 (9,7%)
	B (7 - 9)	64 (92,8%)	5 (7,2%)
	C (10 - 15)	18 (94,7%)	1 (5,3%)
	Total	110 (92,4%)	9 (7,6%)
<b>Etiologia da cirrose</b>	Alcoólica	25 (92,9%)	2 (7,1%)
	NASH	25 (92,6%)	2 (7,4%)
	Hepatite autoimune	19 (95,0%)	1 (5,0%)
	Vírus hepatite C	12 (92,3%)	1 (7,7%)
	Biliar	11 (91,7%)	1 (8,3%)
	Vírus hepatite B	2 (100%)	0 (0,0%)
	Outros	15 (88,2%)	2 (11,8%)
<b>INR</b>	< 1,5	77 (91,7%)	7 (8,3%)
	≥ 1,5	33 (94,3%)	2 (5,7%)



**Gráfico 2:** Gráfico da distribuição de TVP em cada categoria de Etiologia da cirrose

### 5.3 Identificação de fatores de risco para insuficiência venosa crônica

Nesta seção, são avaliadas possíveis associações da insuficiência venosa crônica com as seguintes variáveis que podem constituir fatores de risco para a doença:

- Idade;
- IMC - Índice de Massa Corporal;
- Child Pugh - Escala de Gravidade de Cirrose Hepática;
- MELD Score - Escala de Cirrose usada para Filas de Transplante Hepático;
- Ascite;
- Hérnia;
- Ortostatismo;
- Presença de Shunt Extra cardíaco ao Ecocardiograma Trans torácico.

A análise descritiva será apresentada separadamente para cada uma das escalas, CEAP, VCSS e Villalta. Como Villalta e VCSS são escalas referentes à insuficiência venosa crônica e CEAP está relacionado a observações clínicas, será considerado na análise apenas Villalta, escala mais utilizada na área de pesquisa.

O comportamento conjunto das variáveis candidatas a fatores de risco para insuficiência venosa crônica e a CEAP categorizada é ilustrado na Tabela 8. É possível notar que as medidas descritivas de Idade e de IMC não sugerem associação dessas variáveis com a CEAP.

A mediana de Child Pugh dos pacientes classificados nas classes C4 a C6 (9,00) é superior à mediana dos pacientes classificados nas classes C0 a C3 (7,00);

**Tabela 8:** Medidas descritivas para Idade por CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada, IMC - índice de massa corporal por CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada e Child Pugh - Escala de Gravidade de Cirrose Hepática por CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada.

		N	Média ± Dp	Mediana (Q1 - Q3)	Mín. - Máx
Idade	C0 - C3	81	53,47 ± 13,78	57,00 (44,00 - 64,00)	21,00 - 75,00
	C4 - C5	38	55,13 ± 12,06	56,00 (46,50 - 63,00)	28,00 - 76,00
IMC	C0 - C3	78	27,11 ± 5,25	25,75 (22,89 - 30,85)	19,50 - 40,39
	C4 - C5	37	26,96 ± 4,75	25,70 (23,24 - 29,28)	20,28 - 39,44
Child Pugh	C0 - C3	81	7,59 ± 1,63	7,00 (6,00 - 9,00)	5,00 - 11,00
	C4 - C5	38	8,32 ± 1,61	9,00 (7,00 - 9,00)	5,00 - 11,00

As medidas descritivas de MELD Score também não sugerem associação dessa variável com CEAP. Com o aumento do grau de gravidade de Ascite, há um aumento da proporção de pacientes classificados na categoria que indica manifestações clínicas mais graves da doença venosa crônica (C4 a C6);

A porcentagem de pacientes classificados na categoria C4 a C6 naqueles sem hérnia é menor do que nos que têm hérnia. A maior porcentagem de pacientes classificados na Categoria C4 a C6 foi observada nos que permanecem em pé (Ortostatismo) por mais de 6 horas. A porcentagem de pacientes classificados nas classes C0 a C3 naqueles sem shunt (72,9%) é maior do que nos que têm shunt (63,3%).

O comportamento conjunto das variáveis candidatas a fatores de risco para insuficiência venosa crônica, VCSS – escala de gravidade clínica venosa e Villalta é ilustrado na Tabela 9.

**Tabela 9:** Medidas descritivas dos escores de MELD, VCSS e Villalta.

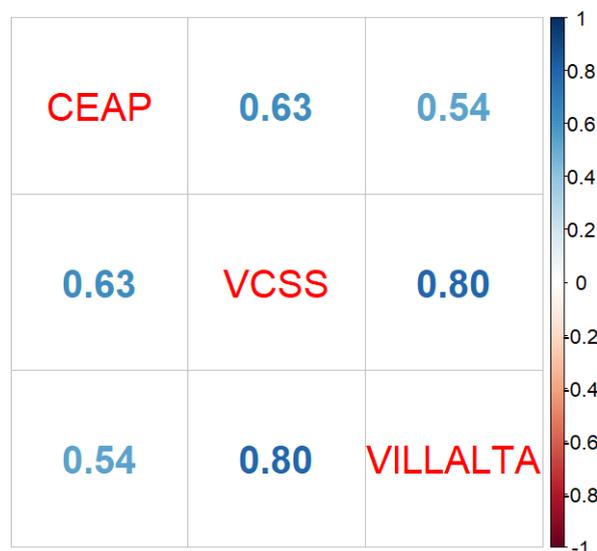
	N	Média ± Dp	Mediana (Q1 - Q3)	Mín. - Máx
MELD	119	14,77 ± 4,50	15,00 (11,00 - 18,00)	6,00 - 25,00
VCSS	119	6,73 ± 4,34	6,00 (4,00 - 10,00)	0,00 - 20,00
Villalta	119	13,63 ± 8,19	13,00 (8,00 - 20,00)	0,00 - 32,00

É possível notar que o coeficiente de correlação de Spearman entre VCSS e Idade é 0,123, não indicando uma associação entre as variáveis. O mesmo para o Índice de Massa Corporal, com o valor de 0,075 de coeficiente de correlação de Spearman. Todos os valores estão apresentados no gráfico 3.

Observa-se que à medida que, com o aumento do valor da VCSS, a Child Pugh tende a aumentar.

O valor do coeficiente de correlação de Spearman entre a escala MELD Score e a VCSS foi de 0,078, indicando ausência de associação entre as duas escalas.

- O coeficiente de correlação de Spearman entre Villalta e a Idade é 0,097, não demonstrando uma associação entre as variáveis;
- O coeficiente de correlação de Spearman entre o Índice de Massa Corporal e a Villalta é 0,099, sugerindo não haver correlação entre essas variáveis;
- O valor do coeficiente de correlação de Spearman entre a Villalta e a MELD Score foi 0,053, indicando que MELD Score e a Villalta não são associadas;



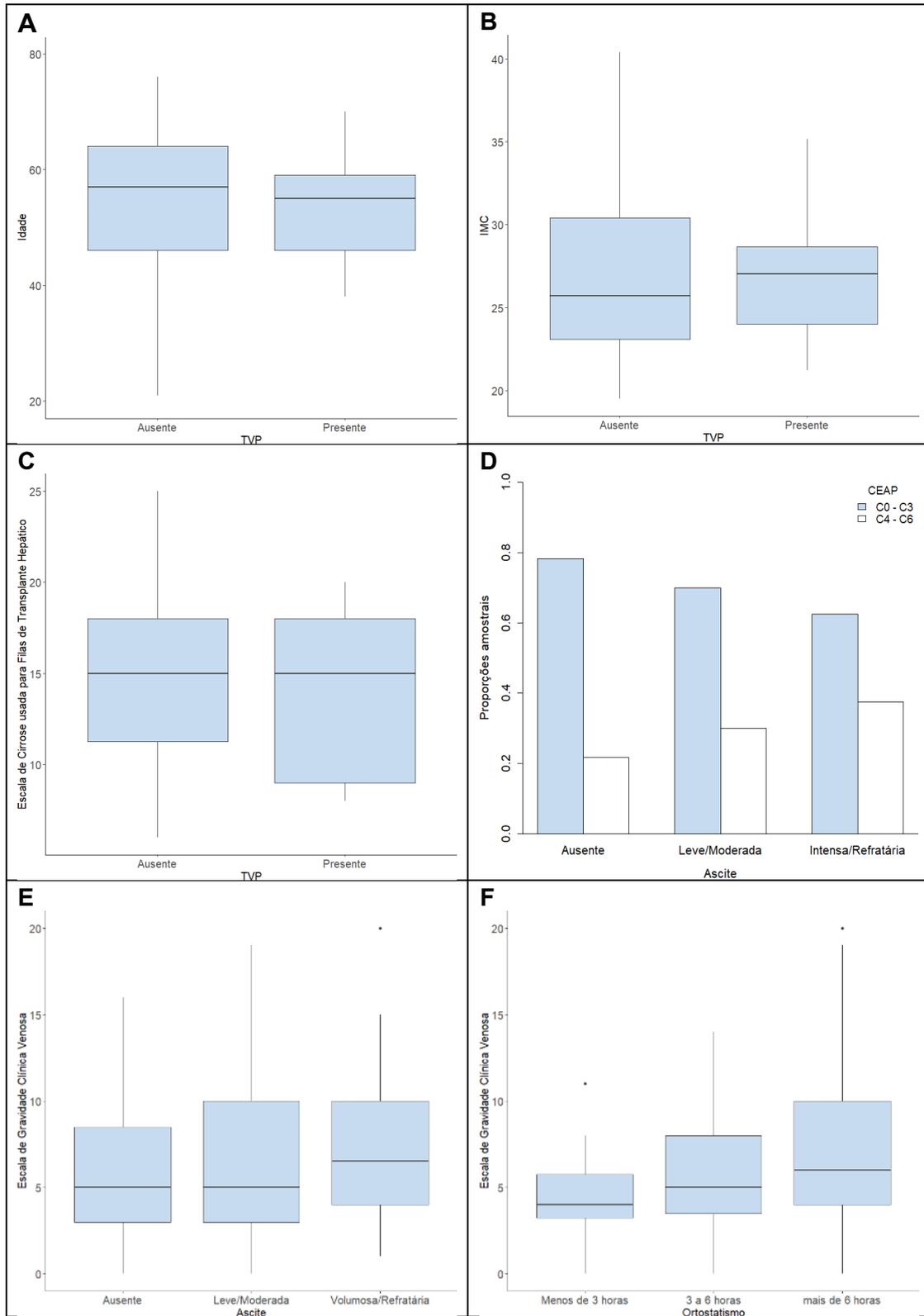
**Gráfico 3:** Matriz de correlação entre as escalas de insuficiência venosa crônica - CEAP, VCSS e Villalta

A mediana da escala VCSS observada em pacientes com ascite volumosa ou refratária é maior do a observada nos demais graus de ascite. As medidas descritivas da escala VCSS observadas nos grupos com e sem hérnia não sugerem associação entre essas variáveis. A média e a mediana da escala VCSS aumentam com o aumento do ortostatismo. As medidas descritivas de Presença

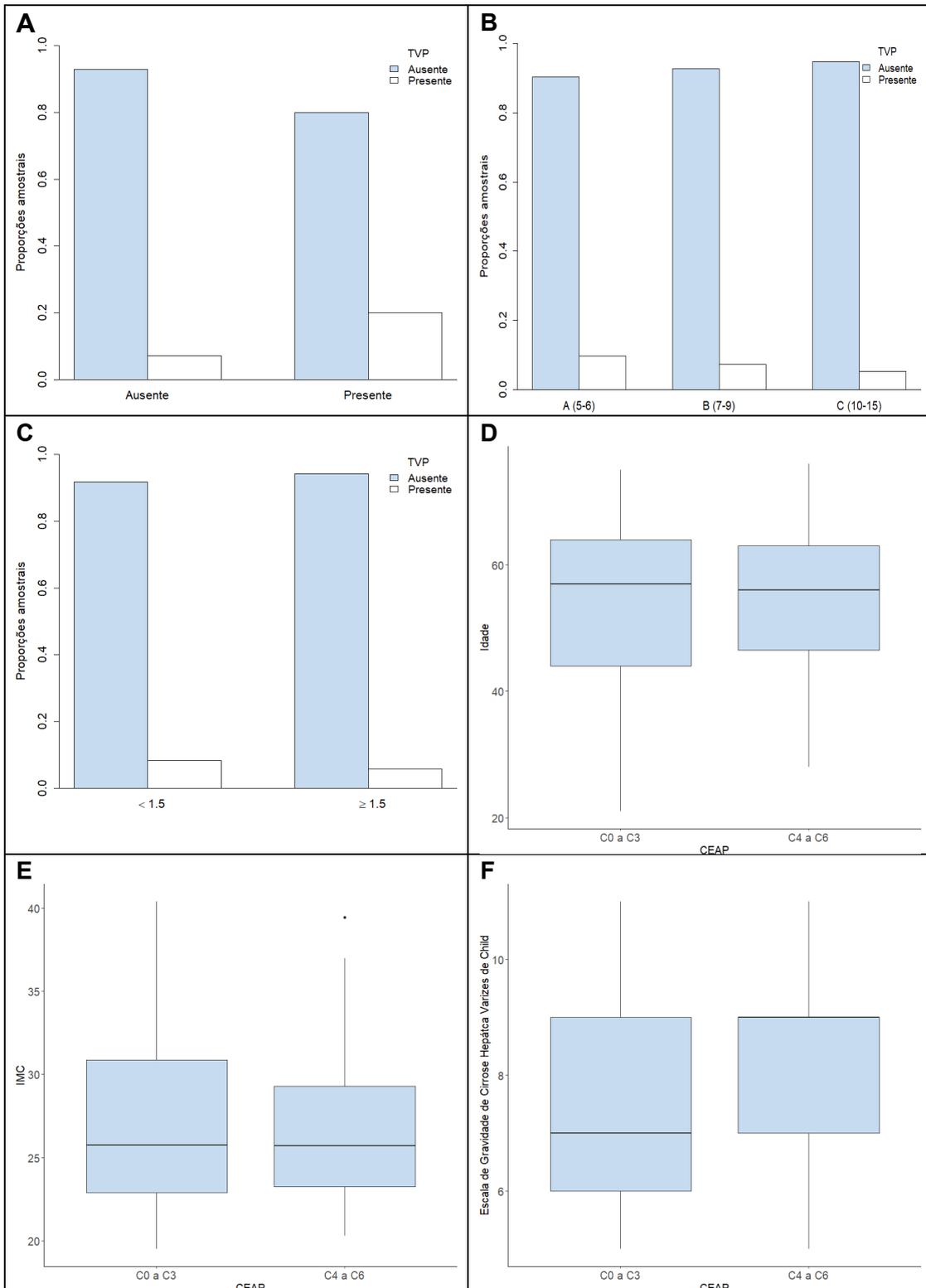
de Shunt extra cardíaco ao ecocardiograma trans torácico também não sugerem associação dessa enfermidade com a VCSS.

- As maiores médias e medianas da Villalta foram observadas na categoria da Child Pugh que indica maior gravidade de cirrose;
- As medidas descritivas de Villalta por categoria de Ascite e por categoria de Hérnia não sugerem associação dessas enfermidades com a ocorrência de IVC, apesar que a mediana de Villalta em pacientes com Hérnia (14,00) é superior daquela apresentada em pacientes sem Hérnia (11,00);
- A média e a mediana de Villalta tendem a aumentar, com o aumento do Ortostatismo;

O análise gráfica dos dados de medianas e intervalo-interquartil são apresentados nos gráficos 4 e 5.



**Gráfico 4:** **A.** Box plot de Idade (anos) por categoria de TVP. **B.** Box plot de IMC – Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>) por categoria de TVP. **C.** Box plot de MELD Score - escala de cirrose usada para Filas de Transplante Hepático por categoria de TVP. **D.** Gráfico da distribuição de CEAP - classificação clínica da doença venosa categorizada em cada categoria de Ascite. **E.** Box plot de VCSS – escala de gravidade clínica venosa por categoria de Ascite **F.** Box plot de VCSS – escala de gravidade clínica venosa por categoria de Ortostatismo



**Gráfico 5:** **A.** Gráfico da distribuição de TVP em cada categoria de Trombofilias. **B.** Gráfico da distribuição de TVP em cada categoria de Child Pugh - escala de gravidade de cirrose hepática. **C.** Gráfico da distribuição de TVP em cada categoria de "Razão Normalizada Internacional" (INR) do exame de coagulação dicotomizada. **D.** Box plot de Idade (anos) por categoria de CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada. **E.** Box plot de IMC - Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>) por categoria de CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada. **F.** Box plot de Child Pugh - escala de gravidade de cirrose hepática por categoria de CEAP – classificação clínica da doença venosa categorizada.

## 5.4 Análise inferencial

A seguir sucedem-se as etapas do processo de ajuste dos modelos de regressão para cada uma das variáveis respostas: TVP e Villalta.

### 5.4.1 Trombose venosa profunda (TVP)

Inicialmente, avaliou-se a associação entre o TVP e os possíveis fatores de risco, Idade, IMC, Trombose veia porta, Trombofilias, Child Pugh, MELD Score, etiologia da cirrose, Albumina, Plaquetas, Insuficiência renal crônica e INR - "Razão Normalizada Internacional" do exame de coagulação. Foi considerado o Child Pugh categorizado nas categorias A, B e C (ver descrição das variáveis).

Para avaliar a associação de TVP e cada uma das variáveis qualitativas, foi aplicado o teste exato de Fisher. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 10 Os valores-p apontam que não há associação de nenhum dos fatores de risco com a ocorrência de TVP.

As associações de TVP com as variáveis quantitativas: Idade, IMC, MELD Score, Albumina e Plaquetas, foram avaliadas por meio do teste t-Student<sup>80</sup> e os resultados obtidos apresentados na Tabela 10 e 11 apontam que não há diferença das médias das variáveis nas duas categorias de TVP e na associação com os fatores de risco na população de pacientes cirróticos.

**Tabela 10:** Resultados obtidos no teste exato de Fisher aplicado com o objetivo de avaliar a ocorrência de associação entre TVP e cada um dos fatores de risco (variáveis qualitativas)

Variável	p-valor
Trombose veia porta	0,860
Trombofilias	0,330
Child Pugh	0,890
Etiologia	0,650
IRC	> 0,999
INR	0,804

**Tabela 11:** Resultados obtidos no teste *t*-Student aplicado com o objetivo de avaliar a associação entre TVP os possíveis fatores de risco (variáveis quantitativas) para TVP na população de cirróticos

Variável	p-valor
Idade	0,974
IMC	0,997
MELD Score	0,555
Albumina	0,105
Plaquetas	0,403

Mesmo não tendo sido encontrada associação de nenhum dos fatores de risco individualmente com a ocorrência de TVP, foi ajustado um modelo de regressão logística buscando avaliar a associação da ocorrência da TVP e os fatores de risco conjuntamente.<sup>81</sup> No ajuste do modelo, foram aplicados os métodos automáticos de seleção de variáveis *backward* e *forward*.<sup>82</sup>

No entanto, tanto na seleção *backward*, quanto *forward*, não foi selecionada nenhuma variável que contribuísse de forma significativa para explicar a ocorrência de TVP. Foi também ajustado um modelo LASSO.<sup>82</sup> Porém nenhuma variável foi selecionada.

#### 5.4.2 Insuficiência venosa crônica (IVC)

Primeiramente, avaliou-se a associação entre o IVC, representado pela escala Villalta, e cada um dos possíveis fatores de risco, Idade, IMC, Child Pugh, MELD Score, Ascite, Edema, Hérnia, Ortostatismo, Presença de Shunt extracardiaco ao ecocardiograma transtoracico.

Para avaliar a associação da escala Villalta e cada uma das variáveis qualitativas, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis.<sup>83</sup> Lembrando que, nos casos em que a variável qualitativa possui duas categorias, o resultado obtido no teste é equivalente ao do teste de Mann-Whitney. Foi adotada uma abordagem não paramétrica, porque a análise descritiva apresentada no Apêndice B apontou que as distribuições da Villalta nas categorias dos fatores de risco categóricos podem não ser normais com a mesma variância em todas as categorias.

Na Tabela 12, são encontrados os resultados obtidos. Os valores-p apontam que não há diferença entre as distribuições da variável Villalta nas categorias de cada uma das variáveis: Ascite, Hérnia e Presença de Shunt extracardiaco ao ecocardiograma transtoracico.

**Tabela 12:** Resultados obtidos no teste de Kruskal-Wallis realizado com o objetivo de avaliar a existência de associação do Villalta e os fatores de risco para IVC (variáveis qualitativas)

Variável	Estatística	g.l.	p-valor
Edema	25,459	1	< 0,001
Hérnia	1,255	1	0,263
Shunt	0,011	1	0,917
Child Pugh	6,215	2	0,045
Ascite	0,909	2	0,635
Ortostatismo	3,769	2	0,152

As associações da escala Villalta com as variáveis quantitativas, Idade, IMC e MELD Score foram avaliadas por meio do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman.<sup>84</sup> Os valores dos coeficientes e correspondentes valores-p apresentados na Tabela 13 apontam que não há correlação entre Villalta e as variáveis quantitativas individualmente.

**Tabela 13:** Coeficiente de correlação de Spearman da escala Villalta e a Idade, IMC e MELD Score

Variável	Estatística	p-valor
Idade	25,3682	0,296
IMC	22,8462	0,294
MELD Score	26,6024	0,569

Foram, então, ajustados modelos de regressão linear múltipla tendo a Villalta como variável resposta e os fatores de risco como variáveis explicativas.<sup>85</sup> No ajuste do modelo, foram adotados os procedimentos automáticos de seleção de variáveis *forward* e *backward*. As variáveis Child Pugh, Edema e Ortostatismo foram selecionadas para compor o modelo final pelos dois métodos. O modelo ajustado é apresentado na Tabela 14.

**Tabela 14:** Resultados obtidos no último passo do processo de ajuste do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas.

Variáveis selecionadas	Estimativas dos coeficientes	Erro Padrão	Valor-p
Intercepto	3,698	2,534	0,147
Child Pugh B	3,037	1,549	0,052
Child Pugh C	2,743	2,141	0,203
Edema	7,411	1,332	<b>&lt; 0,001</b>
Ortostatismo 1	3,372	2,559	0,190
Ortostatismo 2	4,573	2,398	0,059

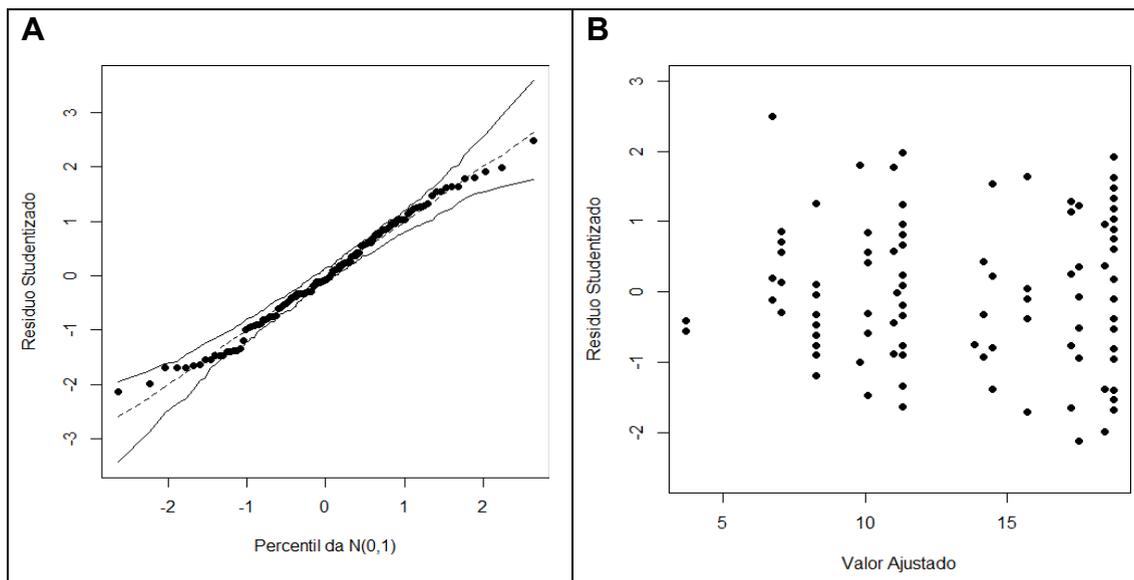
Nota-se que:

Fixados Edema e o grau de Ortostatismo, para pacientes classificados como Child Pugh B, é esperado um incremento, em média, de 3,037 na escala Villalta em relação aos classificados como Child Pugh A; para pacientes classificados em Child Pugh C, é esperado um acréscimo médio de 2,743 na escala Villalta em relação aos com Child Pugh A.

Fixados a classificação Child Pugh e o grau de Ortostatismo, para pacientes com Edema, é esperado que Villalta aumente, em média, 7,411 em relação aos sem Edema.

Fixado a classificação de Child Pugh e Edema, para pacientes que permanecem em Ortostatismo entre 3 e 6 horas, é esperado um incremento, em média, de 3,372, enquanto, para pacientes que permanecem em ortostatismo mais de 06 horas, um acréscimo médio de 4,573 na escala Villalta em relação àqueles com Ortostatismo menor que 03 horas.

O valor do coeficiente de determinação  $R^2$  foi de 0,28. A análise dos resíduos apresentada no gráfico 6 sugere que as suposições de normalidade e igualdade de variâncias dos erros estão satisfeitas.



**Gráfico 6:** **A:** Gráfico de probabilidade normal dos resíduos do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas. **B:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas

Foi também ajustado um modelo no qual a categoria B foi considerada como referência para Child Pugh e não foi encontrada diferença significativa entre a média na Villalta nas categorias Child Pugh B e C, mantidas constantes as demais variáveis no modelo. As categorias B e C do Child Pugh foram agrupadas e o modelo foi ajustado novamente. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 15.

**Tabela 15:** Resultados obtidos do ajuste do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas.

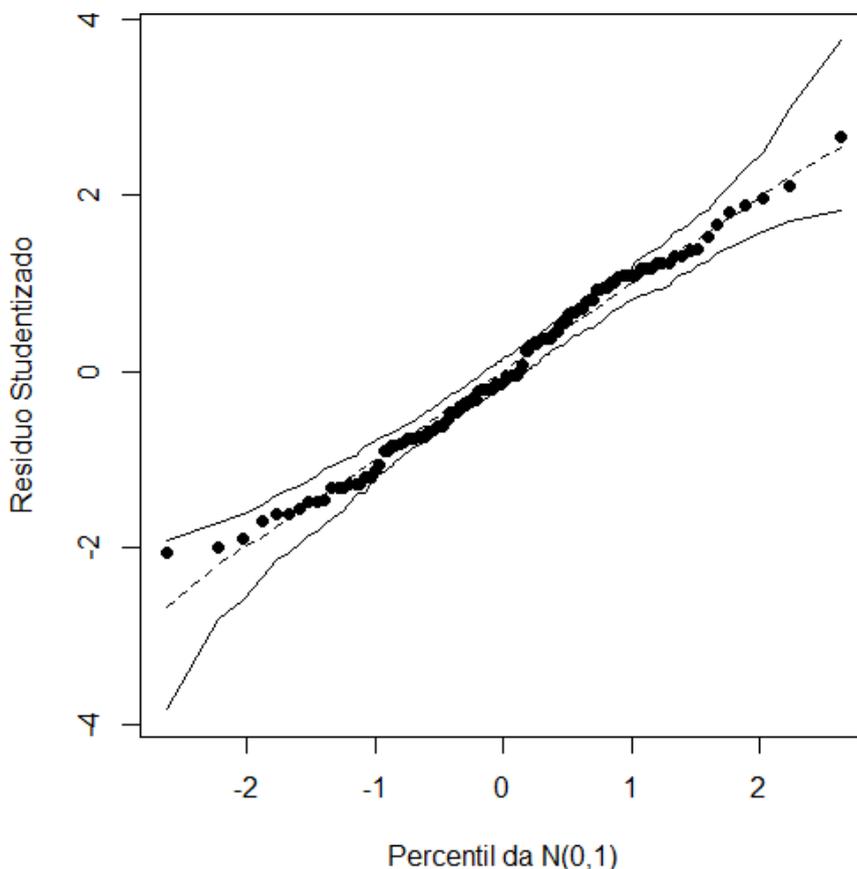
Variável	Estimativa	Erro Padrão	p-valor
Intercepto	3,719	2,519	0,143
Child Pugh B e C	2,978	1,495	<b>0,049</b>
Edema	7,393	1,321	<b>&lt; 0,001</b>
Ortostatismo 1	3,334	2,536	0,191
Ortostatismo 2	4,570	2,387	0,058

A interpretação dos resultados é similar ao modelo anterior:

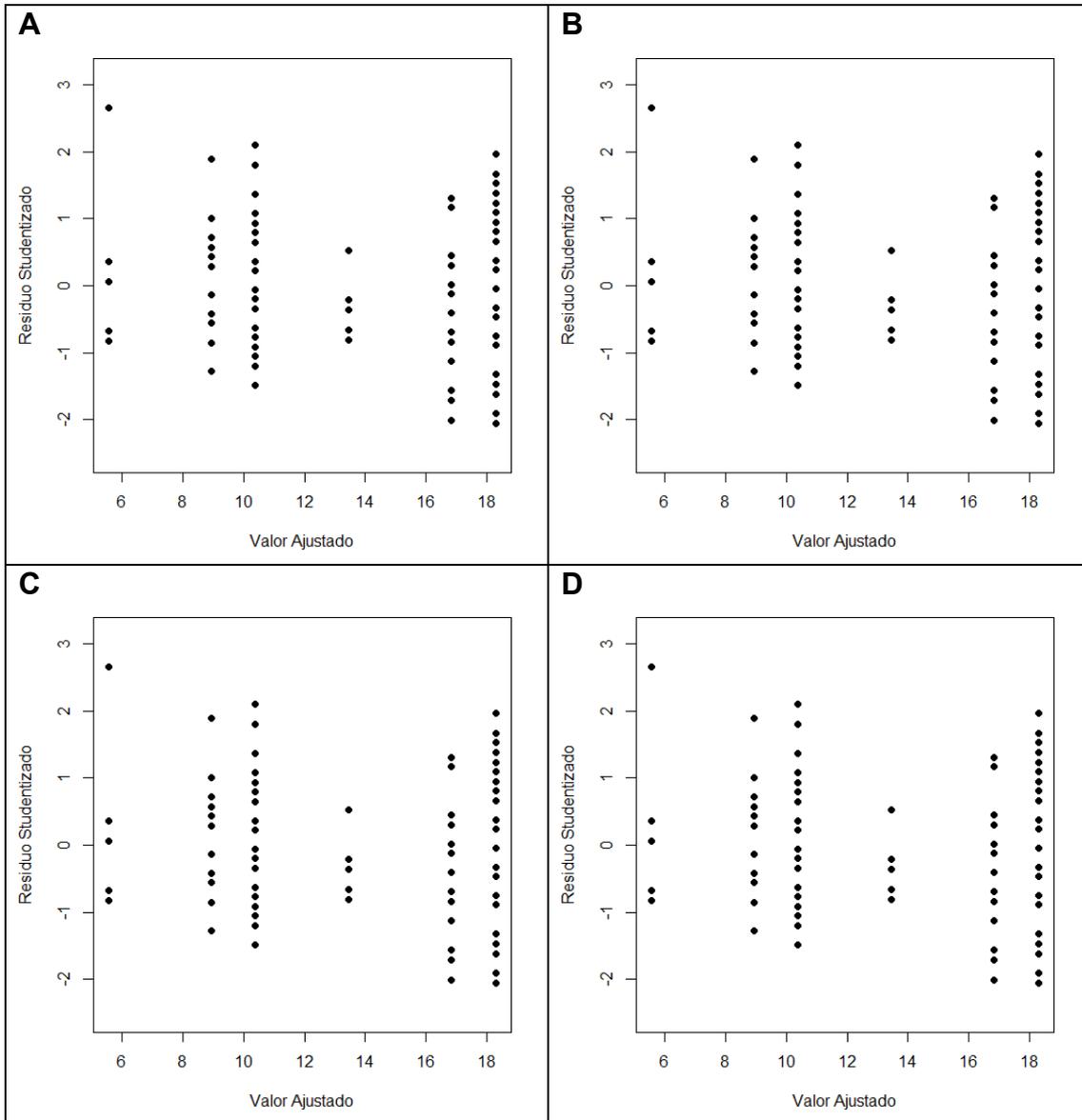
- Fixados Edema e o grau de Ortostatismo, para pacientes classificados como Child Pugh B e C, é esperado um incremento, em média, de 2,978 na escala Villalta em relação aos classificados na categoria A;

- Fixados a classificação de Child Pugh e o grau de Ortostatismo, para pacientes com Edema, é esperado que Villalta aumente, em média, 7,393 em relação àqueles sem Edema;
- Fixadas as classificações de Child Pugh e Edema, para pacientes que permanecem em Ortostatismo entre 3 e 6 horas, é esperado um incremento, em média, de 3,334 na escala Villalta, embora este acréscimo não seja significativo. Para pacientes que permanecem em Ortostatismo mais de 6 horas, é esperado um acréscimo médio de 4,570 na escala Villalta em relação àqueles com Ortostatismo menor que 3 horas e o valor-p obtido na comparação entre as duas categorias foi próximo a 0,05.

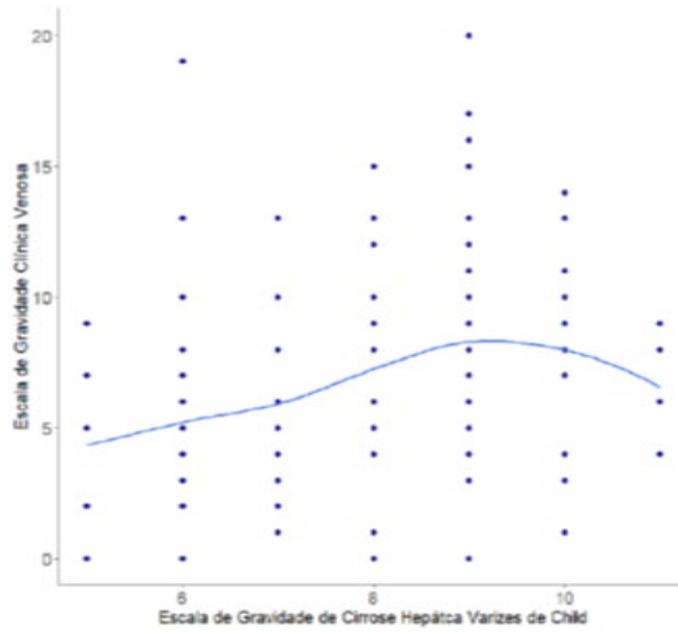
O valor do coeficiente de determinação  $R^2$  foi de 0,28 (gráfico 7). A análise dos resíduos apresentada no gráfico 8 sugere que as suposições de normalidade e igualdade de variâncias dos erros estão satisfeitas.



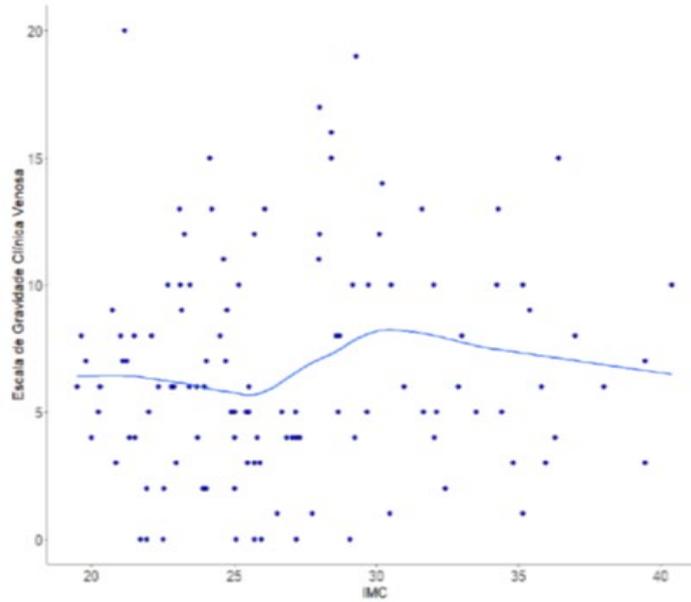
**Gráfico 7:** Gráfico de probabilidade normal dos resíduos do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas



**Gráfico 8:** **A:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas. **B:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas. **C:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas. **D:** Gráfico dos resíduos versus índice das observações do modelo do modelo de regressão linear com variável resposta Villalta e os fatores de risco para IVC como explicativas, com as categorias B e C de Child Pugh agrupadas



**Gráfico 9:** Gráfico de dispersão do VCSS – CTP com curva de suavização obtida pelo método Loess.



**Gráfico 10:** Gráfico de dispersão do VCSS – IMC com curva de suavização obtida pelo método Loess.



Neste trabalho, a coleta da história, dos questionários e exame físico foi realizada *in loco*, o que representa uma vantagem em relação a outros estudos publicados sobre o tema, com número muito maior de pacientes, porém utilizando banco de dados administrativos, com base no CID.<sup>86</sup> Isto representa um viés importante já que tais bancos de dados não tem o objetivo primário de servir à pesquisa e com grande heterogeneidade na população estudada dificultando a realização de metanálises. O paciente cirrótico apresenta-se, comumente, desnutrido, com grande perda de massa muscular, diminuição da bomba muscular da panturrilha e diminuição do retorno venoso, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças venosas em membros inferiores.<sup>87,88</sup>

A análise do grau de insuficiência venosa crônica associado a cirrose é uma novidade, baseada em hipóteses, que em parte podem ser validadas pelos dados encontrados, mas obviamente estudos com maior número de pacientes, controlados e utilizando métodos como pletismografia e análises acuradas do grau de sarcopenia iriam melhor corroborar tais hipóteses. Os achados laboratoriais de albumina e plaquetas nos casos com cirrose não demonstram o mesmo padrão de achados da literatura, mas convém lembrar que os pacientes deste estudo são ambulatoriais e esses estudos em sua maioria são feitos com pacientes internados.

A prevalência de TVP encontrada e o grau de DVC são consistentemente maiores que na população geral. Neste estudo a prevalência de TEV prévia situou-se em 7.6% em 119 pacientes avaliados. Dabbagh e cols.,<sup>89</sup> durante 7 anos de avaliação incluíram 190 pacientes e 12 tiveram TEV, ou 6.3%, em pacientes internados. Barba e cols.,<sup>90</sup> num total de 157.654 encontraram 2.7% de incidência de TEV. Eram todos pacientes internados.

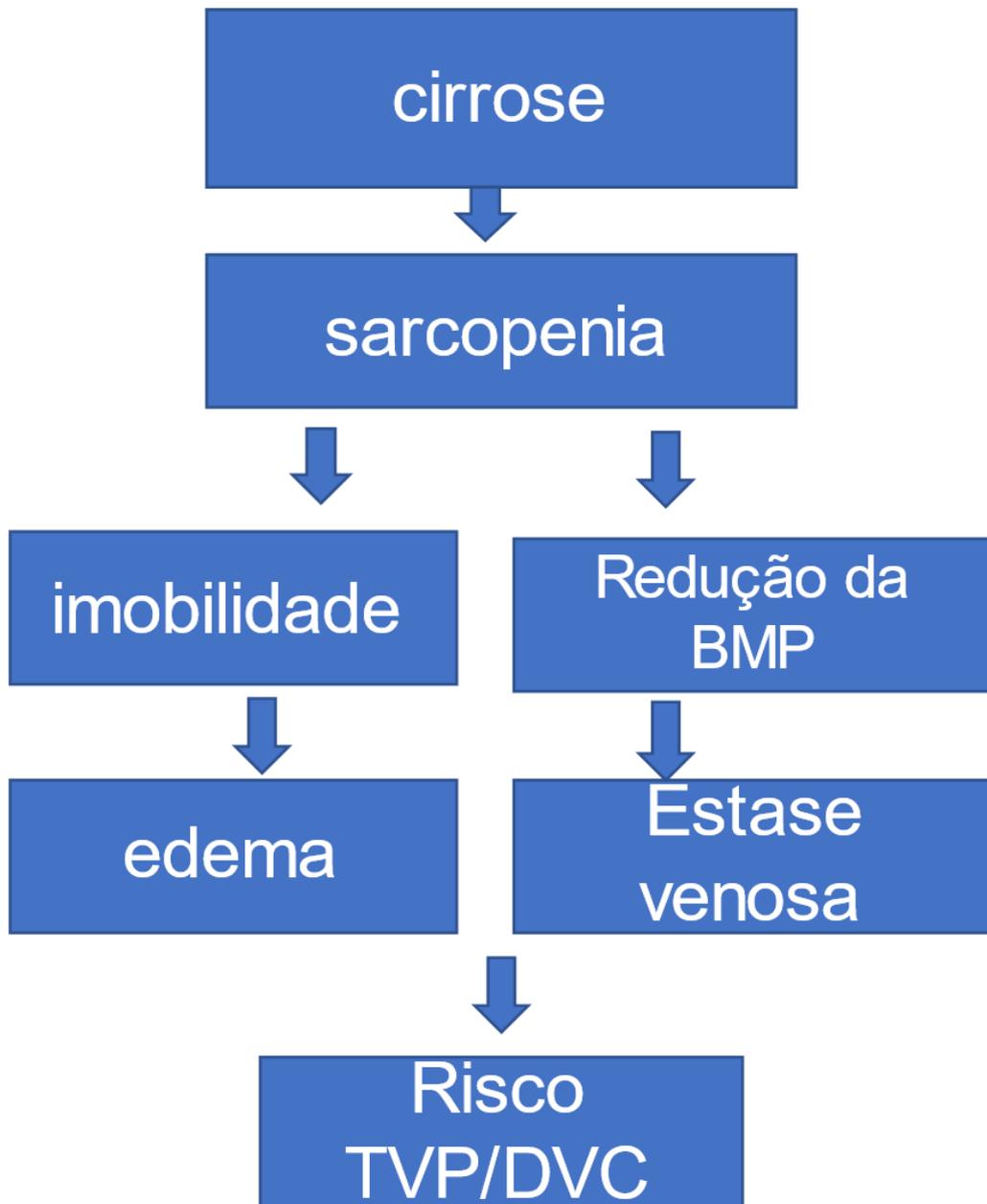
Bogari e cols.,<sup>91</sup> em um total de 163 pacientes com doença hepática grave reportaram 18 casos de TEV, ou 11%, porém com amostra de pacientes graves internados. Estudo de Nguyen e cols.,<sup>92</sup> encontraram prevalência de TEV em pacientes sem cirrose, cirrose compensada e descompensada foi 7.6%, 8.1% e 8.2%, respectivamente. Neste trabalho encontrou-se 9.7% em compensada (CTP A), 12.5% em descompensada (CTP B e C).

Stine consideraram a presença de NASH por si só como um estado hipercoagulável, devido ao estado inflamatório associado, e em seu estudo a etiologia mais comum de cirrose foi NASH (38%), Hepatite C (26%) e Alcool (24%). Entre os pacientes admitidos com dça hepática 7% tiveram TEV porém neste artigo incluiu trombose de veia porta. <sup>93</sup>

Assim os piores graus de cirrose estariam associados a maior taxa de DVC e TVP. Assim que comprovados esses fatores de mal prognóstico, medidas profiláticas poderiam ser adotadas nos pacientes em lista de transplante. Não existe na literatura estudos avaliando o grau de insuficiência venosa crônica em cirróticos. Neste trabalho encontramos cirrose alcoólica em 23.5%, NASH em 22.7%, hepatite auto imune em 16.8% e viral em 12.6%, com tvp encontrada em 7.1% dos pacientes com cirrose por alcool, 7.4% dos pacientes com cirrose por NASH, 16.8% nos pacientes com hepatite auto imune e 7.7% nos pacientes com hepatite viral, neste caso apenas os com virus B.

## **6.1 Racional e hipóteses do estudo**

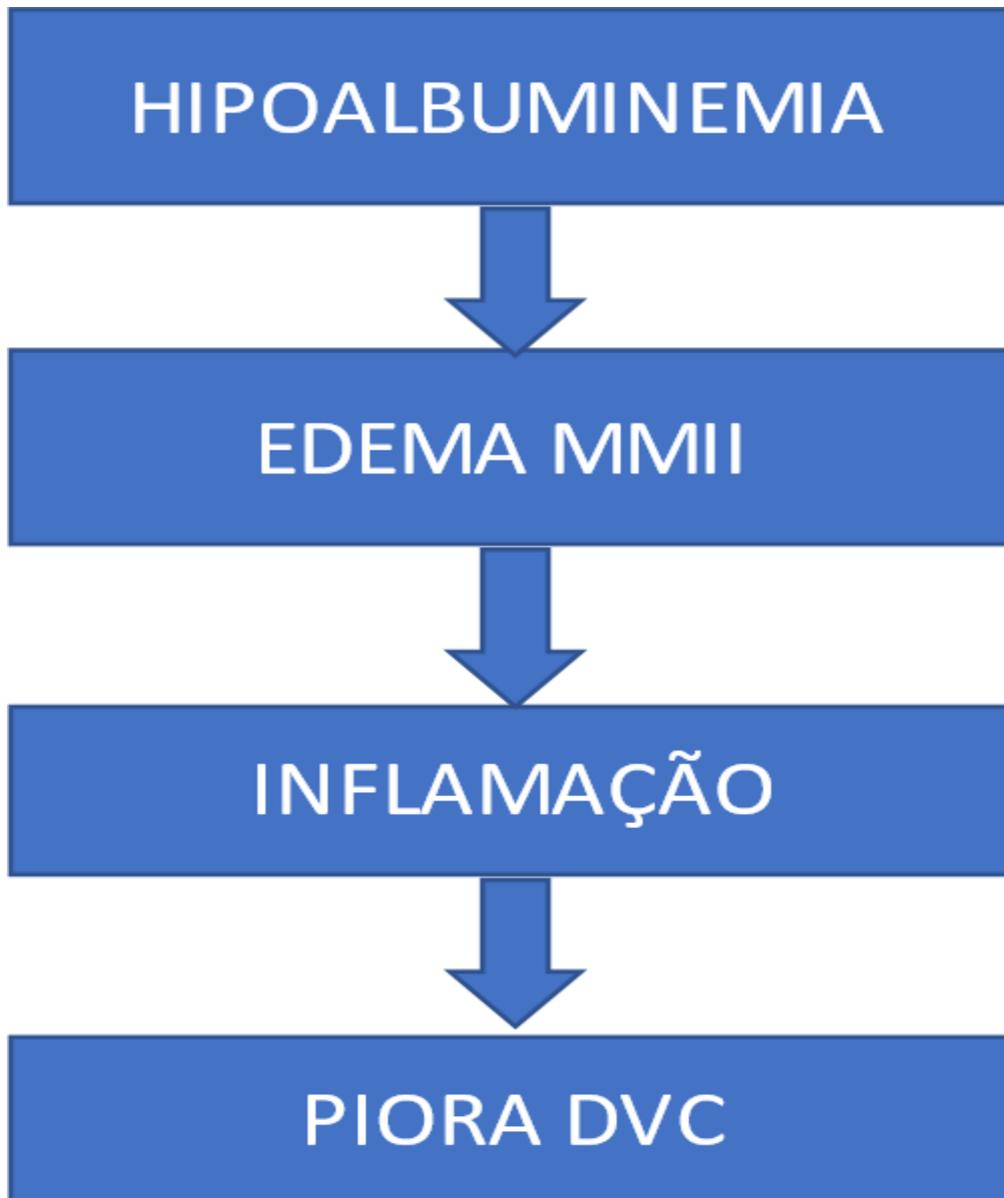
A cirrose hepática, hipoteticamente, pode promover aumento grau de insuficiência venosa crônica e TVP devido a vários fatores relacionados à doença de base, além dos fatores constitucionais dos doentes, como, por exemplo: Redução da massa muscular, promovendo menor capacidade funcional na bomba muscular da panturrilha e menor mobilidade. Isso poderia levar a maiores taxas de doença venosa crônica e TVP. (Figura 22) No cirrótico ocorre sarcopenia significativa em até 30-70% de acordo com estudos realizados. <sup>87</sup>



**Figura 22:** Esquema ilustrativo de hipótese, onde a doença hepática levaria a sarcopenia e então a redução de BMP, estase venosa e elevação nas taxas de DVC e TVP. **Fonte:** autoria própria

Neste trabalho não há relação entre menores níveis de IMC e TVP. Havendo sim relação entre os níveis maiores de IMC e IVC. Sabe-se que o IMC não é o melhor método para avaliar desnutrição e sarcopenia, podendo ocorrer aumento de IMC em pacientes com ascite grave e sarcopenia associada, ou IMC elevado em indivíduos com grande massa muscular e não obesos. Já a relação do IMC com IVC seria mais fidedigna pois estaria relacionada a dificuldade no retorno venoso. Redução da albumina plasmática: com formação de edema por diminuição de pressão coloidosmótica do plasma, extravasamento de líquidos e proteínas para o espaço subcutâneo, posterior inflamação crônica local; aumento

da gravidade da DVC de acordo com os VCSS e Villalta. Figura 23.

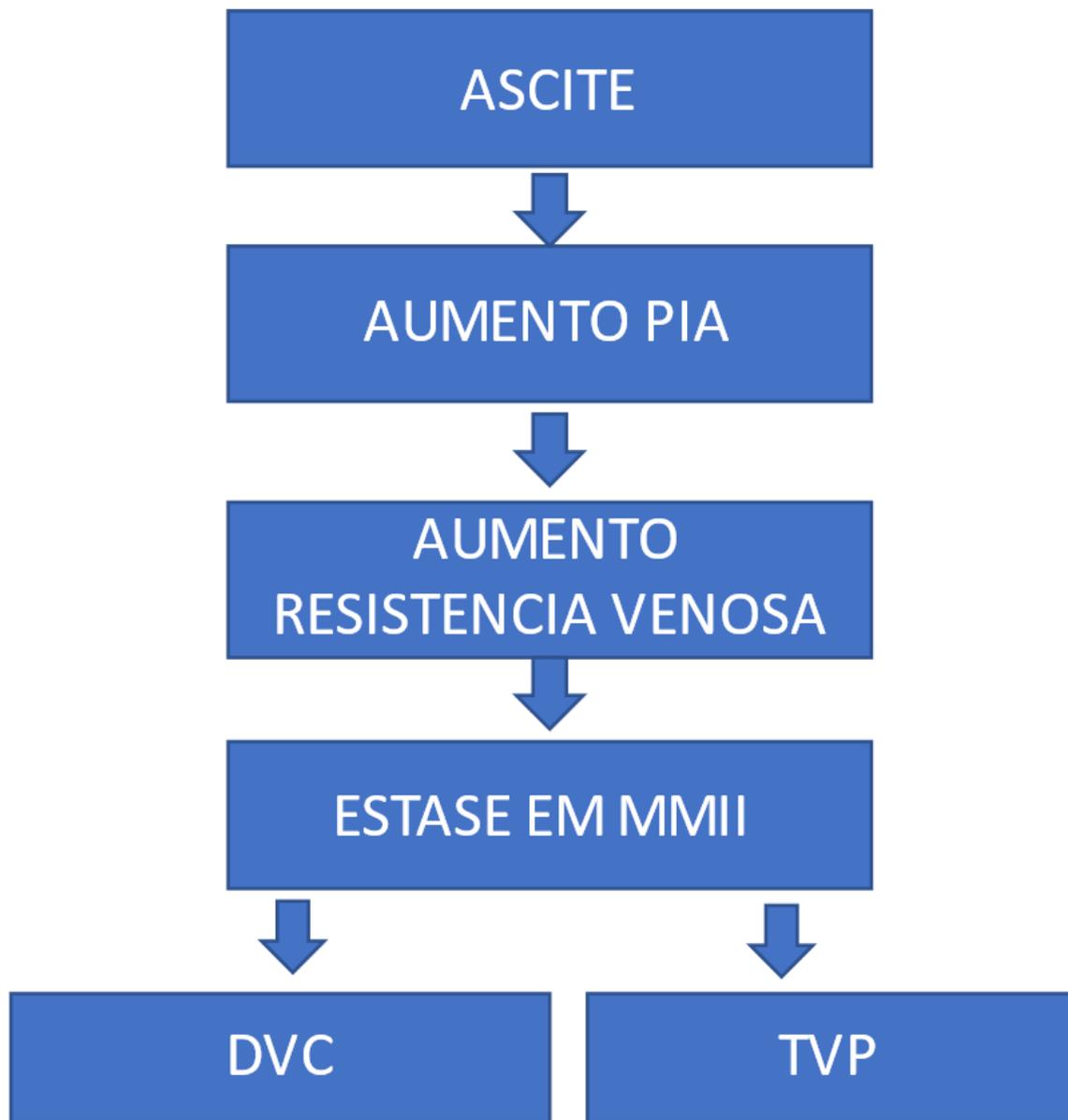


**Figura 23:** Esquema ilustrativo onde a hipoalbuminemia secundária à cirrose levaria ao edema e então piora na DVC. **Fonte:** autoria própria

Lesmana e cols.,<sup>94</sup> relacionaram níveis de albumina abaixo de 3 mg/dl com TEV em cirróticos, numa amostra prevalentemente de etiologia viral. Numa amostra de cirróticos com TEV tiveram menor nível de albumina 2.77mg/dl vs 3.49mg/dl. Os resultados encontrados em nossa amostra não demonstraram associação entre os níveis de albumina e TVP. Lizzarraga e cols.,<sup>95</sup> e Walsh e cols.,<sup>96</sup> observaram que baixos níveis de TGO, TGP, albumina e hematócrito associaram-se a maiores taxas de tev em cirróticos.

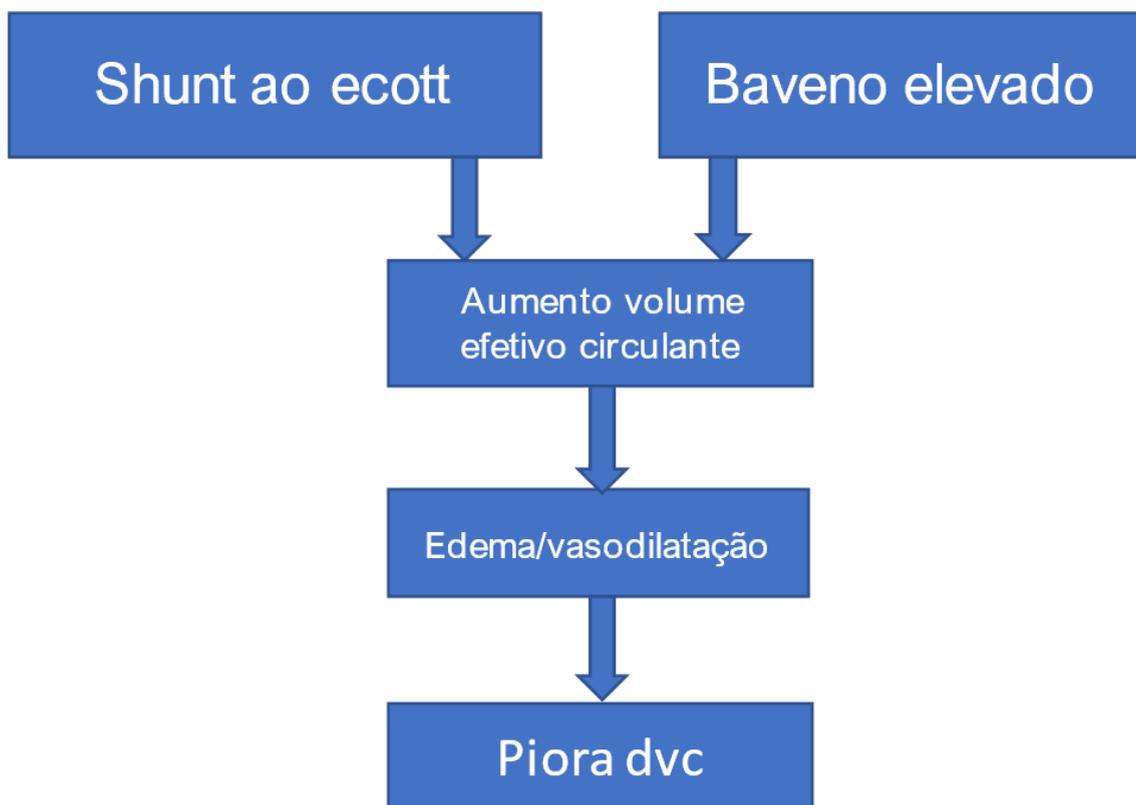
Northup e cols.,<sup>5</sup> observaram redução dos níveis de albumina como fator de risco independente para TEV. Gulley e cols.<sup>97</sup> também demonstra baixos níveis de albumina associados a TECV e cirróticos

Outra hipótese seria a formação de ascite com aumento de pressão intra-abdominal, levando a aumento de pressão ao nível de veia cava inferior, aumentando e resistência ao retorno venoso dos membros inferiores, com piora nas taxas de DVC e TVP. Figura 24.



**Figura 24:** Esquema ilustrativo onde a ascite leva a um aumento de pressão intra-abdominal, piora no retorno venosa com estase venosa em membros inferiores, piora nas taxas de DVC e TVP. **Fonte:** autoria própria

Neste trabalho a categoria de ascite mais prevalente é a volumosa/refratária (47,1%), e observamos que com o aumento do grau de gravidade de Ascite, há um aumento da proporção de pacientes classificados na categoria que indica manifestações clínicas mais graves da doença venosa crônica (C4 a C6). Em fases mais avançadas, pode haver a formação de shunts portossistêmicos, com circulação hiperdinâmica no sistema arterial e consequentemente venoso, o que poderia ser aferido pela presença de shunts portossistêmicos ao ecocardiograma transtorácico (ECOTT), e também pela gravidade na classificação de Baveno, o que associado e alterações humorais levariam a maiores graus de vasodilatação periférica, com piora nas taxas e gravidade da DVC. Figura 25.



**Figura 25:** Esquema ilustrativo onde a presença de Shunt extracardíaco ao ecocardiograma transtorácico e a classificação de Baveno maior que 3 representam gravidade da hipertensão portal, com aumento de volume circulante efetivo, estase venosa e vasodilatação com piora nas taxas de DVC. **Fonte:** autoria própria

Estudo epidemiológico realizado em adultos demonstrou prevalência de varizes (CEAP2) EM 20% (varizes sendo de 31.8% a 29.4%), e cerca de 5% (entre 3.6% e 8.6%) tendo edema venoso, alterações cutâneas ou úlceras (CEAP

3- 4). Úlceras ativas foram encontradas em 0.5% e entre 0.6% e 1.4% úlceras cicatrizadas.<sup>98</sup> Neste estudo, a classificação CEAP foi em sua maioria classe clínica 2 (31.9%) está de acordo com os achados deste estudo populacional, estando a classe 3 (21.8%) e 4 (27.8%) muito mais prevalentes neste estudo.

Os pacientes com TEV tiveram contagem de plaquetas maior, em metanálise recente a albumina baixa parece ser um fator de risco consistente para o surgimento de TEV em cirróticos hospitalizados o que poderia sugerir mais intervenções profiláticas neste grupo de pacientes.<sup>99,97</sup>

Hipoteticamente nos cirróticos, principalmente em quadros mais avançados teríamos maior prevalência de insuficiência venosa crônica por fatores físicos e outros relacionados a inflamação sistêmica e hormonal associada. Uma possível associação ocorre devido ao aumento do grau de inflamação sistêmica levando a alterações endoteliais. Observou-se que os monócitos e macrófagos migram para a parede venosa em pacientes com insuficiência venosa, havendo interações entre monócitos e endotélio com precursor de dano a válvulas venosas e parede venosa.<sup>100</sup>

Relacionado a fatores físicos teríamos redução da massa muscular e força muscular reduzindo o papel da bomba muscular no retorno venoso. Teríamos também aumento na pressão intra-abdominal relacionado a quadros de ascite, e um aumento do volume sanguíneo pelos mecanismos compensatórios relacionados a hipertensão portal. Nos cirróticos sabemos que ocorre comumente aumento da secreção de hormônios estrógenos, levando a quadros de ginecomastia, e sabe-se dos efeitos do estrógeno na circulação venosa com aumento no risco de TVP e IVC.<sup>101,102</sup>

Verificou-se que Child Pugh, Edema e Ortostatismo, considerando um nível de significância de 5%, estão associados com a gravidade da insuficiência venosa crônica: o aumento do Child Pugh, a presença de Edema e permanência duradoura em ortostatismo contribuem para a gravidade da insuficiência venosa crônica. No entanto, não foi possível verificar nenhuma associação significativa entre TVP e os fatores de risco propostos, considerando também um nível de significância de 5%. Hérnia umbilical ocorre em cerca de 20% dos cirróticos com

ascite (3% sem ascite), e em mais de 70% dos pacientes com ascites recorrentes volumosas, o que denota a grande tensão intra-abdominal associada a fraqueza muscular nesses pacientes. Isso fatalmente pode ser extrapolado ao sistema venoso abdominal, com aumento nas pressões intracavais, repercutindo distalmente.<sup>103</sup>

A ascite, bem como a obesidade, leva a um aumento da pressão intra-abdominal, o que leva a maior resistência ao retorno venoso, ao transmitir essa elevada pressão para as veias femorais, levando à estase venosa e distensão venosa, o que contribui para disfunção valvar e favorece o surgimento de TVP.<sup>98</sup>

## **6.2 Limitações do estudo**

O estudo é transversal, e assim, não consegue avaliar a evolução, num mesmo paciente, da doença venosa crônica junto ao agravamento concomitante do quadro de cirrose, apenas observando o paciente num dado momento, correlacionando assim o quadro venoso ao hepático.

As queixas da doença venosa crônica caracterizam-se por apresentarem cronicidade, subjetividade e periodicidade. Os questionários aplicados como a escala VCSS e VILLALTA, podem ter medidas que se confundem com os da cirrose, por exemplo o edema é comum ao cirrótico e a doença venosa, parestesias podem ocorrer devido a neuropatia alcoólica em cirróticos, prurido pode ocorrer nas fases avançadas de DVC, porém também na doença hepática com icterícia. Câimbras são muito comuns no paciente cirrótico com ascite, que faz uso de diuréticos, e seu aparecimento na doença venosa crônica é levado em consideração nos escores VCSS e VILLALTA.

Pacientes com trombose de veia porta comumente, mas não sempre, usam anticoagulantes orais ou enoxiparina subcutânea, isto poderia reduzir o aparecimento de TVP nesse grupo de pacientes.

### **6.3 Perspectivas futuras**

O presente estudo, por ser transversal, apenas pode fornecer bases estatísticas para correlacionar hipóteses, e em caso de forte correlação, pode - se melhor estudar tais hipóteses de forma controlada e prospectiva, já que se trata de um assunto de grande relevância. Hoje a profilaxia para TEV é bastante difundida em diferentes estados clínicos e cirurgias, porém ainda não está sendo levada em consideração os pacientes cirróticos nos últimos guidelines.<sup>104</sup> Assim, este estudo poderia colaborar para que tais pacientes fossem incluídos em guidelines futuros.



Observou-se que a prevalência de TEV e IVC na amostra foram superiores ao encontrado na população geral, porém novos estudos são necessários para corroborar esses achados.

Em relação ao tromboembolismo venoso não se observou relação entre as variáveis da amostra e o aumento de risco de TEV. Em relação à doença venosa crônica, observou-se que o edema e ortostatismo relacionaram-se a pioras nos graus de DVC nas escalas VCSS , e gráficos de dispersão indicam que há maior tendência de piora na DVC em pacientes com maior IMC e como o aumento da gravidade da doença hepática pelo Child – Pugh.



## 8.1 Escala de Performance de Karnofsky

<b>100%</b>	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença.
<b>90%</b>	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realizar suas atividades sem esforço.
<b>80%</b>	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço.
<b>70%</b>	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar.
<b>60%</b>	Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar.
<b>50%</b>	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes.
<b>40%</b>	Necessita de cuidados médicos especiais.
<b>30%</b>	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
<b>20%</b>	Muito doente, necessita de suporte.
<b>10%</b>	Moribundo, morte iminente.

## 8.2 Escala Child-Turcotte-Pugh

<b>Escala de Child-Turcotte-Pugh e classificação</b>			
<b>Parâmetro</b>	<b>Escore numérico</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Ascite - graus	Nenhuma	Leve	Mod/severa
Encefalopatia (graus)	Nenhuma	Leve/moderada	Mod/severa
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina(g/dL)	>3.5	4-6	>6
TP (seg prolongamento)	1-3	4-6	>6
<b>Escore total numérico</b>		<b>Classe Child-Pugh</b>	
5-6 7-9 10-15		A B C	

### 8.3 Escala VCSS (Venous Clinical Severity Score)

Parâmetro	Ausente	Leve	Moderado	Severo
<b>Dor ou outro desconforto ligado à doença venosa</b>	Não	Ocasional	Sintomas diários interferindo, mas não impedindo, atividades rotineiras	Sintomas diários, limitando a maioria das atividades rotineiras
<b>Veias varicosas</b>	Não	Poucas, dispersas, inclui a corona flebectásica	Limitadas à panturrilha ou à coxa	Envolvendo panturrilha e coxa
<b>Edema de origem venosa</b>	Não	Limitado ao pé e ao tornozelo	Acima do tornozelo, mas abaixo do joelho	Até o joelho ou acima
<b>Hiperpigmentação</b>	Não	Limitada à área perimaleolar	Difusa até o terço inferior da perna	Distribuição ampla
<b>Inflamação</b>	Não	Limitada à área perimaleolar	Difusa e até o terço inferior da perna	Distribuição ampla
<b>Endurecimento</b>	Não	Limitada à área perimaleolar	Até o terço inferior da perna	Acima do terço distal da perna
<b>Nº úlceras abertas</b>	0	1	2	>2
<b>Duração da úlcera</b>	Não	<3 meses	>3 meses e <1 ano	> 1 ano
<b>Tamanho da úlcera</b>	Não	<2cm	2 a 6 cm	>6 cm
<b>Terapia de compressão</b>	Não usada	Uso intermitente	Uso na maioria dos dias	Uso diário

## 8.4 Escala de Villalta – Síndrome Pós-Trombótica

Sinais e Sintomas	Nenhum	Leve	Moderado	Severo
<b>Sintomas</b>				
Dor	0	1	2	3
Cãibras	0	1	2	3
Peso	0	1	2	3
Parestesias	0	1	2	3
Prurido	0	1	2	3
<b>Sinais Clínicos</b>				
Edema pré-tibial	0	1	2	3
Induração da pele	0	1	2	3
Hiperpigmentação	0	1	2	3
Vermelhidão	0	1	2	3
Ectasia venosa	0	1	2	3
Dor à compressão da panturrilha	0	1	2	3
Úlcera venosa	0	1	2	3
Cada sintoma é valorado pelo próprio paciente e os sinais clínicos pelo médico. 0 – 4 pontos: SPT ausente. 5 – 9 pontos: SPT leve. 10 – 14 pontos SPT moderado. > 14 pontos ou presença de úlcera: SPT grave.				

## 8.5 Ficha de identificação do paciente

### FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Naturalidade:

Data de nascimento:        /        /

Profissão:

Endereço:

Telefone:

RGHC:

### DADOS CLÍNICOS

Peso:

Altura:

Cor/raça:

Comorbidades:

DMT2 -  sim  não

HAS  sim  não

DPOC  sim  não

IRC  sim  não

Tabagismo (maços/ano):

ICC  sim  não

Iam prévio  sim  não

Etilismo (quantidade/ano):

VHC  sim  não

VHB  sim  não

NASH  sim  não

CHC  sim  não

Outros (HAI, colestase, CBP, CEP, hipertensão portal não cirrótica (EMHE, TVP),

Doenças metabólicas (DOENÇA DE WILSON, HEMOCROMATOSE, GLICOGENOSE, GENÉTICA (DEF ALFA-ANTITRIPSINA):

Cirurgias prévias:

Medicações em uso:

Outros (HAI, colestase, CBP, CEP, hipertensão portal não cirrótica; METABÓLICAS – Doença de Wilson, hemocromatose, glicogenose; GENÉTICA – deficiência de ALFA-ANTITRIPSINA):

## 8.6 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP**

### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

#### 1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº

SEXO:	DATA NASCIMENTO:	/ /
ENDEREÇO:		
Nº APTO:	BAIRRO:	TEL:
CIDADE:	CEP:	

#### 2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA

DOC IDENTIDADE Nº

SEXO

DATA NASCIMENTO

ENDEREÇO

Nº APTO

BAIRRO

CIDADE

CEP

TEL

#### Dados sobre a pesquisa científica

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“AVALIAÇÃO DO GRAU DE INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA E TVP EM PACIENTES EM FILA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO”**

PESQUISADOR: **LEONARDO DA CRUZ RENÓ**

CARGO: MÉDICO PESQUISADOR - INSCRIÇÃO CRM SP 110941

UNIDADE DO HCFMUSP: ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

#### 1. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X

DURAÇÃO DA PESQUISA: **12 MESES**

Local de execução: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

- JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA:** ESTE ESTUDO TEM COMO OBJETIVO AVALIAR OS PACIENTES COM DOENÇA DE FÍGADO, COM INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO, A FIM DE AVALIAR O GRAU DE DOENÇA VENOSA E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA PARA, ASSIM, PODER REDUZIR O RISCO DE EPISÓDIOS GRAVES NESSE GRUPO DE PACIENTES.
- PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS:** PRETENDE-SE ENTREVISTAR OS PACIENTES COM CIRROSE QUE ESTIVEREM EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE DE FÍGADO DA SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO E EM TRATAMENTO NO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS ABDOMINAIS DO HCFMUSP, FAZENDO TAMBÉM EXAME DE ECOGRAFIA VASCULAR COM DOPPLER PARA AVALIAR AS VEIAS DO ABDOME E MEMBROS INFERIORES. SE VOCÊ CONCORDAR EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA, AO ASSINAR O TERMO DE CONSENTIMENTO, PROCEDEREMOS AO PREENCHIMENTO DA FICHA

DE IDENTIFICAÇÃO, FICHAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E REALIZAÇÃO DO EXAME DE ECOGRAFIA VASCULAR, O QUE DEVE SER FEITO EM TEMPO MÉDIO DE 1 H E 30 MIN.

3. **DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS:**

ESTA PESQUISA ENVOLVE RISCOS MÍNIMOS. DEVE SER NECESSÁRIO JEJUM ANTES DA ECOGRAFIA VASCULAR E USO DE ANTIFISÉTICOS E LAXATIVOS (LUFTAL GOTAS E DULCOLAX) PARA MELHOR AVALIAÇÃO DAS VEIAS ABDOMINAIS.

4. **BENEFÍCIOS A SEREM OBTIDOS:** ESPERAMOS QUE OS RESULTADOS DESTA PESQUISA POSSAM OFERECER MELHOR COMPREENSÃO DO GRAU DE DOENÇA VENOSA NOS PACIENTES EM FILA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO E AS POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES QUE POSSAM ADVIR DISSO PARA TENTAR EVITÁ-LAS.

5. **GARANTIA DE ACESSO:** EM QUALQUER ETAPA DO ESTUDO, VOCÊ TERÁ ACESSO AOS PROFISSIONAIS RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA PARA ESCLARECIMENTO E EVENTUAIS DÚVIDAS. O PRINCIPAL INVESTIGADOR É O MÉDICO LEONARDO DA CRUZ RENÓ, QUE PODE SER ENCONTRADO NO SEGUINTE ENDEREÇO: RUA PAULO MAGALHÃES NUM 149, APTO 301, JARDIM AMÁLIA, VOLTA REDONDA, RJ, CEP 27251254, OU PELO TELEFONE (24) 981447333. SE VOCÊ TIVER ALGUMA CONSIDERAÇÃO OU DÚVIDA SOBRE A ÉTICA DA PESQUISA, ENTRE EM CONTATO COM O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) - RUA OUVIDIO PIRES DE CAMPOS, 225 - 5º ANDAR – TEL: 2661-6442, RAMAIS 16,17,18 – E-MAIL: CAPPESQ@HCNET.USP.BR.

6. **É GARANTIDA A LIBERDADE DA RETIRADA DE CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO E DEIXAR DE PARTICIPAR DO ESTUDO SEM QUALQUER PREJUÍZO À CONTINUIDADE DO SEU TRABALHO NA INSTITUIÇÃO.**

7. **DIREITO DE CONFIDENCIALIDADE:** A IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE ENTREVISTADO E TODAS AS INFORMAÇÕES FORNECIDAS POR ELE SERÃO MANTIDAS SOB SIGILO E ANONIMATO.

8. **O DIREITO DE SER MANTIDO ATUALIZADO SOBRE OS RESULTADOS PARCIAIS DA PESQUISA OU DE RESULTADOS QUE SEJAM DE CONHECIMENTO DOS PESQUISADORES**

9. **DESPESAS E COMPENSAÇÕES:** NÃO HÁ DESPESAS PESSOAIS PARA O PARTICIPANTE EM QUALQUER FASE DO ESTUDO, COMO TAMBÉM NÃO HÁ COMPENSAÇÃO FINANCEIRA RELACIONADA À SUA PARTICIPAÇÃO.

ACREDITO TER SIDO SUFICIENTEMENTE INFORMADO A RESPEITO DAS INFORMAÇÕES QUE LI OU QUE FORAM LIDAS PARA MIM, DESCREVENDO O ESTUDO “AVALIAÇÃO DO GRAU DE INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA E TVP EM PACIENTE EM FILA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO”.

DISCUTI COM O MÉDICO PESQUISADOR LEONARDO DA CRUZ RENÓ SOBRE A MINHA DECISÃO EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA. FICARAM CLAROS, PARA MIM, QUAIS SÃO OS PROPÓSITOS DO ESTUDO, OS PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS, SEUS DESCONFORTOS E RISCOS, AS GARANTIAS DE CONFIDENCIALIDADE E DE ESCLARECIMENTOS PERMANENTES. FICOU CLARO TAMBÉM QUE

MINHA PARTICIPAÇÃO É ISENTA DE DESPESAS E QUE TENHO GARANTIA DE ACESSO HOSPITALAR QUANDO NECESSÁRIO. CONCORDO VOLUNTARIAMENTE EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO E PODEREI RETIRAR MEU CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO, ANTES OU DURANTE O ESTUDO, SEM PENALIDADES, PREJUÍZO OU PERDA DE QUALQUER BENEFÍCIO QUE EU POSSA TER ADQUIRIDO, OU NO MEU ATENDIMENTO NESTE SERVIÇO.

**ASSINATURA DO PACIENTE/REPRESENTANTE LEGAL**

DATA: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**ASSINATURA DA TESTEMUNHA** \_\_\_\_\_ **DATA:** \_\_\_/

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

(PARA CASOS DE PACIENTES MENORES DE 18 ANOS, ANALFABETOS, SEMIANALFABETOS OU PORTADORES DE DEFICIÊNCIA AUDITIVA OU VISUAL)

(SOMENTE PARA O RESPONSÁVEL DO PROJETO)

**DECLARO QUE OBTIVE, DE FORMA APROPRIADA E VOLUNTÁRIA, O CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DESTE PACIENTE OU REPRESENTANTE LEGAL PARA A PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO.**

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO ESTUDO

DATA: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

RUBRICA DO SUJEITO DE PESQUISA OU RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

RUBRICA DO PESQUISADOR: \_\_\_\_\_

## 8.7 Artigo científico publicado



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Xuefeng Luo,  
Sichuan University, China

REVIEWED BY  
Jonathan Merola,  
NewYork-Presbyterian Hospital,  
United States  
Jonathan Soldara,  
University of Caxias do Sul, Brazil

\*CORRESPONDENCE  
Francisco Tustumi  
franciscotustumi@gmail.com

SPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Gastroenterology,  
a section of the journal  
Frontiers in Medicine

RECEIVED 25 August 2022  
ACCEPTED 14 October 2022  
PUBLISHED 07 November 2022

CITATION  
da Cruz Renó L, Tustumi F,  
Walsberg DR, Rocha-Santos V,  
Pinheiro RS, Macedo RA, Nacif LS,  
Ducatti L, De Martino RB, Trevisan AM,  
Carmo D'Albuquerque L and  
Andraus W (2022) Venous  
thromboembolism in in-hospital  
cirrhotic patients: A systematic  
review.  
*Front. Med.* 9:1027882.  
doi: 10.3389/fmed.2022.1027882

COPYRIGHT  
© 2022 da Cruz Renó, Tustumi,  
Walsberg, Rocha-Santos, Pinheiro,  
Macedo, Nacif, Ducatti, De Martino,  
Trevisan, Carmo D'Albuquerque and  
Andraus. This is an open-access article  
distributed under the terms of the  
Creative Commons Attribution License  
(CC BY). The use, distribution or  
reproduction in other forums is  
permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s)  
are credited and that the original  
publication in this journal is cited, in  
accordance with accepted academic  
practice. No use, distribution or  
reproduction is permitted which does  
not comply with these terms.

## Venous thromboembolism in in-hospital cirrhotic patients: A systematic review

Leonardo da Cruz Renó, Francisco Tustumi\*, Daniel Reis Walsberg, Vinicius Rocha-Santos, Rafael Soares Pinheiro, Rubens Arantes Macedo, Lucas Souto Nacif, Liliana Ducatti, Rodrigo Bronze De Martino, Alexandre Maximiliano Trevisan, Luiz Carneiro-D'Albuquerque and Wellington Andraus

Transplantation Unit, Department of Gastroenterology, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

**Introduction:** Patients with liver cirrhosis are at a higher risk of hospitalization. The present review aimed to assess the risk of thromboembolism and its burden on hospitalized cirrhotic patients.

**Materials and methods:** A systematic review (PROSPERO: CRD42021256869) was conducted in PubMed, Embase, Cochrane, Lilacs, and a manual search of references. It evaluated studies that compare cirrhotic patients with venous thromboembolism (VTE) with cirrhotic patients without VTE or studies that compare cirrhotic patients with non-cirrhotic patients. No restrictions were set for the date of publication or language. The last search was conducted in June 2021.

**Results:** After selection, 17 studies were included from an initial search of 5,323 articles. The chronic liver disease etiologies comprise viral, alcohol, autoimmune, NASH (non-alcoholic steatohepatitis), cryptogenic, hemochromatosis, cholestasis, and drug-related. The included studies were conflicted regarding the outcomes of VTE, pulmonary embolism, or bleeding. Patients with cirrhosis associated with VTE had prolonged length of hospital stay, and patients with cirrhosis were at higher risk of portal thrombosis.

**Conclusion:** In-hospital cirrhotic patients are a heterogeneous group of patients that may present both thrombosis and bleeding risk. Clinicians should take extra caution to apply both prophylactic and therapeutic anticoagulation strategies.

**Systematic review registration:** [<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>], identifier [CRD42021256869].

## KEYWORDS

liver cirrhosis, venous thrombosis, systematic review, liver, bleeding

## 8.8 Aprovação CEP/CONEP e Plataforma Brasil

Portal do Governo Brasileiro

Plataforma Brasil

Informe o E-mail  Informe a Senha  LOGIN

Esqueceu a senha? Cadastre-se v3.8.2

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

**DETALHAR PROJETO DE PESQUISA**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título Público: PREVALÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM PACIENTES CIRRÓTICOS EM FILA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO  
 Pesquisador Responsável: WELLINGTON ANDRAUS  
 Contato Público: WELLINGTON ANDRAUS  
 Condição de saúde ou problema estudado: INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA, TROMBOSE VENOSA PROFUNDA  
 Descritores CID - Gerais: Vênulas dos membros inferiores sem ulcera ou infâmico  
 Descritores CID - Específicos: Embolia e trombose venosa de veia não especificada  
 Descritores CID - da Intervenção:  
 Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 07/02/2019

**DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE**

Nome da Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP  
 Cidade: SÃO PAULO

**DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Comitê de Ética Responsável: ES - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP  
 Endereço: Rua Dr. Osório, 325, 3º andar  
 Telefone: (11) 2661-7385  
 E-mail: cogepea.admin@hc-fm.usp.br

**CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA**

**CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA**

Voltar

Stamp: CONEXÃO

Support e sistemas: 136 - opção 8  
 e-mail: suporte.sistemas@datapus.gov.br  
 Fale conosco: <http://datapus.saude.gov.br/fale-conosco>

SUS+ MINISTÉRIO DA SAÚDE SISTEMA FEDERAL DE SAÚDE



---

## Referências

1. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5442–60.
2. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 1;74(5):756–62.
3. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(5):925–37.
4. Aggarwal A, Puri K, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014 May 5;20(19):5737.
5. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1524–8; quiz 1680.
6. Ordinas A, Escolar G, Cirera I, Vinas M, Cobo F, Bosch J, et al. Existence of a platelet-adhesion defect in patients with cirrhosis independent of hematocrit: Studies under flow conditions. *Hepatology*. 1996 Nov 1;24(5):1137–42.
7. Neves Junior MA das, Melo RC, Goes Junior AM de O, Protta TR, Rabboni E, Iwasaki MLS. Trombose venosa profunda: perfil dos pacientes tratados em regime hospitalar. *Rev para med*. 2010;29–33.
8. Diogo-Filho A, Maia CP, Diogo DM, Fedrigo LDSP, Diogo PM, Vasconcelos PM. [Study of epidemiological surveillance of venous thromboembolism prophylaxis in surgical specialties of a school tertiary referral hospital]. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):9–14.
9. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2003 Jan;25(1):1–5.
10. White RH. *The Epidemiology of Venous Thromboembolism*. 2003;
11. Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. Vol. 32, *Liver International*. 2012. p. 1465–76.
12. Pécora RAA, Canedo BF, Andraus W, Martino RB de, Santos VR, Arantes RM, et al. Portal vein thrombosis in liver transplantation. Vol. 25, *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva - CBCD; 2012. p. 273–8.
13. 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.
14. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins:

- the Framingham Study. *Am J Prev Med.* 1988;4(2):96–101.
15. 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.
  16. Vowden KR, Vowden P. The prevalence, management and outcome for patients with lower limb ulceration identified in a wound care survey within one English health care district. *J Tissue Viability.* 2009 Feb;18(1):13–9.
  17. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Geroulakos G, Griffin M, Incandela L, et al. “Real” Epidemiology of Varicose Veins and Chronic Venous Diseases: The San Valentino Vascular Screening Project. *Angiology.* 2002 Mar 2;53(2):119–30.
  18. Maffei F. Epidemiologia da trombose venosa profunda e de suas complicações no Brasil. *Cir Vasc Angiol.* 1998;14:5–8.
  19. Ferreira PRA, Brandão-Mello CE, Estes C, Júnior FLG, Coelho HSM, Razavi H, et al. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2015;19(4):363–8.
  20. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec;380(9859):2095–128.
  21. de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, et al. Burden of Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis in Brazil - the Brazilian Global Burden of Disease Study. *Ann Hepatol.* 2017 Oct 16;16(6):0–0.
  22. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2016 Sep;22(9):1254–8.
  23. Nader LA. Impacto das Doenças Hepáticas nas Internações Hospitalares e na Mortalidade do Sistema Único de Saúde do Brasil no Período de 2001 a 2010. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2012.
  24. Saúde M DA. Dados de Morbimortalidade Masculina no Brasil.
  25. Gonçalves PL, Zago-Gomes M da P, Marques CC, Mendonça AT, Gonçalves CS, Pereira FEL. Etiology of liver cirrhosis in Brazil: chronic alcoholism and hepatitis viruses in liver cirrhosis diagnosed in the state of Espírito Santo. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(3):291–5.
  26. Batista Portugal F, Rodrigues Campos M, Ribeiro De Carvalho J, Flor LS, Mendes J, Schramm A, et al. Disease burden in Brazil: an investigation into alcohol and non-viral cirrhosis. *Cien Saude Colet.* 2015;20(2):491–501.
  27. Rehm J, Samokhvalov A V., Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):160–8.
  28. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national

- age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10;385(9963):117–71.
29. Kim MY, Baik SK, Lee SS. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Hepatol*. 2010 Dec;16(4):347–52.
  30. Andraus W, Pinheiro RS, Haddad LB, Herman P, D'Albuquerque LAC. The best approach for splenectomy in portal hypertension. *Surgery*. 2011 Jun;149(6):853.
  31. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 May;6(3):124–37.
  32. Gowda C, Brown TT, Compher C, Forde KA, Kostman J, Shaw PA, et al. Prevalence and predictors of low muscle mass in HIV/viral hepatitis coinfection. *AIDS*. 2016;30(16):2519–28.
  33. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002 Dec;51(6):853–9.
  34. Gotardo DRM. Qualidade de vida e transplante hepático: avaliação comparativa em diferentes fases pré e pós cirurgia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
  35. Cárdenas A, Bataller R, Arroyo V. Mechanisms of ascites formation. *Clin Liver Dis*. 2000 May;4(2):447–65.
  36. Rochling FA, Zetterman RK. Management of ascites. *Drugs*. 2009;69(13):1739–60.
  37. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, Jacomella V, Thalhammer C, Diehm N, et al. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3):664–8.
  38. Chaib E, Massad E, Varone BB, Bordini AL, Galvão FHF, Crescenzi A, et al. The Impact of the Introduction of MELD on the Dynamics of the Liver Transplantation Waiting List in São Paulo, Brazil. *J Transplant*. 2014;2014:219789.
  39. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797–805.
  40. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores—where are we and where should we go? *J Hepatol*. 2004 Aug;41(2):344–50.
  41. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An Imbalance of Pro- vs Anti-Coagulation Factors in Plasma From Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):2105–11.
  42. Lisman T, Leebeek FWG, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol*. 2002 Aug;37(2):280–7.

43. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Nov;34(8):772–8.
44. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug;116(6):878–85.
45. Hollestelle MJ, Geertzen HGM, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost*. 2004 Feb;91(2):267–75.
46. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001 Sep;98(6):1662–6.
47. Faeh M, Hauser SP, Nydegger UE. Transient thrombopoietin peak after liver transplantation for end-stage liver disease. *Br J Haematol*. 2001;112(2):493–8.
48. Ballestri S, Capitelli M, Fontana MC, Arioli D, Romagnoli E, Graziosi C, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Liver Disease in the Era of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Global Epidemic: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1910–32.
49. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
50. Albuquerque HPC, César Vidal P. Trombose venosa profunda: revisão dos conceitos atuais \*. *Rev Bras Ortop*. 1996;31:10.
51. Barreto Fortes V, Almeida Rollo H, Tarciso Fortes Jr A, de Lima Sobreira M, Cardoso Santos F, Giannini M, et al. Avaliação do modelo de predição clínica de Wells et al. no diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros inferiores Evaluation of a clinical prediction model by Wells et al. in the diagnosis of deep venous thrombosis of the lower limbs. 2007.
52. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet (London, England)*. 1997 Dec;350(9094):1795–8.
53. Okuhara A, Navarro TP, Procópio RJ, Leite JOM de. Incidence of deep venous thrombosis and stratification of risk groups in a university hospital vascular surgery unit. Vol. 14, *Jornal Vascular Brasileiro*. scielo ; 2015.
54. T. E. Starzl, M.D., F.A.C.S., T. L. Marchioro, M.D., K. N. Von Kaulla, M.D. G, Hermann, M.D., R. S. Brittain, M.D., and W. R. Wadell, M.D. FACS. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obs*. 1963;13 (Suppl):S249-52.
55. Adriance SM, Murphy C V. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in the critically ill. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013 Apr;3(2):143–51.
56. Gîrleanu I, Trifan A, Cojocariu C, Sîngeap A-M, Sfarti C, Stanciu C. The risk of thrombotic events in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012;116(4):991–

- 6.
57. Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Effect of leg elevation on the skin microcirculation in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 1994 Nov;20(5):705–10.
58. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, Clement D, Norgren L, Baccaglini U, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. *Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. Int Angiol.* 1999 Jun;18(2):83–102.
59. Ruckley C V. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology.* 1997 Jan;48(1):67–9.
60. 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.
61. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic Venous Disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 3;355(5):488–98.
62. Labropoulos N, Leon LRJ. Duplex evaluation of venous insufficiency. *Semin Vasc Surg.* 2005 Mar;18(1):5–9.
63. Seidel AC, Belczak CEQ, Campos MB, Campos RB, Harada DS. The impact of obesity on venous insufficiency. *Phlebology.* 2015 Aug;30(7):475–80.
64. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg.* 2018 Jan;46:380–93.
65. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2002;36(4):271–6.
66. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 May;18(5):677–85.
67. Berk BC, Abe JI, Min W, Surapisitchat J, Yan C. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;947:11–93.
68. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Jantet G, Wendell-Smith CP, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg.* 2002 Aug;36(2):416–22.
69. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of Chronic Venous Disease of the Lower Extremities: The “CEAP” Classification. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(4):338–45.
70. Allegra C, Antignani P-L, Bergan JJ, Carpentier PH, Coleridge-Smith P, Cornu-Thénard A, et al. The “C” of CEAP: Suggested definitions and refinements: An international union of phlebology conference of experts. *J Vasc Surg.* 2003 Jan 1;37(1):129–31.
71. De Maeseneer M, Pichot O, Cavezzi A, Earnshaw J, van Rij A, Lurie F, et al. Duplex

- ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins - UIP consensus document. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2011 Jul;42(1):89–102.
72. Eklöf 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.
  73. Rossi FH, Volpato MG, Metzger PB, Beteli CB, Almeida BL de, Rossi CBO, et al. Relationships between severity of signs and symptoms and quality of life in patients with chronic venous disease. Vol. 14, *Jornal Vascular Brasileiro*. scielo ; 2015.
  74. Meissner MH, Natiello C, Nicholls SC. Performance characteristics of the venous clinical severity score. *J Vasc Surg*. 2002 Nov;36(5):889–95.
  75. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998 Dec;129(12):1044–9.
  76. McMullin GM, Smith PDC. AN EVALUATION OF DOPPLER ULTRASOUND AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHY IN THE INVESTIGATION OF VENOUS INSUFFICIENCY. *Aust N Z J Surg*. 1992 Apr 1;62(4):270–5.
  77. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984 May;53(9):2002–7.
  78. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980 Apr;45(8):2220–4.
  79. WHO and FAO. Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases (Report of a joint WHO and FAO Expert Consultation). *WHO Tech Rep Ser*. 2003;916:1–160.
  80. Morettin PA, Bussab WDO. *ESTATÍSTICA BÁSICA 9ª edição*.
  81. Agresti A. *An introduction to categorical data analysis*.
  82. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An Introduction to Statistical Learning*. 2021;
  83. Front Matter. In: *Nonparametric Statistics for Non-Statisticians*. 2009. p. i–xiii.
  84. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *Am J Psychol*. 1904;15:72–101.
  85. Oh H-S. *Introduction to Linear Regression Analysis*, 5th edition by MONTGOMERY, DOUGLAS C., PECK, ELIZABETH A., and VINING, G. GEOFFREY. *Biometrics*. 2013 Dec 1;69(4):1087.
  86. da Cruz Renó L, Tustumi F, Waisberg DR, Rocha-Santos V, Pinheiro RS, Macedo RA, et al. Venous thromboembolism in in-hospital cirrhotic patients: A systematic review. Vol. 9, *Frontiers in medicine*. Switzerland; 2022. p. 1027882.

87. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul;21(25):7637–47.
88. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis*. 2012 Feb;16(1):95–131.
89. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010 May 1;137(5):1145–9.
90. Barba R, Gonzalez-Gasch A, Joya Seijo D, Marco J, Canora J, Plaza S, et al. Venous thromboembolism in patients with liver diseases. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct;16(10):2003–7.
91. Bogari H, Patanwala AE, Cosgrove R, Katz M. Risk-assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6):1220–3.
92. Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010 Sep;8(9):800–5.
93. Stine JG, Niccum BA, Zimmet AN, Intagliata N, Caldwell SH, Argo CK, et al. Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Mar;9(3):140.
94. Lesmana CRA, Inggriani S, Cahyadinata L, Lesmana LA. Deep vein thrombosis in patients with advanced liver cirrhosis: a rare condition? *Hepatol Int*. 2010 Jan;4(1):433–8.
95. Anthony Lizarraga W, Dalia S, Reinert SE, Schiffman FJ. Venous thrombosis in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010 Jul;21(5):431–5.
96. Walsh KA, Lewis DA, Clifford TM, Hundley JC, Gokun Y, Angulo P, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar 21;47(3):333–9.
97. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov;53(11):3012–7.
98. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg*. 2007 Dec;46(6):S4–24.
99. Aggarwal A, Puri K, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5737–45.
100. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schönbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2000 Sep;14(5):427–35.
101. Guéchet J, Chazouillères O, Loria A, Hannoun L, Ballardur P, Parc R, et al. Effect of liver

- transplantation on sex-hormone disorders in male patients with alcohol-induced or post-viral hepatitis advanced liver disease. *J Hepatol.* 1994 Mar;20(3):426–30.
102. Gordon GG, Olivo J, Rafil F, Southren AL. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 Jun;40(6):1018–26.
  103. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):219–26.
  104. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S.