

**“TROMBOFLEBITE SUPERFICIAL: EPIDEMIOLOGIA,
FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO:
Artigo de revisão”.**

RESUMO

Sobreira, ML. Tromboflebite superficial: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Artigo de revisão (tese). Botucatu / SP: UNESP – Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Medicina de Botucatu; 2007.

A tromboflebite superficial (TS) de membros inferiores é doença de ocorrência comum, estando associada a diversas condições clínicas e cirúrgicas. Historicamente considerada como doença benigna devido à sua localização superficial e ao fácil diagnóstico, o tratamento foi conservador durante muito tempo na grande maioria dos casos. Entretanto, relatos recentes de frequências altas de complicações tromboembólicas associadas, variando de 22 a 37% para trombose venosa profunda (TVP) e de até 33% para embolia pulmonar (EP), alertaram para a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais amplas, visando diagnosticar e tratar essas possíveis complicações. A possibilidade da coexistência dessas e de outras desordens sistêmicas (colagenoses, neoplasias, trombofilias) interfere na avaliação e influencia na conduta terapêutica que pode ser clínica, cirúrgica ou combinada. No entanto, devido à falta de ensaios clínicos controlados e, também a uma série de incertezas quanto a sua história natural, o diagnóstico e o tratamento da TS continuam indefinidos. Neste capítulo, foi feita uma revisão da literatura analisando-se a epidemiologia, fisiopatologia, e estado atual do diagnóstico e tratamento da TS.

Palavras-chave: Embolia pulmonar; Profilaxia; Tromboflebite; Trombose venosa profunda.

ABSTRACT

Sobreira, ML. Superficial thrombophlebitis: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. Review article (thesis). Botucatu/SP: UNESP – São Paulo State University, Botucatu Medical School; 2007.

Superficial thrombophlebitis (ST) of the lower limbs is a commonly occurring disease, and it is associated with various clinical and surgical conditions. Historically considered to be a benign disease due to its superficial location and easy diagnosis, its treatment was, for a long time, conservative in most cases. Nevertheless, recent reports of high frequency and associated thromboembolic complications, which vary from 22 to 37% for deep venous thrombosis (DVT) and up to 33% for pulmonary embolism (PE), have indicated the need for broader diagnostic and therapeutic approaches in order to diagnose and treat such possible complications. The possibility of co-existence of these and other systemic disorders (collagenosis, neoplasia, thrombophilia) interferes with evaluation and influences therapeutic conduct, which may be clinical, surgical or combined. However, due to a lack of controlled clinical assays as well as to a series of uncertainties regarding its natural history, the diagnosis and treatment of ST remain undefined. In this chapter, a literature review was performed analyzing the epidemiology, physiopathology and current status of the diagnosis and treatment of ST.

Key words: Pulmonary embolism, Prevention and control, thrombophlebitis; Deep venous thrombosis.

INTRODUÇÃO

A tromboflebite superficial (TS), também chamada de trombose venosa superficial, é uma condição patológica caracterizada pela presença de um trombo na luz de uma veia superficial, acompanhada pela reação inflamatória da sua parede e dos tecidos adjacentes. Apresenta-se como um cordão palpável, quente, doloroso e hiperemiado no curso de uma veia superficial¹. A amplitude desta trombose é variável atingindo, desde pequenas tributárias, até grande extensão dos troncos safenos nos membros inferiores, podendo, em casos mais graves, estender-se ao sistema venoso profundo^{2,3,4}; pode também provocar embolia pulmonar^{2,5} e há indícios que esteja relacionada com a recorrência de episódios de tromboembolismo venoso⁶.

A incidência da TS varia de 125.000 casos/ano (EUA) a 253000 casos/ano (França), sendo mais freqüente quando se utiliza de métodos diagnósticos mais acurados como o mapeamento dúplex (MD)^{7,8}. Em nosso meio, Von Ristow e cols, em levantamento retrospectivo de pacientes submetidos à cirurgia de varizes, encontraram sinais de tromboflebite pregressa em 16% dos casos⁹.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da TS, à semelhança da trombose venosa profunda (TVP), também tem relação com a Tríade de Virchow (1856). A TS ocorre mais frequentemente em veias varicosas, pois estas podem apresentar alterações morfológicas na sua parede que predispõem à estase e, conseqüentemente, ao desenvolvimento do processo trombótico¹⁰. Um grande número de casos de TS ocorre após lesão intimal química por injeções ou infusões intravenosas de diferentes soluções com objetivos diagnósticos ou terapêuticos, e/ou mecânicas como, por exemplo, cateterismo venoso. A TS pode ser prodrômica de várias doenças sistêmicas conhecidas como neoplasias, arteriopatias e collagenoses^{11,12,13} e, também, acompanhar uma série de outras doenças e síndromes, a saber:

- a) Síndrome de Trousseau:** caracterizada por episódios de tromboflebite migratória superficial recorrente com comprometimento de veias, tanto em membros superiores, quanto em membros inferiores, associadas a adenocarcinomas do trato gastrointestinal produtores de mucina (estômago, pâncreas e cólon), pulmão, mama, ovário e próstata¹⁴.
- b) Doença de Mondor:** tromboflebite de ocorrência rara, aparecendo mais frequentemente na população feminina e comprometendo as veias da parede ântero-lateral do tórax. Na maioria das vezes, a sua etiologia é desconhecida. Em alguns casos, encontra-se associada a traumas locais, uso de anticoncepcionais orais, deficiência de proteína C e presença de anticorpos anticardiolipina¹⁵. Farrow et al observaram associação com neoplasias de mama¹⁶.

- c) **Síndrome de Lemierre:** descrita pela primeira vez em 1936, caracteriza-se pela tromboflebite séptica da veia jugular interna concomitante à infecção da orofaringe, podendo evoluir com metástases, principalmente para território pulmonar mas, também, fígado e baço. Outras causas relacionadas ao seu aparecimento são: cateterismo venoso central e infecção de outros sítios cervicais^{17,18}. O agente etiológico mais prevalente é o germe anaeróbio gram negativo *Fusobacterium necrophorum*¹⁹.
- d) **Doença de Buerger (Tromboangeíte obliterante):** neste caso, a TS apresenta caráter migratório e pode preceder ou ser concomitante ao comprometimento arterial²⁰. A sua presença reforça o diagnóstico de Doença de Buerger.

PATOLOGIA

Do ponto de vista histopatológico, a veia e o trombo na TS apresentam na sua fase inicial predominância de infiltrado leucocitário (flogístico) (Figura 1 – lâmina HP), e este processo inflamatório propaga-se para tecidos vizinhos, em especial, pele e tecido celular subcutâneo (TCSC) explicando, assim, a caracterização do seu quadro clínico, como também a menor friabilidade e maior consistência do trombo²¹.

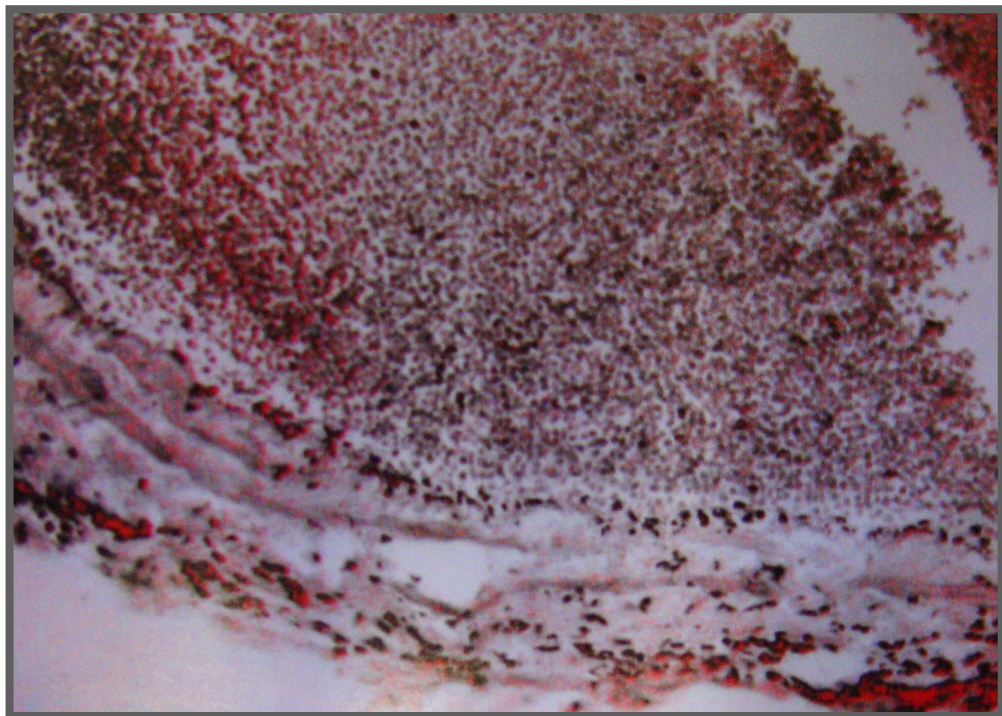


Figura 1. Corte histológico de veia trombosada após indução química de TS. Observa-se acúmulo de leucócitos.

ASPECTOS TOPOGRÁFICOS

Em geral, o membro inferior esquerdo (MIE) parece ser mais acometido que o membro inferior direito (MID). As veias dos membros superiores também são acometidas com frequência como complicação de cateterismo venoso, sendo encontradas em até 51,5% dos casos em levantamento realizado na nossa instituição²² e sendo as veias cefálica e basílica as mais acometidas²³.

Em levantamento retrospectivo, realizado por Lutter e col, de 1143 mapeamentos dúplex (MD) confirmatórios para TS, 56% ocorreram no MIE enquanto 51% no MID. Entretanto, essa diferença não foi significativa²⁴. Gillet e col, em estudo prospectivo com 100 pacientes, observaram que o MIE estava comprometido em 50% dos casos, enquanto o MID em 49% e, em 1%, houve comprometimento bilateral. Neste mesmo estudo, o território da veia safena magna (VSM) foi o mais acometido (75% dos casos) em relação ao território de veia safena parva (24,3%), sendo que em 0,7% (02 casos) esses dois territórios estavam envolvidos²⁵.

COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS

Trombose Venosa Profunda (TVP)

Desde 1964, encontram-se relatos sobre essa complicação em pacientes com TS^{10,26,27,28}. Estima-se que a ocorrência de um episódio espontâneo de TS aumenta em cerca de 10 vezes (Razão de chances = 10,3; IC 2,0 – 51,6) o risco de desenvolver trombose venosa profunda (TVP) nos seis meses subseqüentes, e com risco absoluto de 2,7%, quando comparado a uma população que nunca apresentou um episódio pregresso de TS²⁹. O comprometimento simultâneo do sistema venoso profundo geralmente acontece pela extensão do trombo através das veias perforantes ou da crossa, mas pode acontecer sem que haja uma conexão anatômica determinada (TVP associada) fortalecendo, neste caso, a possível condição de hipercoagulabilidade acompanhando a TS. Entretanto, a extensão do trombo dentro do sistema venoso superficial e/ou sua proximidade com o sistema venoso profundo, não teve correlação significativa com a ocorrência de TVP segundo alguns autores^{30,31}. Em várias séries, a freqüência da associação entre TS e TVP variou de 22,7% a 36%^{3,10,24,32}. Essa associação parece ser ainda mais freqüente em pacientes com varizes, provavelmente pelas alterações morfológicas características dessa doença que favorece tanto a estase, como também o fluxo sanguíneo bidirecional nas perforantes e nas crossas³³. Entretanto, em estudo realizado no nosso serviço³⁴, a ausência de varizes aumentou em mais de nove vezes a chance de um indivíduo ter TVP (razão de chances = 9,09; IC 95%: 1,75 – 50,00), fato verificado por outros autores que demonstraram que a presença de varizes

relacionava-se com evolução mais benigna da doença tromboembólica venosa³⁰. No estudo de Gillet e col, a TVP foi diagnosticada em 36,4% dos casos quando a veia comprometida era varicosa e, em 8,3% quando a veia comprometida era não varicosa. No entanto, apesar de a diferença absoluta das freqüências ter sido relevante, esta não foi significativa ($p = 0,097$), o que pode ser explicado, segundo os autores, pelo mecanismo de extensão da TS para o sistema venoso profundo (SVP) por meio das veias perfurantes, que são mais desenvolvidas e mais freqüentemente insuficientes nos pacientes varicosos. Em relação à presença de alguma alteração de trombofilia: no grupo veias varicosas (VV) esta ocorreu em 14,9% e no grupo veias não varicosas (VNV), em 50,0%²⁵. Por outro lado, Bounameaux e col, em levantamento retrospectivo (período de seis anos), onde a pletismografia associada ao Ultrassom Doppler de ondas contínuas e o MD foram utilizados como métodos diagnósticos para TVP, contabilizaram 551 casos confirmados de TS, sendo que 31 deles (5,6%) apresentaram TVP simultânea no momento do diagnóstico da TS e em 26 destes a TVP era proximal (4,7%). Nessa amostra, a única variável que apresentou relevância estatística ($p < 0.02$) para a ocorrência simultânea de TVP e TS foi imobilização prévia³⁵. Em trabalho original realizado, observou-se que em 60 pacientes com TS, 13 pacientes (21,7%) apresentaram quadro de TVP associada³⁴.

Embolia Pulmonar (EP)

A associação de TS com episódios de EP, sintomática ou não, também tem sido referida por vários autores e a freqüência variou de 3 a 33%^{4,5,13,25}. Por outro lado, Weert e col, em estudo de coorte retrospectivo demonstraram que, em

um período de seis meses, a ocorrência de TS não foi fator preditivo de ocorrência de EP (Razão de chances = 1,0; IC 0,07 – 15,0)²⁹. Porém, em série retrospectiva, Blumemberg e col demonstraram que a trombose diagnosticada por meio de MD progrediu para o sistema venoso profundo em 8,6% dos casos e, em 10% desses casos houve embolia para o pulmão, investigada através de cintilografia⁴. Em um estudo prospectivo conduzido por Verlato et al, foi encontrada freqüência alta de EP pela cintilografia (33,3%) em pacientes que tinham a TS como única fonte emboligênica⁵. A proximidade do trombo com o sistema venoso profundo (representado principalmente pelas crossas), como também, o comprometimento concomitante destas junções (safeno-femoral e/ou safeno-poplítea) não mostraram correlação significativa com o aparecimento de EP em outras séries^{1,3,5}. Em levantamento retrospectivo, Lutter e col observaram indícios de que idade superior a 60 anos, história de TVP pregressa, repouso prolongado, TS bilateral, sexo masculino e a presença de infecções estariam associadas mais frequentemente à TVP ou EP²⁴. No estudo original que fizemos, foi observada freqüência de 20,0 % de EP associada à TS, sendo que a presença simultânea de TVP não foi determinante para sua ocorrência ($p = 0,36$)³⁴.

DIAGNÓSTICO

Até o final da década de 80, a TS era considerada como doença benigna, autolimitada, de baixa morbidade e com potencial pequeno para complicações, sendo o seu tratamento sintomático. Contudo, publicações mais recentes mostrando altas frequências de TEP associado à TS, têm mudado esse enfoque, com conseqüentes mudanças nas abordagens diagnóstica e terapêutica 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 25, 37, 38.

O diagnóstico deve ser cuidadoso com história clínica minuciosa, atentando-se para prováveis fatores de risco e ocorrência de eventos tromboembólicos anteriores: história de emagrecimento (neoplasias), tabagismo (TAO), infecção (síndrome de Lemierre) dentre outros.

Os fatores de risco são os mesmos da TVP, isto é, condições clínicas ou cirúrgicas vinculadas à tríade de Virchow que podem ocorrer, tanto isoladamente, quanto associadas potencializando, facilitando e/ou desencadeando, dessa forma, o desenvolvimento da TS. Como exemplos, podem-se citar:

- ✓ Lesão de endotélio: injeções intravenosas, cateterismo venoso, traumas, infecções;
- ✓ Alteração de fluxo: varizes, imobilização;
- ✓ Alteração da coagulação: neoplasias, gravidez, trombofilia, infecção.

O exame físico deve explorar com precisão o diagnóstico topográfico (Figura 2) determinando-se o tronco venoso comprometido e sua extensão/concomitância para o SVP, o que pode determinar mudança na

abordagem terapêutica³⁹. Alguns autores defendem o uso sistemático do MD em pacientes com edema em membros inferiores (MMII), nos casos com história pregressa de TS, visto que a TS tem valor preditivo elevado para TVP, principalmente nos seis meses subseqüentes ao seu primeiro episódio²⁹. Outra vantagem do MD seria a possibilidade de estabelecer diagnóstico diferencial com outras patologias como linfangite.



Figura 2. Tromboflebite de veia safena magna. Observa-se o cordão hiperemiado em trajeto de veia safena magna.

O MD tem papel de destaque no diagnóstico da TS, pois, possibilita a visualização direta do trombo no interior do sistema venoso superficial e sua relação de proximidade com SVP (Figura 3), bem como extensão ou acometimento simultâneo do SVP⁴⁰. Por essas razões, a sua utilização rotineira é defendida por vários autores^{3,24,28,39,40}. Os pacientes com diagnóstico clínico e

ultrassonográfico de TS apresentam trombo ecogênico facilmente visível e não compressível ao MD⁴⁰.

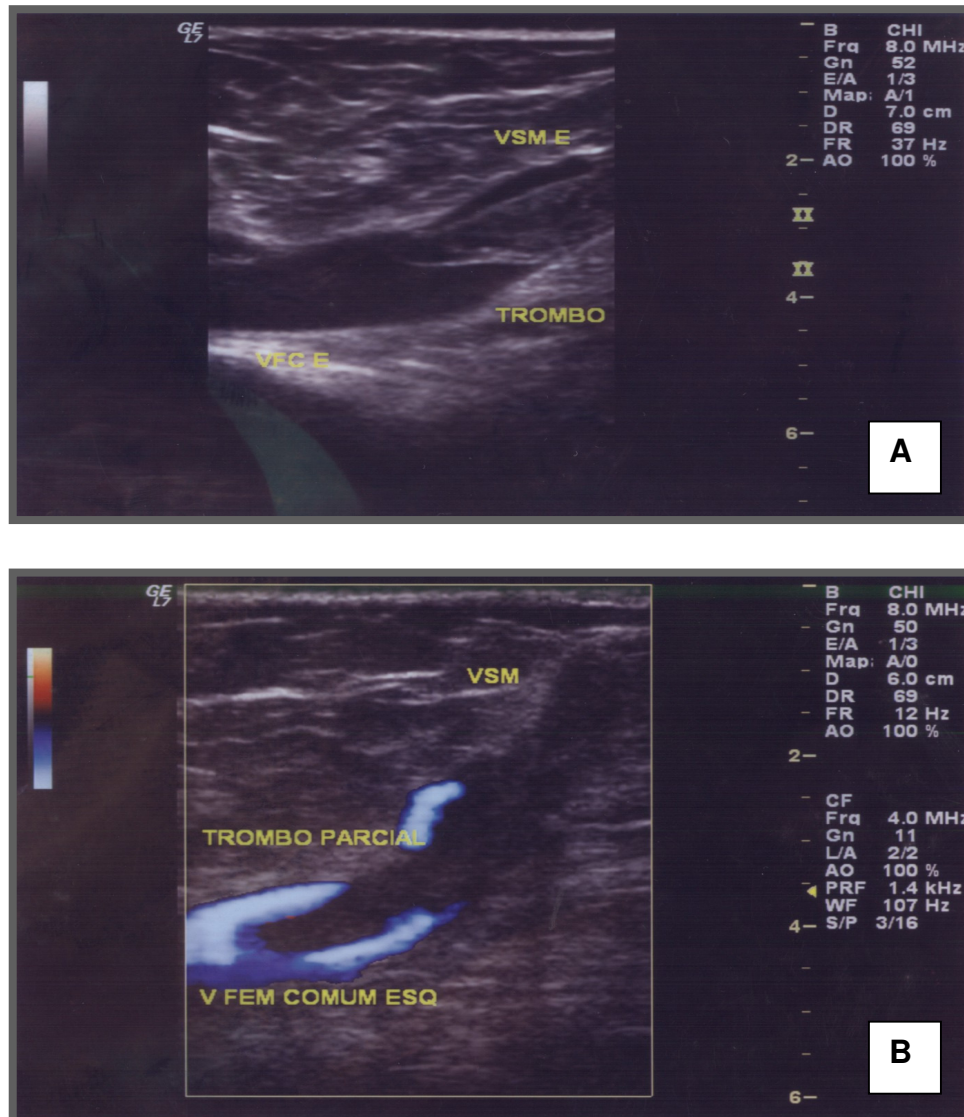


Figura 3. Mapeamento dúplex de tromboflebite superficial mostrando imagem de trombo parcial na veia safena magna (VSM) e em veia femoral comum (VFC). **A)** Modo B: Imagem hiperecogênica do trombo em VSM mergulhando em VFC. **B)** Imagem em *power Doppler* mostrando em azul o fluxo parcial peritrombo.

O MD é particularmente útil no diagnóstico diferencial de celulite, eritema nodoso, paniculite e linfangite, e avalia com precisão se há acometimento do SVP e sua extensão⁴⁰. Além disso, tem a vantagem de ser um método inócuo, não invasivo, ao contrário da flebografia que apresenta complicações como alergia ao contraste, exposição à radiação e propagação da trombose⁴⁰, não sendo encontrada referência a respeito da utilização desta no diagnóstico da TS.

TRATAMENTO

Assim como a abordagem diagnóstica o tratamento da TS não se encontra estabelecido devido à falta de ensaios clínicos controlados e também a uma série de incertezas quanto a sua história natural, o que gera uma variedade de opções terapêuticas. O tratamento vai depender da sua etiologia, da sua extensão, da gravidade dos sintomas e da sua associação com outros fenômenos tromboembólicos como TVP e/ou EP^{2,3,4}. A possibilidade da coexistência dessas e de outras desordens sistêmicas interfere na avaliação e influencia na conduta terapêutica que pode ser clínica, cirúrgica ou combinada.

Tratamento Clínico

De forma semelhante às outras doenças trombóticas venosas, o tratamento da TS deve incluir medidas que reduzam a estase e aumentem a velocidade de fluxo venoso⁴¹. Dentre essas medidas, a deambulação e o repouso em Trendelenburg são as mais comuns e com aceitação mais ampla. Na deambulação ocorre ativação das bombas da panturrilha e plantar, favorecendo o aumento da velocidade de fluxo e, possivelmente, uma maior atividade do sistema fibrinolítico⁴¹. De maneira equivalente, o repouso em Trendelenburg favorece o retorno venoso pela drenagem gravitacional que, da mesma forma, pode incrementar a atividade fibrinolítica. (Figura 4).

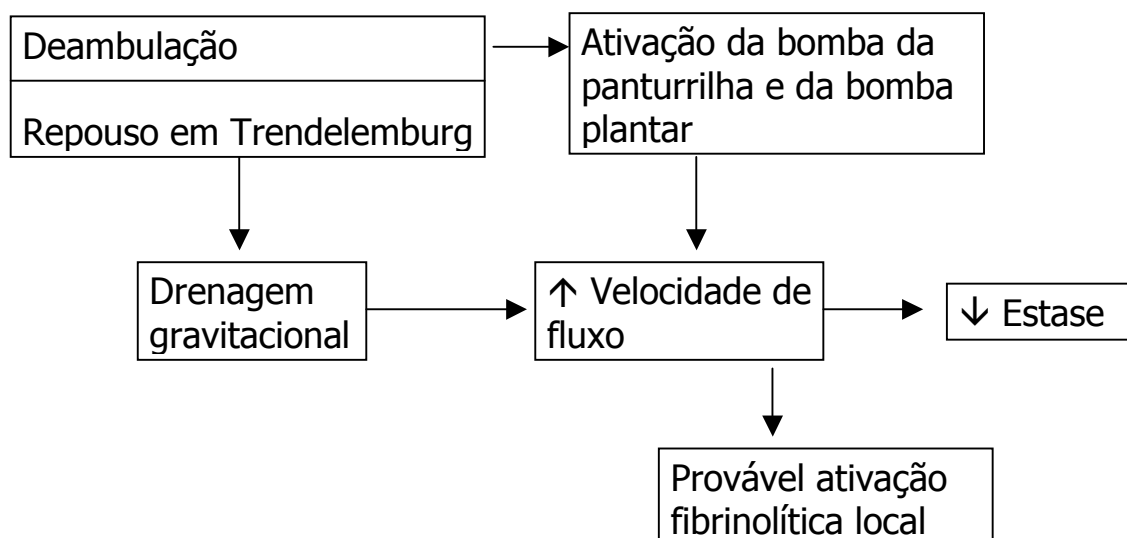


Figura 4. Representação gráfica do provável mecanismo de ativação local do sistema fibrinolítico desencadeado pela deambulação e pelo repouso em Trendelemburg.

A compressão elástica, apesar de difundida, não é consensual. Andreozzi e cols defendem o uso de bandagem elástica de média a alta compressão na fase aguda da doença interpondo gaze embebida de óxido de zinco entre a pele e a bandagem, que parece reduzir o processo flogístico; a meia elástica representaria a forma de tratamento de manutenção²¹. Já De Palma indica o uso de meia elástica associado à aspirina em casos de varicotromboflebite, desde que este comprometimento esteja distante dos troncos safenos, sendo os pacientes orientados a manter suas atividades diárias³⁹. Em estudo prospectivo, randomizado e controlado que comparou as diversas formas de tratamento para TS (meia elástica, cirurgia, heparina e anticoagulante oral), a meia elástica foi a opção terapêutica com o custo financeiro mais baixo, mas foi associada à maior frequência de extensão do trombo e com o custo social mais elevado devido ao tempo de afastamento do trabalho e/ou inatividade⁴². Além

disso, a compressão pela meia elástica na fase aguda da TS pode piorar a dor local e, teoricamente, provocar embolização de um segmento mais friável do trombo a partir da veia comprometida por TS.

A existência de sinais e sintomas flogísticos na TS sugere a indicação de antiinflamatórios (sistêmicos ou tópicos), no entanto, não existem evidências de sua eficácia. A aplicação de calor úmido, como compressas mornas e bolsas térmicas, parece exercer ação antiinflamatória e é comumente utilizada. Becherucci e col⁴³, em série controlada, na qual foram estudados 120 pacientes com tromboflebite relacionada à infusão de fármacos, compararam a eficácia de três tipos de tratamentos:

Grupo 1: Diclofenaco gel

Grupo 2: Diclofenaco 75mg VO 2x/dia

Grupo 3: Placebo

O alívio sintomático em 48h de tratamento foi melhor nos grupos 1 e 2 em relação ao placebo⁴³. Entretanto, neste estudo, o desfecho foi o alívio dos sintomas que é subjetivo. O MD deveria ter sido utilizado para avaliar extensão do trombo e outros parâmetros mais objetivos.

Em outra série prospectiva e randomizada que incluiu 68 pacientes com TS espontânea ou relacionada à infusão de fármacos, o piroxicam gel foi comparado com um placebo e não foi encontrada diferença significativa entre esses grupos⁴⁴. Esse resultado corroborou estudo experimental feito em nossa instituição, mostrando nenhum benefício no uso de pomadas com antiinflamatórios ou heparinóides na evolução do processo patológico local, visto à microscopia óptica⁴⁵.

Segundo recomendações do *American College of Chest Physicians* (ACPP), pacientes com quadro de TS que se desenvolveu subsequentemente à infusão de fármacos podem ser beneficiados com o uso do diclofenaco gel (GRAU 1B) ou diclofenaco oral (GRAU 2B), não havendo qualquer tipo de menção a TS espontânea ou associada a varizes⁴⁶. Entretanto, as séries utilizadas para apoiar esta proposta são pequenas e com desfechos igualmente baseados em parâmetros subjetivos^{43, 44}.

Por outro lado, os anticoagulantes, sejam em doses profiláticas ou em doses terapêuticas, constituem-se na classe de drogas que parecem carregar consigo a maior gama de benefícios para o paciente visto que atuam no cerne da fisiopatologia da doença – a formação e propagação do coágulo. Podem ser utilizados como opção terapêutica única ou como coadjuvante ao tratamento cirúrgico. Além do efeito antitrombótico óbvio os anticoagulantes, especialmente as heparinas, possuem atividades antiinflamatórias que potencializam os seus benefícios⁴⁷.

Embora algumas características do comportamento da doença, como a sua ocorrência em território venoso não varicoso ou a relação de proximidade do trombo com o sistema venoso profundo, sejam sugestivas de uma evolução não benigna acompanhada de TEP, ainda não há comprovação desta hipótese^{3,25,48,49}. Ascer e cols, em estudo prospectivo, sugeriram que a terapia anticoagulante previniria a recorrência da doença e a embolia pulmonar²⁸ constituindo-se, assim, o tratamento ideal para a TS, principalmente, quando esta atingisse a junção safeno-femoral. A maioria das séries sobre o tratamento anticoagulante da TS com heparina^{1,3,25,36,39,50,51} tem esta seja na forma não

fracionada (HNF), seja a de baixo peso molecular (HBPM), como droga inicial de escolha para o tratamento

A dose de heparina (HNF ou HBPM) a ser utilizada também é motivo de controvérsia; algumas séries compararam diferentes doses de heparina entre si e a outras com modalidades terapêuticas alternativas como os antiinflamatórios. Parece haver uma tendência de resposta favorável quando se utilizam doses mais altas de heparina (quando comparadas com doses profiláticas). Em um estudo multicêntrico, randomizado, 117 pacientes foram divididos em 03 grupos: I) Nadroparina cálcica (dose profilática - fixa), II) Nadroparina cálcica (dose corrigida pelo peso) e III) Naproxeno (AINH). Ao final de 06 dias, o alívio sintomático foi significativamente maior nos grupos I e II do que no grupo que usou antiinflamatório ($p < 0,001$), não havendo diferença de eficácia entre os dois grupos que usaram a nadroparina⁵⁰. Em outra série com delineamento semelhante, comparando a enoxaparina sódica com antiinflamatório e placebo, verificou-se que não houve diferença significativa quanto à incidência de TVP entre os grupos após 12 dias de tratamento. Entretanto, a incidência de tromboembolismo venoso sintomático foi significativamente menor nos grupos que utilizaram a enoxaparina ($p < 0,001$), sendo que essa proteção foi mantida até os três primeiros meses de tratamento⁵².

Altas doses de HNF foram comparadas com doses profiláticas em uma série randomizada de 60 pacientes com diagnóstico de TS proximal de veia safena magna. Houve diferença significativa em favor das altas doses de heparina no que diz respeito à ocorrência de eventos tromboembólicos sintomáticos e assintomáticos ao final de seis meses de seguimento (Quadro 1)⁵¹.

Quadro 1. Distribuição dos pacientes conforme dose de heparina utilizada e a ocorrência de evento tromboembólico em série de Marchiori et al⁵⁰.

CARACTERÍSTICAS	Grupo I	Grupo II
Tamanho da amostra	30	30
Dose HNF semana 1	12500 UI	5000UI
Dose HNF semana 2-4	10000 UI	5000 UI
Número de eventos TE	01**	06

TE = tromboembólicos HNF = heparina não fracionada

** p < 0,05

Em estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado, 436 pacientes com TS foram divididos em 04 grupos:

Grupo 1 - enoxaparina 40mg dia + meia elástica

Grupo 2 - enoxaparina 1,5 mg/kg/dia + meia elástica

Grupo 3 - tenoxicam 20 mg VO/dia + meia elástica

Grupo 4 (controle) - apenas meia elástica (controle).

Não houve diferença significativa entre os grupos (amostra homogênea). O tratamento foi prescrito por 10 dias e os pacientes foram seguidos por 03 meses (avaliação clínica e ultrassonográfica). Nos 12 primeiros dias, os pacientes que utilizaram enoxaparina (grupos 1 e 2) ou tenoxicam (grupo 3) apresentaram redução significativa de progressão da doença (extensão do trombo) em comparação com aqueles fizeram uso exclusivo da meia elástica, não havendo diferença entre os dois grupos de enoxaparina. Quando se comparou enoxaparina e tenoxicam, houve uma tendência favorável (não significativa) do benefício da utilização da enoxaparina. Em relação à ocorrência de eventos tromboembólicos também houve tendência de resultado favorável nos três grupos que tiveram tratamento medicamentoso, sem haver diferença significativa entre eles, quando comparados ao grupo controle. Ao fim do período de estudo (03 meses), essa

tendência desapareceu (Tabela 1), sugerindo existência de um efeito rebote ou de um traço desconhecido da história natural da TS, não sendo possível concluir qual a melhor opção terapêutica para esta doença neste estudo⁵³.

Tabela 1. Prevalência de eventos tromboembólicos entre os dias 01 e 12 e entre os dias 01 e 97 em série prospectiva STENOX GROUP, 2003⁵³.

	Enoxaparina 40mg	Enoxaparina 1,5mg/kg	Tenoxican 40mg	Meia elástica
TEV (D1 – D12)	(n=112)	(n=106)	(n=99)	(n=112)
EP	0	0	1 (1,0%)	0
TVP	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1 (1,0%)	4 (3,5%)
TS (não episódio ou extensão do trombo)	9 (8,1%)	6 (5,6%)	13 (13,0%)	33 (29,4%)
P	0,37	0,37	0,69	
TEV (D1 – D97)				
EP	2 (1,8%)	0	1 (1,0%)	0
TVP	5 (4,5%)	4 (3,7%)	3 (3,0%)	5 (4,4%)
TS (não episódio ou extensão do trombo)	16 (14,5%)	16 (15,0%)	15 (15,0%)	37 (33,0%)
P	0,76	> 0,99	> 0,99	

TEV:tromboembolismo venoso; EP=embolia pulmonar;TVP=trombose venosa profunda;TS=tromboflebite superficial
D1-D12=dia 1 ao dia 12 de tratamento;D1-D-97=dia 1 ao dia 97 de seguimento

A heparina pode, também, ser encontrada em gel para utilização tópica, entretanto, apesar de defendida por alguns autores^{54,55,56,57}, a sua segurança e eficácia ainda não foram devidamente comprovadas. Górski e cols propuseram a aplicação da heparina gel micronizada e encapsulada – na forma de spray com liberação lenta (Lipohep Forte Spraygel) – para alívio sintomático na TS⁵⁵. No

entanto, em relação à profilaxia de complicações tromboembólicas nenhuma conclusão pôde ser tirada, visto que este não foi objetivo do estudo.

A respeito do anticoagulante oral antivitamina K (AVK), somente um trabalho prospectivo e randomizado o comparou com outras modalidades terapêuticas (meia elástica, HNF, HBPM, cirurgia), não sendo encontrada diferença significativa quanto às complicações (extensão do trombo, TVP). Entretanto, representou uma opção terapêutica de custo social elevado em comparação com as demais, devido o afastamento do trabalho⁴².

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico é também objeto de controvérsia. As possíveis vantagens da cirurgia seriam: alívio sintomático mais rápido e menor tempo de internação hospitalar, o qual reduziria os custos⁵⁸. Por outro lado, a desvantagem seria a não prevenção de complicações tromboembólicas, visto que no caso da simples ligadura dos troncos safenos isto não evitaria a passagem do trombo pelas veias perfurantes, assim como não minimizaria a condição de hipercoagulabilidade que poderia estar presente. As opções de tratamento cirúrgico incluem ligadura da croça, safenectomia, retirada de trajetos trombosados e suas indicações vão depender da localização do trombo dentro do sistema venoso superficial (sua relação de proximidade com o SVP), da existência de condição técnica favorável, assim como da condição clínica do paciente.

O tratamento cirúrgico estaria mais indicado para TS acometendo veias varicosas. Nos casos de trombofilia e neoplasias e, portanto, com risco

tromboemboligênico maior, o tratamento com anticoagulantes seria o mais indicado.

O tratamento cirúrgico teria basicamente 03 (três) objetivos:

1. Impedir a extensão da trombose do sistema venoso superficial para o profundo;
2. Tratar a insuficiência venosa superficial, provável causa da TS;
3. Prevenir recidivas.

As técnicas cirúrgicas que podem ser utilizadas são a crossectomia na altura da junção safeno-femoral ou safeno-poplítea e ligadura de perfurantes para impedir a extensão do trombo para o SVP, e a retirada de trajetos com trombos. A complicação mais importante deste tratamento é o hematoma pós-operatório, mais freqüente que na cirurgia eletiva de varizes, devido o componente inflamatório e a aderência aos tecidos adjacentes.

Em algumas situações, o trombo pode se estender proximalmente, além do local onde é palpável ou visível pelos sinais inflamatórios, potencializando o risco de complicações tromboembólicas^{3,27,59,60,61}. O envolvimento da junção safeno-femoral (JSF) é, para alguns autores, indicativo de tratamento cirúrgico^{27,58}.

Em série retrospectiva²⁷, foram analisados 221 pacientes que foram divididos em 04 grupos de tratamento:

- A) Calor local + anti-inflamatórios sistêmicos
- B) Terapia anticoagulante
- C) Cirurgia + anticoagulação
- D) Cirurgia

O tratamento cirúrgico (ligadura + retirada de trajetos), além de trazer o alívio sintomático mais rápido, tratou definitivamente a doença visto que eliminou a possibilidade de recidivas, diminuiu o tempo de internação hospitalar e seu custo, embora essa diferença não tenha sido significativa²⁷.

Entretanto, em relação à ocorrência de complicações tromboembólicas, todos os casos de EP ocorreram no grupo A, enquanto TVP foi observada apenas no grupo D ²⁷(Quadro 2).

Quadro 2. Distribuição dos pacientes segundo tamanho da amostra, tempo de internação hospitalar e número de episódios tromboembólicos em série retrospectiva de Husni et al²⁷.

	Tamanho amostral	Tempo médio de internação (dias)	Nº episódios EP	TVP
Grupo A	N=60	12	10	0
Grupo B	N=22	8	0	0
Grupo C	N=04	8	0	0
Grupo D	N=135	5-8	0	10

TVP=trombose venosa profunda; EP=embolia pulmonar

Essa série avaliou apenas casos de TS em pacientes varicosos, o que pode representar um viés, visto que a alteração morfológica intrínseca desses troncos venosos pode ser a responsável pelo surgimento da TS, diferentemente do que ocorre quando o quadro surge em pacientes sem doença varicosa, quando uma condição de hipercoagulabilidade pode ser fator determinante e não está sendo tratado pela cirurgia.

Vários autores consideram o envolvimento da junção safeno-femoral como indicação absoluta de cirurgia^{58,59,61}. Em série retrospectiva, Lohr e col

avaliaram 43 casos de TS envolvendo a JSF que foram tratados com safenectomia ou ligadura da JSF e, após 4 meses de seguimento, não houve progressão do trombo e nem EP. Os autores avaliaram, ainda, os custos para cada tipo de abordagem terapêutica e verificaram que, quando o tratamento clínico (anticoagulação) foi escolhido, o custo foi de U\$S 7,967.62. Quando se indicou o tratamento cirúrgico houve uma redução de, aproximadamente, 40% (U\$S 4,831.11) do custo total, sendo que os pacientes submetidos à cirurgia retornaram mais rapidamente às suas atividades habituais⁵⁸.

Há de se considerar, também, a baixa morbidade do procedimento cirúrgico, que em casos de ligadura simples da JSF pode ser feito sob anestesia local na maioria dos pacientes, diminuindo o tempo de internação hospitalar e o custo⁶¹.

Em artigo de revisão sistemática sobre o tratamento da TS supra-genicular e sem envolvimento do sistema venoso profundo, Sullivan e cols afirmaram que a cirurgia (ligadura da JSF + retirada de trajetos flebíticos + interrupção de veias perforantes) produz melhores resultados quando comparada à anticoagulação no que diz respeito à extensão do trombo, tempo de recuperação, sangramento e alívio sintomático. Entretanto, não previne complicações tromboembólicas e apresenta maior morbidade⁶².

Em situações em que a TS ocorre sobre veias varicosas, fica claro o benefício da cirurgia, visto que esta pode corrigir possíveis causas, minimizando o risco de recidivas. Entretanto, quando acontece em veias não varicosas, esse efeito protetor pode não ocorrer, justificando, para alguns autores, a opção pelo tratamento clínico ou a associação deste ao tratamento cirúrgico, tanto no pré quanto no pós-operatório^{3,4,5,27,28,61}.

Poucos estudos avaliaram prospectivamente a abordagem terapêutica da TS, comparando os diversos tipos de tratamento entre si. Belcaro e cols avaliaram 444 casos de TS em veias varicosas que foram randomizados em 06 grupos de tratamento e seguidos por um período de 06 meses⁴² (Quadro 3).

Observou-se que não houve diferença quanto à incidência de TVP entre os diversos grupos de tratamento ($p > 0,05$), porém, a incidência de extensão do trombo foi significativamente maior nos grupos da compressão elástica e da ligadura simples ($p < 0,05$). Em relação aos custos, o tratamento mais caro foi o que utilizou HBPM e o mais barato foi o da compressão elástica⁴², porém, com o maior custo social (tempo e custo pelo afastamento das atividades). Por outro lado, há de se considerar que neste estudo foram avaliados apenas pacientes com veias varicosas. A dose utilizada de anticoagulante e a duração da anticoagulação não foram mencionadas e, também, a avaliação ultrassonográfica realizada durante o seguimento do estudo não foi feita de maneira cega, o que representa um viés favorável ao grupo que foi submetido à cirurgia. Em outra série prospectiva e consecutiva, cujo objetivo foi avaliar a segurança, a eficácia e o custo do tratamento clínico com HBPM comparada com a cirurgia (desconexão safeno-femoral), não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em relação a complicações, recorrência de TS e incidência de novos episódios de TVP e EP⁶³.

Quadro 3. Distribuição dos pacientes segundo tipo de tratamento utilizado, ocorrência de TVP, extensão da trombose, custo financeiro (tratamento e social) em série retrospectiva de Belcaro et al⁴². **Custo social = dias perdidos de trabalho e/ou custos devido à inatividade.

	Tamanho amostral	Episódios TVP	Extensão trombo	Custo tratamento US\$)	Custo social (US\$)
I) Compressão elástica (CE)	78	06	32	480	571
II) CE + ligadura de JSF	78	02	11	1180	221
III) CE + safenectomia + ligadura de perfurantes + retirada de trajetos	70	02	0	1280	238
IV) CE + HNF (dose profilática)	71	0	4	980	184
V) CE + HBPM (dose profilática)	76	0	4	3720	228
VI) CE + AVK	71	0	5	660	321

CE= compressão elástica; HNF= heparina não fracionada; HBPM= heparina de baixo peso molecular; AVK= antivitamina K

CONCLUSÃO

Baseado em dados de história clínica, do exame físico e também do MD, o tratamento da TS poderá ser clínico, cirúrgico ou ambos. É necessário estabelecer se o episódio ocorre em veias varicosas ou em veias não varicosas; se o evento foi antecedido de algum fator desencadeante, qual o nível em que o trombo se encontra dentro dos troncos safenos e qual sua proximidade do sistema venoso profundo, sendo que esses dois últimos dados vão depender dos achados ultrassonográficos.

Os dados da literatura sugerem que, caso o evento ocorra em **veias não varicosas** e sem fator desencadeante aparente, torna-se necessário pesquisar outras alterações como neoplasias ou trombofilias, sendo necessário que o paciente seja mantido anticoagulado por um intervalo de tempo variável, dependendo da extensão da doença. Caso a trombose esteja restrita ao sistema venoso superficial, isto é, até suas crossas, mantém-se o tratamento por pelo menos três meses. Caso o trombo invada a luz das veias profundas (trombo mergulhante), o tratamento deverá ser mantido por seis meses. Em situações de recorrência e sem envolvimento do sistema venoso profundo deve-se reintroduzir a anticoagulação por um período variável dependendo da extensão do processo. Se houver TVP concomitante, o tratamento anticoagulante se impõe e a duração vai depender do nível da TVP e da existência de um desencadeante (trombofilia, neoplasia) (Figuras 5 e 6).

Caso o evento ocorra em **veias varicosas**, a avaliação diagnóstica com o MD vai ser determinante na tomada de conduta, podendo a cirurgia ser

realizada em primeiro tempo, após breve período de anticoagulação terapêutica, caso não haja TVP e nem EP concomitantes.

Em caso de comprometimento segmentar em veias isoladas e distais da perna, pode-se prescindir da anticoagulação em primeiro momento, orientando-se para cuidados locais e nova avaliação em sete dias, ou se houver piora do quadro clínico. Caso haja extensão proximal do trombo ou sintomatologia importante na extremidade comprometida, deve-se utilizar HNF ou HBPM em doses terapêuticas, não prescindindo dos cuidados locais. Havendo evolução do quadro para TVP, e/ou EP, e/ou manutenção ou piora da sintomatologia inflamatória utiliza-se, também, HNF ou HBPM em doses terapêuticas com reavaliações periódicas (Figuras 5 e 6).

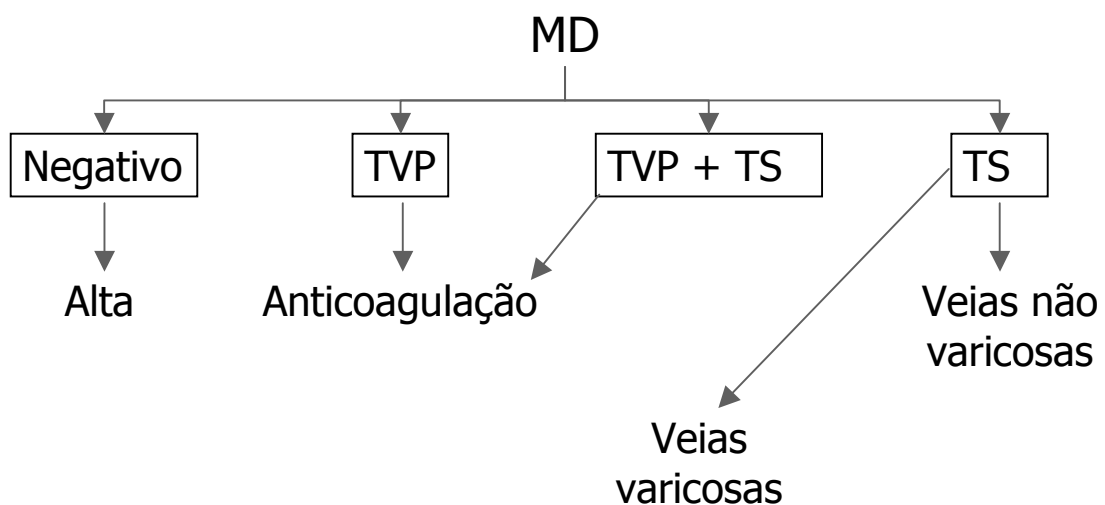


Figura 5. Representação gráfica da abordagem diagnóstica em casos de TS.

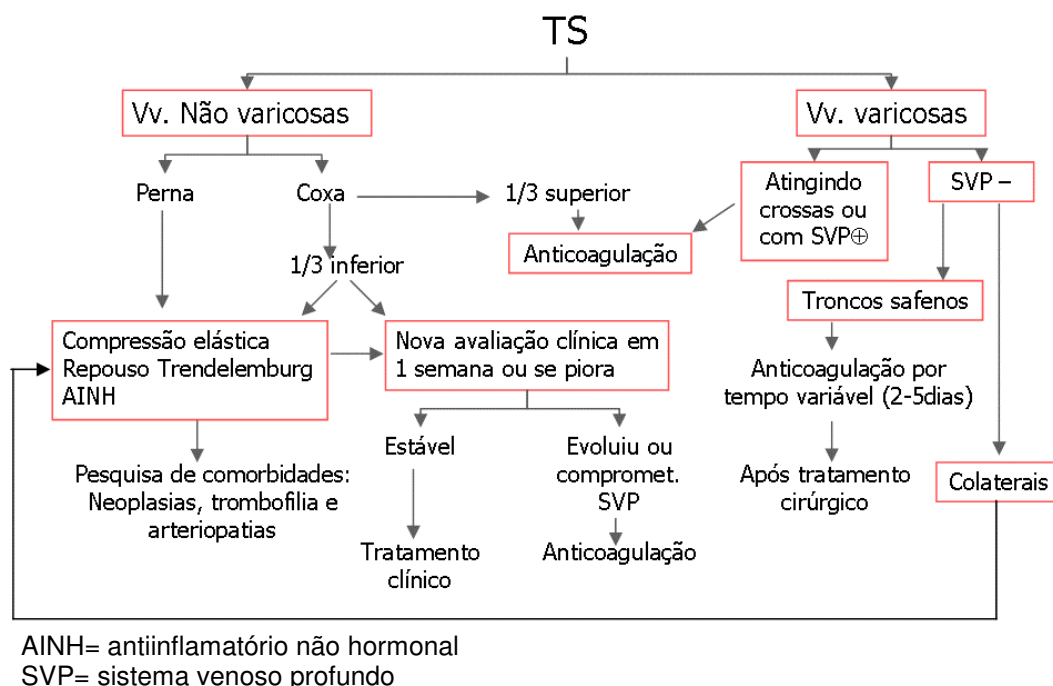


Figura 6. Representação gráfica da abordagem terapêutica em casos de TS segundo o tipo de veia comprometida.

Uma revisão sistemática a respeito do tratamento da TS de membros inferiores concluiu que os AINH e a HBPM parecem ser as melhores opções terapêuticas reduzindo, significativamente, a extensão e a recorrência da TS quando comparados com placebo⁶⁴. Entretanto, mais estudos seriam necessários para estabelecer com segurança o melhor esquema terapêutico⁶⁴.

O benefício real de cada um dos métodos terapêuticos, ou da associação destes, permanece obscuro. Futuros estudos sobre tratamento da TS são necessários para que se possa ser estabelecida a melhor opção. Estudos prospectivos, multicêntricos, randomizados com uma amostra populacional de tamanho suficiente para que se obtenha poder estatístico, devem compilar dados referentes à história natural da doença como: frequência de complicações associadas a cada uma das abordagens terapêuticas (clínica ou cirúrgica),

presença de varizes ou não, extensão do trombo no sistema venoso superficial, propagação do trombo para dentro do sistema venoso profundo, frequência de TVP concomitante associada (não-contígua), frequência de EP, frequência de insuficiência venosa associada, taxa de recorrência e pesquisa de fatores de hipercoagulabilidade associados^{10,42,61,62,63}. Com base no conhecimento dessas características e nas evidências, poder-se-á escolher a melhor opção de tratamento para cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalodiki E, Nicolaides A. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. *Angiology*. 2002;53:659-63.
2. Lastória S. Tromboflebite superficial. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA. *Doenças vasculares periféricas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI. Pág 1354-61.
3. Jorgensen JO, Hanel KC, Morgan AM. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 1993;18:70-3.
4. Blumenberg RM, Barton EBSN, Gelfand ML. Ocult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg*. 1998;27:338-43.
5. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg*. 1999;30:1113-5.
6. Schönauer V, Kyrle PA, Weltermann A. Superficial Thrombophlebitis and risk for recurrent thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2003;37:834-8.
7. Conn WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in The Tecumseh Community Health Study. *Circulation*. 1973;48:839-45.
8. Laroche JP. Thrombose veineuse superficielle (veine variqueuse, veine saine). *Actual Vasc Int*. 1993;13:30-1.
9. Ristow AVB, Arruda AM, Albuquerque JT, Medina AL. Varizes primárias: experiência de 10 anos com tratamento cirúrgico. *Ver Assoc Med Bras*. 1979;25:216-20.

10. Perrin M, Guex JJ, Gillet JL. Traitement chirurgical des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France) Techniques chirurgicales:Chirurgie vasculaire.Paris:Editora Elsevier;2000 43-165, 6 p.
11. Shafer AI. The hypercoagulable states. Ann Intern Med.1985;102:804-6.
12. Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis I. Primary hypercoagulable states. J Am Acad Dermatol.1990;22:975-89.
13. Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis II. Secondary hypercoagulable states. J Am Acad Dermatol.1990;23:1-18.
14. Wahrenbrock M, Borsig L. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau Syndrome with mucinous adenocarcinomas. J Clin Invest.2003;112:853-62.
15. Husni EA, Williams WA. Mondor's disease. A superficial phlebitis of the breast. Lancet.1992;1:994-6.
16. Farrow JH. Thrombophlebitis of the superficial veins of the breast and anterior chest wall (Mondor's Disease). Surg Gynecol Obstet.1955;101:63-7.
17. Turay UY, Erdoan Y, Ergun P. Lemierre's Síndrome (case report). Respirology.2001;6:171-3.
18. Nakamura S, Sadoshima S, Doi, Y. Internal jugular vein thrombosis, Lemierre's Syndrome: oropharyngeal infection with antibiotic and anticoagulation therapy:a case report. Angiology.2000;51:173-7.
19. Chirinos JA, Lichtstein DM, Garcia J. The evolution of Lemierre Syndrome. Medicine.2002;458-65.

20. Shionoya S. Buerger's disease: diagnosis and management. Cardiovasc Surg. 1993;1:20-10.
21. Andreozzi GM, Verlato F. Tromboflebiti superficiali. Minerva Cardioangiol 2000;1:9-14.
22. Kobayasi S, Sadatsune T, Scchiery CAR. Complicações do cateterismo venoso. Estudo prospectivo de 202 casos. Rev Assoc Med Bras 1980;26:366-70.
23. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;29:19-7.
24. Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer R. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. Surgery. 1991;110:42-6.
25. Gillet JL, Perrin M, Cayman R. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs: étude prospective portant sur 100 patients. J Mal Vasc. 2001;26:16-22.
26. Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ. A method of managing superficial thrombophlebitis. Surgery 1964; 55: 201-6.
27. Husni EA, Williams WA. Superficial thrombophlebitis of lower limbs. Surgery. 1982;91:70-4.
28. Ascer EA, Lorensen E, Pollina RM. Preliminary results of a non operative approach to saphenofemoral junction thrombophlebitis. J Vasc Surg 1995; 22:616-21.
29. Weert H, Dolan G, Wichers I, De Vries C, Ter Riet G, Buller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism?. Family Pract 2006;55:52 - 7.

30. Bergqvist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *BMJ*.1986;292:658-9.
31. Skillman JJ, Kent C, Porter DH, Kim D. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. *J Vasc Surg*. 1990;11:818-24.
32. Barrelier MT. Thromboses veineuses superficielle des membres inférieurs. *Phlébologie*.1993;46:633-9.
33. Goren G, Yellin AE. Primary varicose veins. Topographic and hemodynamic correlations. *J Cardiovasc Surg*.1990;31:672-7.
34. Sobreira ML. Prevalência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar em tromboflebite superficial de membros inferiores [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2007.
35. Bounameux H, Reber-Wasen MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis: a controversial association. *Arch Intern Med*. 1997;157:1822-4.
36. Gillet JL. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs: certitudes et incertitudes. *Angeiologie*.2002;54:53-7.
37. Nocera L, Pagano G, Bianco M. Tromboflebiti degli arti inferiori: diagnosi di comodo? *Minerva Cardioangiol*.1996;44:103-9.
38. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:393-7.
39. De Palma RG. Superficial thrombophlebitis: diagnosis and management. In: Rutherford RB. *Vascular surgery*. 6th ed. Philadelphia:Elsevier_Saunders; 2006. p. 2216-20.

40. Puliam CW, Barr SL, Ewing AB. Venous duplex scanning in the diagnosis and treatment of progressive superficial thrombophlebitis. *Ann Vasc Surg.* 1991;5:190-5.
41. Gracio AF. Efeitos da compressão pneumática intermitente plantar: avaliação pelo mapeamento dúplex e atividade fibrinolítica [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2002.
42. Belcaro G, Nicolaides NA, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L. Superficial thrombophlebitis of the legs: A randomized, controlled, follow-up study. *Angiology.* 1999;50:523-9.
43. Beccherucci A, Bagilet D, Marenghini J, et al. Effect of topical and oral diclofenac on superficial thrombophlebitis caused by intravenous infusion. *Med Clin (Barc)* 2000;114:371-3.
44. Bergqvist D, Brunkwall J, Jensen N, et al. Treatment of superficial thrombophlebitis: a comparative trial between placebo, hirudoid cream and piroxicam gel. *Ann Chir Gynaecol* 1990;79:92-6.
45. Mattar L, Maffei FHA, Yoshida WB, Rollo HA, Curi PR. Estudo comparativo sobre a ação de heparinóides na evolução da tromboflebite experimental. In: *Anais da XXVIII Congresso Brasileiro de Angiologia e Cirurgia Vascular*, Curitiba, 1987.
46. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob CE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST.* 2004;126:401S – 28.
47. Ranjbaran H, Wang Y, Manes TD, Yakimov AO, Akhtar S, Kluger MS, et al. Heparin displaces interferon- γ -inducible chemokines (IP-10, I- TAC, and

- Mig) sequestered in the vasculature and inhibits the transendothelial migration and arterial recruitment of T cells. *Circulation*.2006;114:1293-1300.
48. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval T. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1996;24(5):745-9.
49. Guex JJ. Thrombotic complications of varicose veins. A literature review of the role of superficial venous thrombosis. *Dermatol Surg*.1996;22:378 - 382.
50. Titon JP, Auger D, Grange P. Therapeutic management superficial venous thrombosis with calcium nandroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Ann Cardiol Angiol*.1994;43:160-6.
51. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica*.2002;87:523-7.
52. Decousus H. Treatment of superficial-vein thrombosis: a randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, non-steroidal anti-inflammatory agent and placebo [abstract]. *Thromb Haemost* 2001;OC972.
53. The STENOX Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2003;163:1657-63.
54. Belcaro G, Nicolaides AN, Geroulakos G, Ceasarone MR, Incandela L, De Sanctis MT. Essaven gel – review of experimental and clinical data. *Angiology*.2001;52 (suppl 3):S1-4.

55. Incadela L, De Sanctis MT, Ceasarone MR, et al. Treatment of superficial vein thrombosis: clinical evaluation of Essaven gel – a placebo-controlled, 8 week, randomized study. *Angiology*.2001;52(suppl 3):S69-72.
56. De Sanctis MT, Ceasarone MR, Incandela L. Treatment of superficial vein thrombosis with standardized application of Essaven gel. A placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 2001;52(suppl 3):S57-62.
57. Górski G, Szopinski P, Michalak J, Marianowska A, Borkowski M, Geremek M, et al. Liposomal heparin spray: A new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology*.2005;56:9-17.
58. Lohr JM, McDevitt DT, Lutter KS, Roedersheimer R, Sampson MG. Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. *American J Surg*.1992;164:269-75.
59. Lofgren EP, Lofgren KA. The surgical treatment of superficial thrombophlebitis. *Surgery*.1981;90:49-54.
60. Gjores JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. *Angiology*.1962;13:241-3.
61. Krause U, Koch K, Kroger K, Albrecht K, Rudofsky G. Prevention of deep venous thrombosis associated with superficial thrombophlebitis of the leg by early saphenous vein ligation. *VASA*.1998;27:34-8.
62. Sullivan V, Denk PM, Sonnad SS, Eagleton MJ, Wakefield TW. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. *J Am Coll Surg*. 2001;556-62.
63. Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater

saphenous thrombophlebitis:a prospective study. Vasc Endovasc Surg 2003;37:415-20.

- 64.Di Nisio M, Middeldorp S, Wichers IM. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database Rev.2007:CD 004982.

CAPÍTULO 2

**“PREVALÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E
EMBOLIA PULMONAR EM TROMBOFLEBITE
SUPERFICIAL DE MEMBROS INFERIORES: Estudo
prospectivo de 60 casos”**

RESUMO

Sobreira, ML. Prevalência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar em tromboflebite superficial de membros inferiores: Estudo prospectivo de 60 casos (tese). Botucatu / SP: UNESP – Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Medicina de Botucatu; 2007.

Introdução: A tromboflebite superficial (TS) ascendente de membros inferiores (MMII) é doença comum, onde ocorre trombose de veia superficial acompanhada de reação inflamatória da parede venosa e dos tecidos vizinhos. Pode ocorrer associada a estado primário de hipercoagulabilidade, a doenças sistêmicas já evidentes ou em curso (neoplasias, colagenoses e hemopatias), a varizes e como complicação de terapia intravenosa. Pode encontrar-se também associada a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) em frequências altas. Considerando que os diagnósticos clínicos de TVP e de EP são de baixa sensibilidade e especificidade, e que não há dados na literatura nacional avaliando as complicações da TS ascendente em termos de propagação para o sistema venoso profundo e embolia pulmonar, propusemos o presente estudo. **Objetivos:** Estudar a prevalência de TVP e de EP como complicação de TS ascendente de membros inferiores em veia safena magna (VSM) ou veia safena parva (VSP), assim como prováveis antecedentes que pudessem potencializar o risco de desenvolver tais complicações. **Casuística e métodos:** Foram estudados consecutivamente 60 pacientes com TS ascendente em VSM ou VSP, atendidos entre 2000 e 2003. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico, mapeamento dúplex venoso dos MMII para confirmação diagnóstica de TS e pesquisa de TVP, e cintilografia pulmonar para investigação de EP. **Resultados:** Nos 60 pacientes avaliados, a TVP foi concomitante em 13 casos (21,67%) e a EP em 17 pacientes (28,33%). Onze pacientes tinham quadro clínico sugestivo de TVP, mas em apenas 08 (61,5%) esse diagnóstico foi sugestivo. Quatorze pacientes apresentaram quadro clínico sugestivo de EP, sendo este diagnóstico confirmado em apenas seis (35,30%). Os pacientes com quadro de TVP e/ou EP associados foram anticoagulados com heparina e antivitamina K. Nenhum antecedente avaliado foi preditivo para TVP ou para EP ($p>0,05$). Entretanto, a presença de varizes diminuiu o risco do paciente

apresentar TVP (risco relativo=9,09; IC95%:1,75 - 50,00 e $p=0,023$). **Conclusão:** A prevalência de EP e TVP foi alta nos casos de TS ascendente, chamando a atenção para a necessidade de avaliação cuidadosa dos pacientes quanto a essas complicações, inclusive para a tomada de decisão terapêutica.

Palavras-chave: Embolia pulmonar; Profilaxia; Tromboflebite; Trombose venosa profunda.

ABSTRACT

Sobreira, ML. Prevalence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in superficial thrombophlebitis of the lower limbs: Prospective study on 60 cases (thesis). Botucatu/SP: UNESP – São Paulo State University, Botucatu Medical School; 2007.

Introduction: Superficial ascending thrombophlebitis (ST) of the lower limbs (LL) is a common disease in which thrombosis of the superficial vein accompanied by an inflammatory reaction of the venous wall and neighboring tissues occurs. It may be associated with a primary condition of hypercoagulability, systemic diseases already evident or in progress (neoplasia, collagenosis and hemopathia), varicose veins as well as with intravenous treatment complications. It may also be frequently associated with deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). By taking into account that the clinical diagnoses of DVT and PE have low sensitivity and specificity as well as that there are no data available in the Brazilian literature which analyze the complications of ascending ST in terms of propagation to the deep venous system and pulmonary embolism we have proposed the conduction of this study. **Objectives:** To study the prevalence of DVT and PE as complications of ascending ST of the lower limbs in the great saphenous vein (GSV) or the lesser saphenous vein (LSV) as well as probable antecedents which could potentiate the risk for developing such complications. **Subjects and methods:** Sixty patients with ST in the GSV or LSV, assisted from 2000 to 2003, were consecutively studied. All the patients were submitted to clinical examination and venous duplex mapping of the LLI for ST diagnostic confirmation and DVT assessment as well as to pulmonary cintilography for PE investigation. **Results:** In the 60 patients evaluated, DVT was concomitant in 13 cases (21.67%) and PE in 17 patients (28.33%). Eleven patients showed a clinical condition which suggested DVT, but in only 08 (61.5%) was a suggestive diagnosis found. Fourteen patients presented suggestive clinical conditions of PE, and such diagnosis was confirmed in only six (35.30%). The patients with signs of associated DVT and/or PE were anticoagulated by heparin and antivitamine K. None of the evaluated antecedents were predictive of DVT or of PE ($p>0.05$). However, the presence of varicose veins reduced the patient's risk of presenting

DVT (relative risk=9.09; IC95%:1.75 – 50.00 and $p=0.023$). **Conclusion:** The prevalence of PE and DVT was high in all ascending ST, which has shown the need for a careful assessment of patients as regards such complications, thus contributing to decision-making in relation to treatment.

Key words: Pulmonary embolism; Prevention and control; Thrombophlebitis; Deep venous thrombosis.

INTRODUÇÃO

A tromboflebite superficial (TS) de membros inferiores (MMII) é uma doença vascular freqüente caracterizada por dor, calor local, vermelhidão e endurecimento de um trajeto venoso superficial e associado à presença de um trombo local. A extensão dessa tromboflebite é variável atingindo, desde pequenas veias tributárias, até grande extensão da veia safena magna ou parva¹. A sua incidência é estimada entre 3 e 11% da população².

A maioria dos autores associa a TS a veias varicosas^{1, 3}. No entanto, uma série de outros fatores predisponentes, alguns deles comuns à trombose venosa profunda (TVP), são apontados: obesidade, tabagismo, cirurgias, imobilização, neoplasia, trauma, TVP prévia e infecções. Em poucos estudos, verificou-se que a freqüência de TS é maior em pacientes com trombofilia. Martinelli e cols encontraram em 63 pacientes com TS maior prevalência de trombofilia, em relação aos controles normais. A razão de chances (*Odds Ratio*) foi de 6,1 para o Fator V G1691A, 4,3 para o Fator II G20210A e 12,9 para deficiências dos fatores pró-coagulantes em geral⁴. Moerlose e cols compararam 112 pacientes consecutivos com TS com 180 sujeitos normais, e encontraram que o Fator V de Leiden estava presente, respectivamente, em 14,3% e 6,1% (razão de chances de 2,51) e o Fator II G20210A em 3,6% e 1,1% (razão de chances de 3,28)⁵. Em nosso meio, Godoy e cols mostraram a presença de anticorpos anticardiolipina em 45 pacientes com TS, número significativamente maior do que o encontrado em controles normais (33,3% e 7,0%, respectivamente)⁶. Neste estudo, em particular, os outros fatores trombofílicos não foram avaliados.

Devido a sua localização superficial, a TS é facilmente diagnosticada clinicamente e é considerada como uma doença benigna e auto-limitada^{7,8,9}. Entretanto, em muitos casos, a trombose superficial pode se estender para o sistema venoso profundo. Em estudo feito com mapeamento dúplex (MD) em 562 pacientes com TS, Belcaro e col verificaram 3,5% de trombose venosa profunda (TVP) no mesmo membro, 2,1% de TVP no outro membro inferior e 6,8% de trombose venosa profunda (TVP) bilateral. Neste estudo, a recorrência de TVP nesses pacientes foi de 2,4%¹⁰. A verdadeira prevalência de TVP associada à TS é desconhecida, mas relatos na literatura referem-se à freqüência variando de 11 a 57%¹.

A embolia pulmonar (EP) tem sido considerada rara nos casos com TS, porque o trombo é geralmente pequeno e porque a inflamação venosa seria proeminente nas veias superficiais, promovendo maior aderência do trombo e menor probabilidade de embolização¹¹. Entretanto, estudo de Verlato e col com realização sistemática de MD, cintilografia pulmonar e Raio-X de tórax mostrou freqüência surpreendentemente alta de embolia pulmonar (33%), com apenas um paciente manifestando sintomas clínicos dessa afecção¹².

Em função desses dados epidemiológicos recentes, a natureza benigna da TS passou a ser questionada e deveria ser revista em função das freqüências elevadas de TVP e EP observadas.

No entanto, os trabalhos prévios sobre a história natural da TS são escassos e, em sua maioria, são estudos retrospectivos^{13,14,15,16} com amostras de tamanho reduzido^{12,17,18} ou viciada, considerando apenas casos de TS em veias varicosas¹³, ou casos de TVP contígua aos troncos safenos, ou com MD realizado apenas no membro sintomático^{14,16}. Além disso, a prevalência de EP

associada à TS baseou-se geralmente em investigação cintilográfica realizada exclusivamente em pacientes sintomáticos^{18,19} ou de maneira incompleta, sem as duas fases (perfusão + ventilação) em todos pacientes, o que vai contra os critérios PIOPED²⁰. Finalmente, raramente foi avaliada a correlação da extensão do sinal inflamatório detectada ao exame físico com a extensão real do trombo no interior do tronco safeno, através de MD. Alguns autores analisaram essa relação de maneira qualitativa, comparando a extensão do sinal inflamatório com achado intra-operatório^{21,22}.

Tendo em vista crescentes evidências demonstrando que a TS pode ocasionar complicações graves e considerando-se a escassez de trabalhos prévios estudando a frequência dessas complicações, a realização do presente trabalho propõe como objetivos avaliar sistematicamente em pacientes consecutivos com TS: 1 - a frequência de TVP dos membros inferiores por MD; 2 - a frequência de EP através de cintilografia pulmonar; 3 - fatores de risco para tais complicações.

PACIENTES E MÉTODOS

O delineamento deste estudo foi do tipo coorte prospectivo e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (ANEXO 1). Foram incluídos 60 pacientes que, consecutivamente, procuraram o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP entre 2000 e 2003, e que, na ocasião, apresentavam com sintomas compatíveis com TS (dor, eritema, endurecimento e calor em trajeto venoso superficial dos membros inferiores). Todos aceitaram participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Uma das cópias ficou arquivada e a outra com o paciente (ANEXO 2).

Os critérios de inclusão foram: idade > 18 anos, diagnóstico clínico de TS, (em qualquer veia superficial dos membros inferiores) e assinatura do TCLE.

Os critérios de exclusão foram: idade < 18 anos e/ou não concordância na assinatura do TCLE.

Sob supervisão dos investigadores foram registrados pela equipe médica, em protocolo: idade, sexo, etnia, procedência, membro e veias acometidas, tempo de história, sinais e sintomas de TS (cordão endurecido e doloroso, hiperemia em trajeto venoso, edema em membro comprometido), extensão do eritema cutâneo e sua distância da croça das veias safenas, fatores de risco para trombose, antecedentes familiares e tratamento instituído. Sinais e sintomas de TVP (dor espontânea e/ou dor à palpação em membro comprometido, edema de membro comprometido, empastamento de musculatura, circulação venosa colateral visível) e EP (dispnéia, dor torácica, tosse, hemoptise) foram também observados. (ANEXO 3).

O diagnóstico clínico de TS ascendente foi feito com base nos seguintes parâmetros: trombose de um dos troncos venosos superficiais (veia safena magna e/ou veia safena parva) e/ou tributárias, acompanhada de reação inflamatória dos tecidos vizinhos (dor, edema, cordão endurecido, hiperemia e hipertermia) e que atingisse, pelo menos, a borda superior da patela ou proximidade com a prega poplíteia posterior.

Todos os pacientes foram submetidos ao exame com mapeamento dúplex (MD) entre zero e doze dias do início dos sintomas, avaliando-se a presença e extensão da TS, bem como de TVP em ambos os membros inferiores no momento da inclusão no estudo.

O mapeamento dúplex (MD) foi feito no Laboratório Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) - Unesp, utilizando-se aparelhos de ultrassom Philips, modelo Platinum, com transdutor linear de 7,5 MHz e GE. O critério diagnóstico para existência de trombo incluiu: visualização de trombo intraluminal e/ou compressibilidade ausente ou incompleta. No caso de TVP, avaliou-se também se o trombo tinha ou não continuidade com a TS (TVP contígua), por meio da imagem em modo B. Caso contrário, a TVP era considerada não contígua.

No momento da inclusão, todos os pacientes foram também submetidos à cintilografia pulmonar de perfusão e de inalação no Setor Técnico de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da FMB. A cintilografia de perfusão foi feita com injeção intravenosa de macroagregado de albumina humana marcada com Tecnécio 99 e a cintilografia inalatória realizada com DTPA (Ácido dietilenotriaminopentacético) marcado com Tecnécio 99. A aquisição de imagem foi feita em gama-câmara GE milenium de dois detectores com colimação LEHR

(*Low Energy of High Resolution*), com grande campo de visão. O diagnóstico de EP foi considerado nos casos de alta probabilidade de EP e nos de moderada probabilidade, com quadro clínico fortemente sugestivo, segundo critérios estabelecidos pelo PIOPED²⁰.

Os pacientes com diagnóstico de TVP e/ou EP associados foram tratados com anticoagulantes, de acordo com Diretrizes do Consenso do ACCP 2004²³. Os pacientes com TS – sem TVP e/ou EP – foram tratados com ligadura da crossa da veia safena magna associada ou não a safenectomia ou anticoagulados. Em todos os pacientes foram orientados cuidados gerais consistindo de prescrição de compressa morna, repouso e antiinflamatório tópico.

Após os diagnósticos estabelecidos, os pacientes foram divididos em grupos:

1. Grupo I: Tromboflebite superficial isolada;
2. Grupo II: Tromboflebite superficial + TVP;
3. Grupo III: Tromboflebite superficial + TVP + EP;
4. Grupo IV: Tromboflebite superficial + EP (sem TVP).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística foram usados os seguintes testes calculados no programa estatístico SAS, versão 6.12: teste do qui-quadrado (sexo, membro inferior comprometido, frequência de TVP, envolvimento de croça, tratamento instituído e sinais de embolia pulmonar); teste t de Student (idade, tempo médio de história, distância do trombo ao sistema venoso profundo); coeficiente de concordância de métodos Kappa e Mc Nemar (correlação entre o diagnóstico clínico e ultrassonográfico de TVP e o diagnóstico clínico e cintilográfico de EP); coeficiente de correlação de Pearson (correlação entre a distância clínica e ultrassonográfica do trombo ao sistema venoso profundo); análise em regressão logística para cálculo da razão de chances de TVP e EP em relação aos prováveis fatores de risco, com respectivos intervalos de confiança. Para cálculo do tamanho amostral, foi considerado intervalo de confiança de 95% e precisão de 5%, considerando 20% de ocorrência de TVP e de EP em pacientes com TS.

RESULTADOS

Houve um predomínio do sexo feminino (66,7%) e o membro inferior direito foi o mais acometido (55,0%). Em relação ao segmento venoso, a veia safena magna foi a mais prevalente (83,3%). Os sintomas mais referidos foram: cordão endurecido e doloroso (93,3%) e hiperemia (81,7%). Quarenta pacientes (66,7%) procuraram o hospital com menos de uma semana de aparecimento dos sintomas. Em 76,7% dos casos, a sintomatologia para embolia pulmonar estava ausente. Na grande maioria dos casos (83,3%), a anticoagulação foi o tratamento preferido. Essas variáveis são mostradas na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição da amostra segundo variáveis estudadas.

Característica		Frequência	%	p
SEXO	Masculino	20	33,3%	0,01
	Feminino	40	66,7%	
MEMBRO	Direito	33	55,0%	0,001
	Esquerdo	25	41,7%	
	Ambos	02	3,3%	
FLEBITE	VSM	50	83,3%	0,001
	VSP	06	10,0%	
	Trajeta	04	6,7%	
TEMPO MÉDIO	> 07 dias	20	33,3%	0,01
	< 07 dias	40	66,7%	
SINAIS DE TS	Cordão	56	93,3%	-
	Hiperemia	49	81,7%	
	Edema	16	26,7%	
	Hipertermia	07	26,7%	
SINAIS DE EP	Presentes	14	23,7%	0,001
	Ausentes	46	76,7%	
SINAIS DE TVP	Presentes	11	22,45%	
	Ausentes	49	77,55%	
TRATAMENTO	Anticoagulação	50	83,3%	0,001
	Anticoagulação + cirurgia	10	16,7%	

O tempo médio decorrido entre o aparecimento dos sintomas de TS e a entrada do paciente no hospital à procura de orientação médica foi de 8,05 dias, variando de 01 a 30 dias.

A tríade clássica de EP - dor torácica, tosse e dispnéia – ocorreu em apenas um caso (7,14%). Avaliando-se os sinais e sintomas isoladamente, os

mais freqüentes foram: dispnéia presente em oito casos (57,1%), tosse seca presente em oito casos (57,1%) e dor torácica presente em sete casos (50,0%). Taquicardia foi mencionada em apenas um caso (7,14%). Hemoptise, instabilidade hemodinâmica, cianose e outros sinais e sintomas não foram encontrados nestes 14 casos. Dentre os 14 pacientes sintomáticos para EP, apenas seis pacientes (42,85%) tiveram confirmação cintilográfica do diagnóstico, enquanto que em 11 pacientes com EP confirmada, a embolia pulmonar ocorreu de forma silenciosa (57,15%). No quadro 1, esses dados são correlacionados pelos índices Kappa e Mc Nemar que apresentaram valores de 0,18 e de 0,65, respectivamente, demonstrando a baixa concordância entre os métodos diagnósticos clínico e cintilográfico para a embolia pulmonar.

Quadro 1 – Concordância entre EP clínica e EP cintilográfica.

Cintilografia pulmonar	Suspeita clínica de EP		
	EPp	EPa	Total
EPp	06 casos (35,30%)	11 casos (64,70%)	17 casos
EPa	08 casos (18,60%)	35 casos (81,40%)	43 casos
Total	14 casos	46 casos	60 casos
EPp. : EP presente EPa. : EP ausente Sensibilidade: 42,8%			
Índice Kappa: 0,18(I.C.:0,0-0,48) Mc Nemer p=0,65 Especificidade: 76,0%			

No grupo de pacientes com tromboflebite superficial **sem TVP associada** (n=12), cinco pacientes (41,6%) apresentaram sintomatologia sugestiva para EP, sendo que em um caso (20,0%) o paciente apresentou a tríade clássica: dor torácica, dispnéia e tosse. Em nenhum caso a embolia pulmonar foi causa de insuficiência respiratória importante ou de instabilidade hemodinâmica. Não houve óbitos decorrentes de complicações respiratórias.

No grupo de pacientes com tromboflebite superficial **com TVP associada** (n=13), três pacientes (23,07%) apresentaram sintomatologia sugestiva para EP, sendo que em nenhum caso houve a tríade clássica e, em apenas um caso, a cintilografia confirmou a presença de EP.

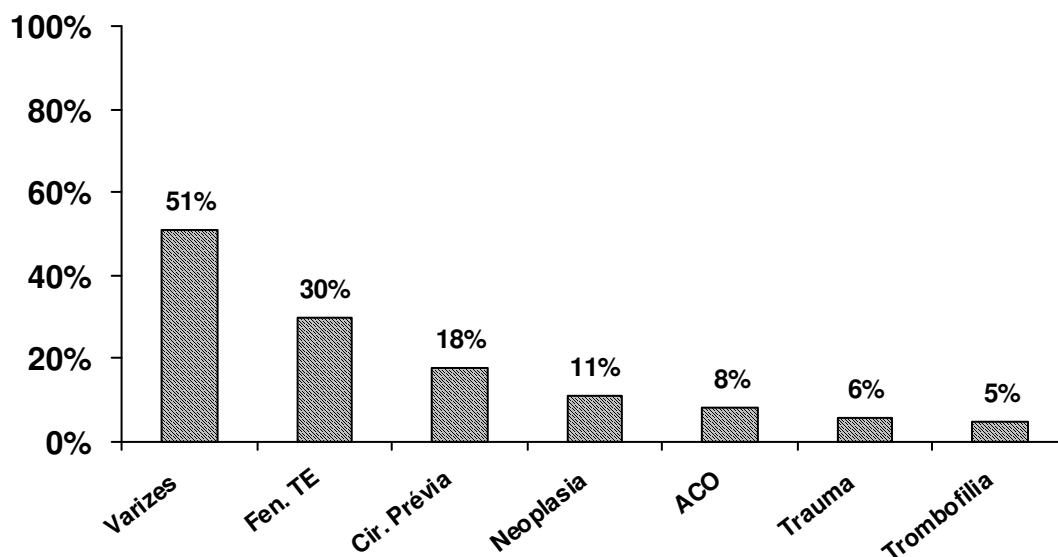
Algumas características clínicas possivelmente associadas ao risco de EP como idade, tempo médio de história, presença de TVP, distância média do trombo ao sistema venoso profundo e envolvimento de crossa não apresentaram relevância estatística ($p > 0,05$) em relação à ocorrência de embolia pulmonar (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com embolia pulmonar segundo características clínicas.

Características	EP Presente	EP ausente	p
Número de pacientes	17 pacientes	43 pacientes	0,001
Idade (média/variação)	54,7 anos (30 – 80 anos)	48,4 anos (18 – 79 anos)	0,12
Sexo (homem: mulher)	8:9	12:31	0,008
Tempo médio de história	9,3 dias	6,8 dias	0,22
Presença de TVP	05 casos	08 casos	0,36
Distância do trombo ao SVP (média/ desvio padrão)	4,85 $\pm$ 7,33 cm	7,28 $\pm$ 9,22 cm	0,29
Envolvimento da croça	11 vezes	22 vezes	0,34

TVP = Trombose venosa profunda **SVP** = Sistema venoso profundo.

Na Figura 1, encontra-se a distribuição dos pacientes quanto aos possíveis fatores desencadeantes mais freqüentes de TS. A presença de varizes foi o fator mais prevalente aparecendo em 31 casos (51,0%), seguido de história de fenômenos tromboembólicos prévios (18 casos - 30,0%).



Fen. TE = Fenômeno tromboembólico prévio; ACO = Anticoncepcional oral Cir. Prévia = Cirurgia prévia.

Figura 1 – Distribuição da freqüência dos possíveis fatores de risco na população com tromboflebite superficial.

Quando esses antecedentes foram analisados quanto ao risco de associação com outros fenômenos tromboembólicos (TVP e/ou EP), verificou-se que a chance de ocorrência de TVP em um indivíduo sem varizes é nove vezes maior que em um indivíduo com varizes (Razão de chances = 9,09; IC 95%, 1.75 – 50,00). Os demais fatores (sexo, idade, trauma, cirurgia prévia, anticoncepcional oral, fenômeno tromboembólico prévio) não foram significativos para ocorrência de TVP ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Razão de chances de fatores preditivos potenciais para TVP.

Preditores	RC ³	IC ⁴ 95%	P
Sexo	2,19	0,43 – 11,13	0,345
Idade	1,01	0,97 – 1,06	0,569
Trauma	0,86	00,6 – 11,89	0,913
Cirurgia prévia	3,88	00,6 – 22,67	0,133
Ausência de varizes	9,09	1,75 – 50,00	0,023
ACO ¹	1,73	0,10 – 29,85	0,708
Fenômeno TE ² prévio	6,92	0,51 – 93,95	0,146

1 **ACO**= anticoncepcional oral
3 **RC**= razão de chances

2 **TE**= tromboembólico
4 **IC**= intervalo de confirmação

Em relação à EP, nenhum fator foi significativo ($p>0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Razão de chances de fatores preditivos potenciais para EP.

Preditores	RC ³	IC ⁴ 95%	p
Sexo	2,52	0,65 – 9,79	0,183
Idade	0,97	0,93 – 1,01	0,126
Trauma	0,83	0,06 – 10,92	0,887
Cirurgia prévia	2,02	0,44 – 9,24	0,365
Varizes	0,77	0,21 – 2,79	0,688
ACO ¹	1,56	0,11 – 21,73	0,741

1 **ACO**= anticoncepcional oral
3 **RC**= razão de chances

2 **TE**= tromboembólico
4 **IC**= intervalo de confirmação

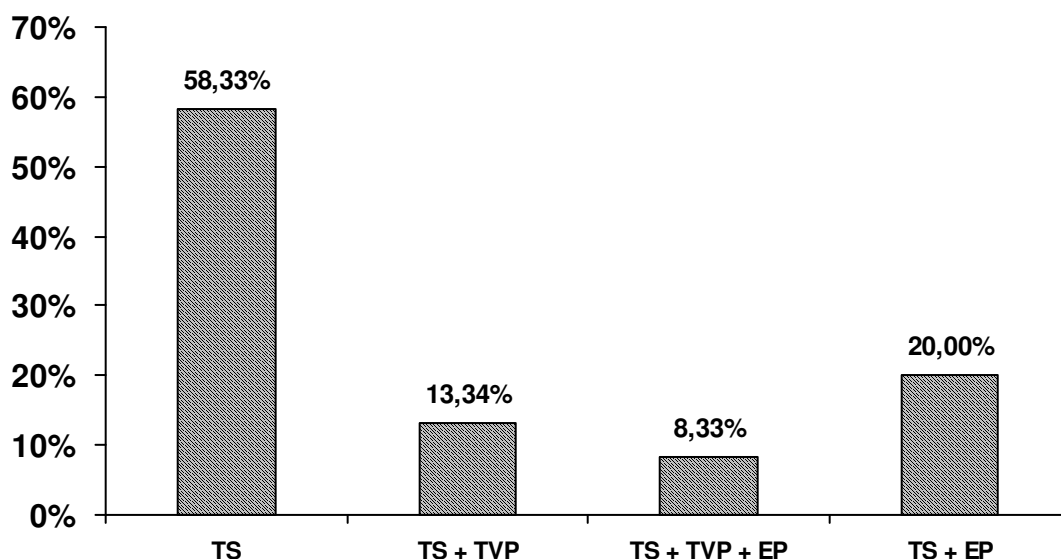
A TVP foi contígua em 53,8%% dos casos (n=07) e não contígua em 46,2% (n=06). A propagação do trombo via veias perfurantes não foi observada na amostra analisada. Em apenas dois pacientes (3,3%), a TVP ocorreu no membro contralateral ao membro acometido por TS, e comprometeu veias fibulares sendo que em um caso, a TVP era bilateral.

Em relação à presença de sinais e sintomas sugestivos de TVP, 47 pacientes (78,3%) não apresentavam quadro clínico sugestivo e 13 pacientes (21,7%) apresentavam. O sinal mais prevalente foi o edema, que apareceu em 10 casos (16,7%), seguido do empastamento em seis casos (10,0%) e de dor em cinco casos (8,0 %). No quadro 2 são apresentados os valores da sensibilidade e da especificidade do exame clínico em relação ao MD. A sensibilidade do exame clínico para TVP foi de 72,7% e a especificidade de 89,8%. A concordância entre os diagnósticos clínico e ultrassonográfico foi moderada segundo os índices Kappa e Mc Nemar (0,58 e 0,72, respectivamente) .

Quadro 2 – Concordância entre o diagnóstico clínico de TVP e a confirmação ultrassonográfica.

MD	Diagnóstico clínico		
	TVPp	TVPa	Total
TVPp	08 casos (61,5%)	05 casos (38,5%)	13 casos
TVPa	03 casos (6,4%)	44 casos (93,6%)	47 casos
Total	11 casos	49 casos	60 casos
MD.: mapeamento dúplex TVPp.: TVP presente TVPa.: TVP ausente Sensibilidade: 72,7%. Especificidade: 89,8%		Índice Kappa: 0,58(I.C.:0,32-0,85) Mc Nemer p=0,72	

A distribuição dos pacientes em grupos de acordo com os diagnósticos estabelecidos encontra-se na Figura 2.



TS = tromboflebite superficial isolada, TVP = trombose venosa profunda, EP = embolia pulmonar.

Figura 2 – Distribuição dos pacientes segundo seus diagnósticos.

A associação da presença de TVP não se mostrou significativa ($p = 0,36$) para a ocorrência de EP nessa amostra (Figura 3). Quando a TVP estava presente a EP ocorreu em 38,5% dos casos e, quando estava ausente, em 61,5%. Por outro lado, quando a TVP estava ausente a EP ocorreu em 27,6% dos pacientes e não foi confirmada em 72,3% dos casos.

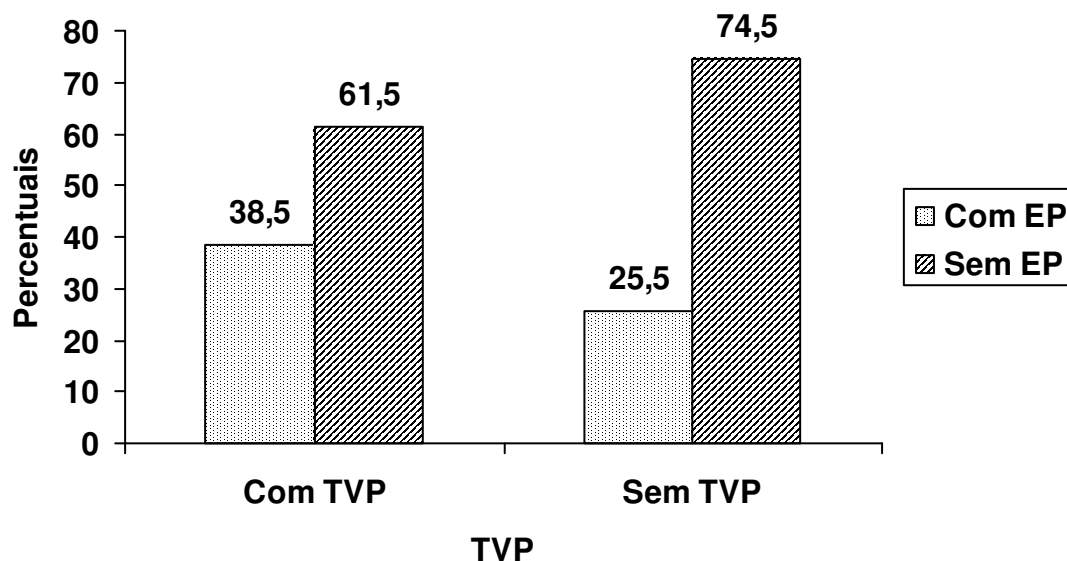


Figura 3 – Distribuição dos pacientes portadores de embolia pulmonar de acordo com a presença de TVP ($p = 0,36$).

Em relação à distância medida do limite superior do sinal inflamatório – na área de projeção da VSM ou da VSP à prega inguinal ou à prega poplíteia posterior do lado correspondente aos sintomas, a distância média foi de 15,77cm, enquanto que a distância do ponto mais proximal do trombo à entrada do sistema venoso profundo (crossas), medida durante o mapeamento dúplex, foi de 6,06cm. Entre essas duas variáveis, houve correlação linear em 35% dos casos. (Figura 4). Em 81,6% dos casos, a extensão proximal do trombo detectado pelo MD, foi além da extensão do sinal inflamatório detectado pelo EF. Entretanto, esse fato não aumentou a chance de TVP e nem de EP (tabela 5).

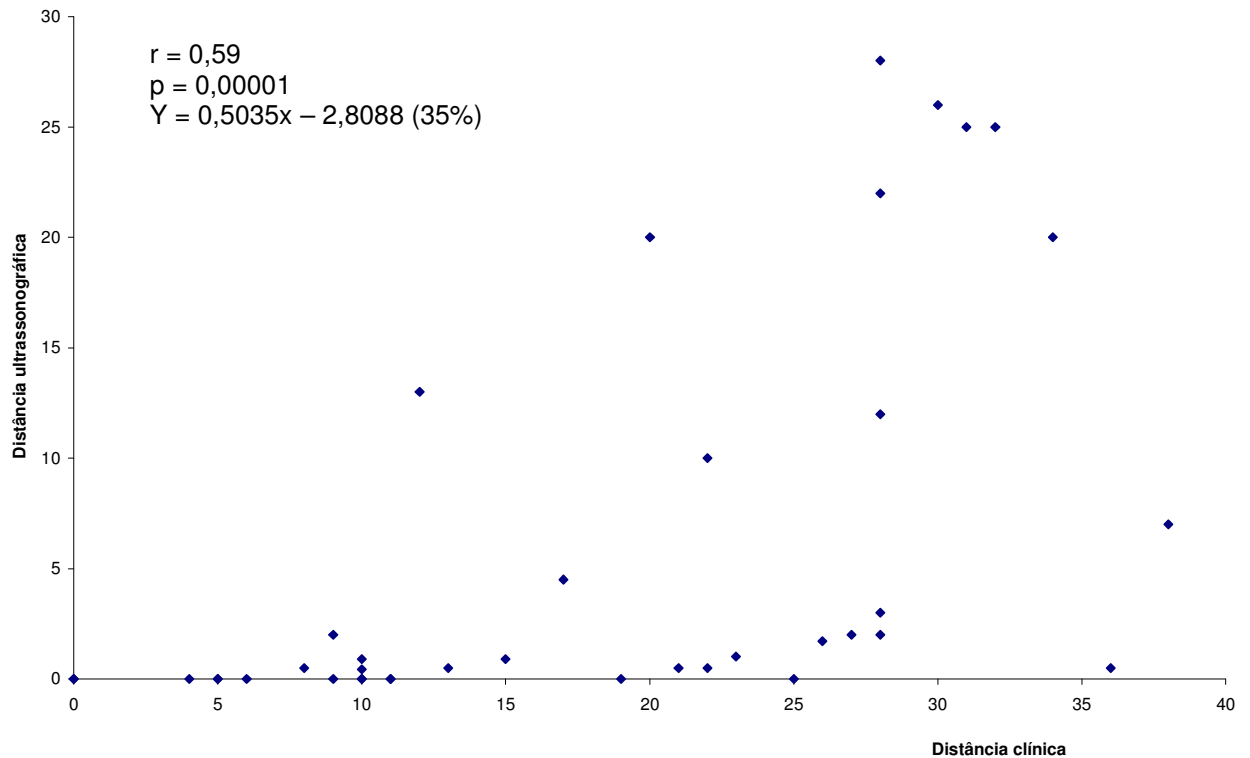


Figura 4 – Correlação entre o achado clínico do sinal inflamatório e o achado ultrassonográfico da distância do trombo do sistema venoso superficial ao sistema venoso profundo.

Tabela 5. Distâncias e concomitância com EP e com TVP: OR e IC.

Preditores		TVP ³	EP ⁴
Distância clínica	RC ¹	1,08	0,99
	IC ²	0,97 – 1,19	0,92 – 1,06
	p	0,150	0,802
Distância US	RC ¹	1,08	1,04
	IC ²	0,91 – 1,28	0,95 – 1,14
	p	0,4001	0,389

¹ RC=Razão de chances ² IC= intervalo de confirmação ³ TVP= Trombose venosa profunda
⁴ EP=Embolia pulmonar

DISCUSSÃO

A TS de membros inferiores (MMII) é doença freqüente afetando de 3 a 11% da população geral². Está, em geral, vinculada a diversas situações clínicas e cirúrgicas, que comprometem pacientes em todas as faixas etárias, e devendo ser analisada quanto ao quadro clínico, abordagem diagnóstica e terapêutica e suas complicações. Os pacientes incluídos no presente estudo apresentavam TS de MMII e foram recrutados consecutivamente, para evitar viés de seleção.

Em relação à amostra, para confiança de 95% e precisão de 5%, considerando 20% de ocorrência de TVP e de EP em pacientes com TS, o cálculo do tamanho foi de, aproximadamente, 200 indivíduos. Entretanto, no período do estudo, não foi possível reunir consecutivamente tal número. Apesar disso, várias análises e comparações puderam ser feitas com estudos com número amostral similar ou menor^{18,24} e com estudos com amostras de tamanho maior^{4,13,14,19,22,25,26}.

Em relação aos fatores de risco para TS, nenhum deles (sexo, idade, trauma, cirurgia prévia, varizes, uso de anticoncepcional oral, antecedente de fenômeno tromboembólico prévio) foi preditor independente significativo para TVP e nem para EP nesta série ($p>0,05$ – vide Tabelas 3 e 4). Entretanto, outros autores mostraram que pacientes do sexo masculino^{14,26}, com antecedente de imobilização prévia^{14,36} ou de outros fenômenos tromboembólicos²⁶ e insuficiência venosa crônica²⁶, estiveram relacionados com uma prevalência maior de TVP e/ou EP. Vários autores defendem a idéia de existência de um componente de hipercoagulabilidade associado à TS, principalmente, quando acomete veias não varicosas ou a safena magna^{4,11,19,24,26-36}. Entretanto, algumas vezes, os estudos

eram ou retrospectivos³⁷, ou baseados em amostras de tamanho reduzido^{16,24,33,34}, ou viciadas, no qual foram avaliadas apenas pacientes com veias não varicosas^{4,5,24,37}.

A pesquisa de TVP associada tem sido feita por alguns autores com resultados variáveis, talvez decorrentes da forma como a investigação de TVP foi feita. O exame clínico da TVP deve ser cuidadoso embora, isoladamente, mostre concordância de pequena a moderada com o MD na detecção de TVP associada ($Kappa=0,18$)^{15,22,29}. Quando utilizado o mapeamento dúplex como método diagnóstico, a frequência de TVP encontra-se entre 5,6% a 36% dos casos^{14,17,19,30,38}, estando os resultados deste estudo (21,7%) dentro desta faixa. Essa prevalência, apontada na literatura e detectada também na nossa amostra, sugere que o MD em pacientes com TS deve ser feito rotineiramente, embora alguns estudos relatem que este não seja o método diagnóstico ideal para TVP assintomática (sensibilidade= 55% e especificidade=98%), principalmente, quando compromete veias distais³⁹. Por outro lado, um estudo experimental recente mostrou que o MD pode detectar TVP em formação desde que se usem tecnologias mais recentes, como *B flow*, *harmônica* e *power Doppler*⁴⁰. O MD permite, além disso, avaliar a contigüidade ou não da TVP com a TS.

Na presente série, apesar de a TVP contígua ter sido maioria (53,8%), a frequência de TVP não-contígua também foi alta (43,2%), chamando a atenção para a possibilidade de que territórios venosos distintos podem ser comprometidos pela mesma doença. Estes achados apontam para uma mudança de estratégia e de conduta em relação à TS pois, até há pouco tempo, a TS era considerada uma doença autolimitada e de evolução benigna^{7,8,9,38}. Com base nestes resultados e em achados de outros autores cujas frequências variaram de

20% a 53,1%^{14,17,19,30} para TVP contígua e de 24,5% a 75%^{14,17,19} para a não contígua, parece que a pesquisa de TVP deve ser feita de forma sistemática nesses casos de TS, independentemente de proximidade ou não de grandes troncos venosos profundos. Embora ainda não haja um tratamento consensual para a TS, o fato de encontrá-la freqüentemente associada à TVP sugere fortemente a indicação de medicação anticoagulante para esses pacientes.

Embora os dados do exame físico de TS sejam bastante sugestivos do seu diagnóstico, estes sinais e sintomas não são confiáveis em determinar a extensão proximal da doença, particularmente, quando esta atinge a metade proximal da coxa estando o trombo, geralmente, além da área de sinal inflamatório, fato demonstrado na nossa amostra e mostrado, também, por outros autores^{15,22,29,41}.

Nenhum dos fatores de risco pesquisados (sexo, idade, varizes, trauma, cirurgia prévia, anticoncepcional oral, fenômeno tromboembólico prévio) foi preditor independente para TVP ($p>0,05$). Entretanto, a ausência de varizes aumentou em nove vezes a chance de um indivíduo ter TVP (Razão de chances = 9,09; IC 95%, 1,75 – 50,00) fato verificado, também, por Bergqvist e cols, que mostrou que a presença de veias varicosas estaria associada a uma evolução mais benigna da doença tromboembólica⁴². Trata-se de achado curioso, para o qual não foi ainda levantada uma explicação plausível. É provável que o mecanismo trombótico seja preponderantemente por estase sanguínea nas veias varicosas, ao contrário dos demais casos em que a possibilidade de trombofilia associada poderia contribuir para a TVP/EP associada.

Em nosso estudo coorte, a freqüência de EP foi alta (20,00%), mas também dentro da faixa de outras séries, nas quais a freqüência de EP

cintilográfica variou de 3 a 33,3%^{12,16,19,43}. No entanto, em alguns destes estudos, a investigação cintilográfica foi realizada apenas em pacientes sintomáticos^{12,16} ou de modo incompleto sem as duas fases em todos os pacientes¹². No presente estudo, a EP foi encontrada em 17 pacientes (28,3%), embora os sinais clínicos estivessem presentes em apenas seis (35,30%), o que demonstra a baixa sensibilidade (42,8%) e especificidade (76,0%) do exame clínico e poderia eventualmente justificar a necessidade da realização sistemática de investigação por meio de cintilografia pulmonar nesses casos.

Em relação à fonte emboligênica para EP, observou-se que o envolvimento do sistema venoso profundo ou das crossas não foram condições significativas para ocorrência deste evento ($p=0,36$ e $p=0,34$, respectivamente), fortalecendo a idéia de que a trombose em veias superficiais por si só, tal qual em veias profundas, coloca o paciente em risco de embolização pulmonar, fato demonstrado, também por outros autores¹².

Apesar de os estudos sugerirem uma forte associação entre TVP e TS, é difícil estabelecer se estes eventos ocorreram simultaneamente ou não. No caso da TS ser o primeiro evento, como já discutido, essa propagação pode ser decorrente de simples extensão através das crossas ou de perfurantes para o SVP. Por outro lado, seria pouco provável que em um paciente com veias superficiais e perfurantes normais houvesse a propagação de um trombo do sistema venoso profundo para o superficial¹⁴. Além disso, é pouco freqüente a trombose venosa de veias safena magna e parva, mesmo quando há envolvimento trombótico profundo junto as suas respectivas crossas. No entanto, pacientes com TVP podem ter ativação da coagulação e limitação do movimento pela dor, e a estase decorrente poderia se acentuar em veias previamente

alteradas do sistema venoso superficial. Apesar da alta frequência de TVP contígua (53,8%) na nossa amostra, não foi possível determinar em nenhum caso se a progressão do trombo ocorreu do sistema venoso superficial para o profundo ou o inverso, o que é consistente com achados de outras séries¹⁵. Finalmente, a TVP associada à distância do local da flebite (membro contralateral), que nessa amostra estudada ocorreu em 3,3%, é evento muito pouco pesquisado, sendo encontradas apenas duas séries que também relatam esse achado, mas com frequências maiores (6,6 e 10,0%)^{15,16}, e em amostras de tamanho menor que a nossa (Chengelis:n=30 e Ascer:n=20). Uma possível justificativa para a ocorrência desse evento seria a estase provocada pela imobilização das extremidades, ou a eventual presença de trombofilia, que foi mais prevalente em casos de TS espontânea ou recorrente, segundo alguns autores⁴⁴.

CONCLUSÃO

As prevalências de TVP e EP estudadas através de pesquisa sistemática e com métodos diagnósticos apropriados foram altas, respectivamente 21,7% e 20,00%, nesta amostra de pacientes com TS. Essas prevalências indicam a necessidade de investigar sistematicamente e apropriadamente essas complicações nos pacientes com TS, pois a presença das mesmas implica em estratégias terapêuticas diferentes das postuladas até então. Estudos prospectivos, multicêntricos, randomizados, duplo-cego com pesquisa sistemática de características como propagação do trombo para o sistema venoso superficial, propagação do trombo no sistema venoso profundo, frequência de TVP não contígua, frequência de EP confirmada com relevância clínica, frequência de insuficiência venosa, taxa de recorrência são necessários para definir melhor a historia natural da TS e o tratamento mais adequado para o caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalodiki E, Nicolaides A. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. *Angiology*. 2002;53:659-63.
2. Conn WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh Community Health Study. *Circulation*. 1973;48:839-45.
3. Guex JJ. Thrombotic complication of varicose veins. A literature review of the role of superficial venous thrombosis. *Dermatol Surg*. 1996;22:378-82.
4. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, de Stefano V, Chiusolo P, Mannucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999;82:1215-7.
5. De Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost*. 1998;80:239-41.
6. Godoy JMP, Batigália MD, Braile DM. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies. Report association. *Angiology*. 2001;2:127-9.
7. Hobbs JT. Superficial thrombophlebitis. In: Hobbs JT, editor. *The treatment of venous disorders*. Philadelphia: JB Lippincott;1977.p.414-27.
8. De Weese MS. Nonoperative treatment of acute superficial thrombophlebitis and deep femoral venous thrombosis. In: Ernst CB, Stanley JC, editors. *Current therapy in vascular surgery*. 2nd ed. Philadelphia: BC Decker;1991.p.952-60.
9. Subramanian P, Van Doornum S. Superficial thrombophlebitis: underlying hypercoagulable states. *Aust N Z J Surg* 1999;69:461-3.

10. Belcaro G, Nicolaides NA, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L. Superficial thrombophlebitis of the legs: A randomized, controlled, follow-up study. *Angiology*. 1999;50:523-9.
11. Andreozzi GM, Verlato F. Tromboflebiti superficiali. *Minerva Cardioangiol*. 2000; 1:9-14.
12. Verlato F, Zucchetta, P, Prandoni P. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patints with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999;30:1113-5.
13. Husni EA, Williams WA. Superficial thrombophlebitis of lower limbs. *Surgery* 1982; 91:70-4.
14. Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer R. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery*.1991;110:42-6.
15. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval T. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1996;24:745-9.
16. Blumenberg RM, Barton EBSN, Gelfand ML. Ocult deep venous thombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg*.1998;27:338-43.
17. Jorgensen JO, Hanel KC, Morgan AM. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 1993;18:70-3.
18. Ascer EA, Lorensen E, Pollina RM. Preliminary results of a non operative approach to saphnenofemoral junction thrombophlebitis. *J Vasc Surg*. 1995; 22:616-21.

19. Gillet JL, Perrin M, Cayman R. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs: Etude prospective portant sur 100 patients. *Mal Vasc* 2001;26:16-22.
20. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263:2753-9.
21. Gjores JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. *Angiology*. 1962;24:1-3.
22. Puliam CW, Barr SL, Ewing AB. Venous duplex scanning in the diagnosis and treatment of progressive superficial thrombophlebitis. *Ann Vasc Surg*. 1991;5:190-5.
23. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob CE. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST*. 2004;126:401 – 28S.
24. Hanson J, Ascer E, DePippo P, Lorensen E, Scheinman M, Yorkovich W et al. Saphenous vein thrombophlebitis (SVT): a deceptively benign disease. *J Vasc Surg*. 1998;27:677-80.
25. Décousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:393-7.
26. Quenet S, Laporte S, Décousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P for the STENOX Group. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003;38:944-9.

27. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Int Med.*1987;106:677-82.
28. Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis. Primary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol.*1990;22:975-89.
29. Lohr JM, McDevitt DT, Lutter KS, Roedersheimer R, Sampson MG. Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. *Am J Surg.*1992;164:269-75.
30. Barrelier MT. Thromboses veineuses superficielle des membres inférieurs. *Phlébologie* 1993;46:633-639.
31. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gessellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1996;16:743-8.
32. Nocera L, Pagano G, Bianco M. Tromboflebiti degli arti inferiori: diagnosi di comodo? *Minerva Cardioangiol.*1996;44:103-9.
33. De Godoy JM, Braile DM. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies – report of association. *Angiology.*2001;52:127-9.
34. De Godoy JM, Braile DM. Protein S deficiency in repetitive superficial thrombophlebitis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:61-2.
35. Schönauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg.*2003;37:834-8.
36. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*2005;29:19-7.

37. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall J, Conkie JA, et al. Superficial vein thrombosis: incidence in association with pregnancy and prevalence of thrombophilic defects. *Thromb Haemost.* 1998;79:741-2.
38. Bounameux H, Reber-Wasen MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis: a controversial association. *Arch Intern Med.* 1997;157:1822-4.
39. Kalodiki E, Nicolaides NA, Al-Kutoubi A, Cunningham DA, Crofton M. Duplex scanning in the surveillance of patients undergoing total hip arthroplasty. *J Arthrop.* 1997;12:310-6.
40. Giannini M. Avaliação ultrassonográfica do trombo venoso recente – Estudo experimental em cães [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2005.
41. Little JM, Loewenthal J, Mills FH. Venous thromboembolic disease. *Br J Surg.* 1966;53:657-70.
42. Bergqvist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *BMJ.* 1986;292:658-9.
43. Gillet JL. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs: certitudes et incertitudes. *Angeiologie.* 2002;54:53-7.
44. Paschoa AF, Guillaumon AT. Impact of screening on thrombophilia for patients with venous thrombosis. *Int Angiol.* 2006;25:52-9.

CAPÍTULO 3

**“FATORES DE RISCO PARA TROMBOSE VENOSA
PROFUNDA E EMBOLIA PULMONAR EM
TROMBOFLEBITE SUPERFICIAL DE MEMBROS
INFERIORES: Revisão sistemática”**

RESUMO

Sobreira, ML. Fatores de risco para trombose venosa profunda e embolia pulmonar em tromboflebite superficial de membros inferiores: revisão sistemática (tese). Botucatu / SP: UNESP – Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Medicina de Botucatu; 2007.

Introdução: Estudos recentes têm mostrando altas frequências de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) associada(s) a casos de tromboflebite superficial (TS) o que tem posto em dúvida a condição de doença benigna da TS. Entretanto a real prevalência dessas complicações e os fatores preditivos para estas complicações (TVP e/ou EP) ainda não foram identificados e nenhuma revisão sistemática (RS) envolvendo estes fatores foi realizada previamente. **Objetivos:** Avaliar a prevalência e os fatores de risco para TVP e/ou EP em pacientes com TS através de revisão sistemática da literatura. **Estratégia de busca:** Foram pesquisados: the Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group (até Maio de 2007), PUBMED (1966 a maio de 2007), Embase (1980 a maio de 2007), LILACS and SciELO (1982 a maio de 2007) , listas de referências de artigos publicados e artigos de revisão. **Critério de seleção:** Foram levantados estudos coortes e séries de casos por dois revisores independentes que avaliavam a qualidade metodológica do estudo e coletavam seus dados. Esses dados foram compilados e relatados como risco relativo (RR) dos fatores de risco para TVP e EP com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Nesta revisão sistemática, nenhum dos fatores de risco avaliados (veias varicosas, proximidade do trombo em relação ao sistema venoso profundo e uso anticoncepcionais orais) foi preditivo do risco de desenvolvimento de complicações tromboembólicas em casos de TS ($p > 0,05$). **Conclusão:** A melhor evidência sobre a prevalência dos fatores de risco envolvendo complicações tromboembólicas em casos de TS é baseado em estudo de series de casos. Mais estudos são necessárias para uma melhor compreensão da história natural da tromboflebite superficial.

Palavras-chave: Embolia pulmonar; Profilaxia; Tromboflebite; Trombose venosa profunda.

ABSTRACT

Sobreira, ML. Risk factors for deep venous thrombosis and pulmonary embolism in superficial thrombophlebitis: sistematic review (thesis). Botucatu / SP: UNESP – São Paulo State University, Botucatu Medical School; 2007.

Background: Recent studies pointing out high frequencies of deep venous thrombosis or pulmonary embolism associated with TS, have changed the paradigm of a benign disease. However, the real prevalence and predictive factors for complications were not yet perfectly identified. No systematic review involving these factors was previously performed. **Objectives:** Evaluate the prevalence and risk factors for deep venous thrombosis or pulmonary embolism in patients with superficial-vein thrombosis, through a systematic review. **Search strategy:** We searched the Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group (up to May 2007), PUBMED (1966 to May 2007), Embase (1980 to May 2007), LILACS and SciELO (1982-May 2007), reference lists of published articles, previous reviews and metanalysis and conference abstracts. **Selection criteria:** Cohort studies and case series were searched. Independent duplicate assessment was done for methodological quality and data extraction. Data are reported as pooled relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) of risk factors for DVT and EP in TS patients. **Data collection & analysis:** Two reviewers selected relevant trials, assessed methodological quality and extracted data. **Main results:** None of the risk factors found (varicose veins, proximity of the thrombus to the deep venous system and use of contraceptive pills) were significant in predicting the risk of thromboembolic complications ($p > 0,05$). **Reviewers' conclusions:** The best available evidence at the moment about prevalence and risk factors involving thromboembolic complications in cases of superficial-vein thrombosis is based in case series and one cohort study of low methodological quality. More studies are necessary for a better understanding of its natural history and pathology.

Key words: Pulmonary embolism; Prevention and control; Thrombophlebitis; Deep venous thrombosis.

INTRODUÇÃO

A tromboflebite superficial (TS) dos membros inferiores (MMII) é doença comum¹ tendo sua prevalência estimada de 3 a 11% da população geral². Até recentemente, era considerada doença benigna com poucas complicações. Mais recentemente, vários estudos mostraram que a TS apresenta alto risco de extensão para o sistema venoso profundo e embolização para a circulação pulmonar³⁻⁹. Os resultados são variados: de 3% a 40% encontra-se associada à trombose venosa profunda (TVP), de 20% a 33% com embolia pulmonar (EP) assintomática^{4, 5} e de 2 a 13% com a EP clínica⁶⁻⁸. Devido às altas freqüências detectadas em alguns estudos, a TS foi também considerada como um preditor independente de risco para tromboembolismo venoso⁹.

O tratamento da TS também não foi estabelecido, provavelmente porque sua prevalência real e a identificação de fatores de risco ainda não foram totalmente esclarecidos. Metanálise sobre tratamento da TS apontou a importância do conhecimento dessas complicações nas indicações das opções terapêuticas¹⁰. Após a realização de uma criteriosa estratégia de busca, em bases de dados eletrônicas, para a identificação de possível revisão sistemática relacionada à questão de interesse, verificou-se que até o momento não foi realizada nenhuma revisão sistemática com o intuito de verificar a prevalência e riscos para DVT e EP.

OBJETIVOS

O propósito de presente estudo foi avaliar as freqüências TVP e/ou EP em pacientes com TS, correlacionando com possíveis fatores de risco.

DESFECHOS ANALISADOS

Fatores preditivos para complicações tromboembólicas após TS isolada sendo calculado o risco relativo (RR) para: trombofilia, proximidade do sistema venoso profundo a partir das suas crossas, veias varicosas e terapia hormonal.

Perguntas:

- 1- Em um contingente de pacientes com TS, o fato de ter varizes associadas aumenta o risco de TVP?
- 2- Em um contingente de pacientes com TS, o fato de ter varizes associadas aumenta o risco de EP?
- 3- Em um contingente de pacientes com TS, a proximidade do trombo ao sistema venoso profundo aumenta o risco de TVP?
- 4- Em um contingente de pacientes com TS, a proximidade do trombo ao sistema venoso profundo aumenta o risco de EP?
- 5- Em um contingente de pacientes com TS, o uso de anticoncepcional oral aumenta o risco de TVP?
- 6- Em um contingente de pacientes com TS, o uso de anticoncepcional oral aumenta o risco de EP?
- 7- Em um contingente de pacientes com TS, a presença de trombofilia aumenta o risco de TVP ou EP?

Hipóteses:

1. A presença de varizes influencia no risco de TVP e/ou EP em casos de TS.
2. A proximidade do trombo ao sistema venoso profundo influencia no risco de TVP e/ou EP em casos de TS.
3. O uso de anticoncepcional oral (ACO) influencia no risco de TVP e/ou em casos de TS.
4. A presença de trombofilia influencia no risco de TV e/ou EP em casos de TS.

MÉTODOS DE REVISÃO

Dois revisores independentes (ACFC e RGG) pesquisaram os estudos identificados pela busca sistemática da literatura, extraíram os dados, avaliaram a qualidade do estudo e analisaram os resultados. Outro revisor (MLS) realizava uma primeira avaliação dos estudos escolhidos pela leitura de resumos. Outros dois revisores (WBY e RPED) foram consultados quando houve discordância quanto à inclusão dos artigos. Quando não chegaram a um consenso, o estudo era excluído.

Um formulário padronizado foi utilizado para sistematizar a coleta de dados (ANEXO 4).

ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS

Não houve restrição quanto ao idioma. Os artigos foram obtidos a partir das seguintes fontes:

1. Bancos de dados eletrônicos: Pesquisamos registros da Cochrane Peripheral Vascular Diseases group (até maio 2007), a Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library, issue 2, 2007), MEDLINE (1966 a maio de 2007), Excerpta Médica - EMBASE (1980 a maio de 2007) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS (1982 a maio de 2007) e SciELO (1982-2007) para identificação de estudos randomizados e controlados.

Os bancos de dados eletrônicos foram pesquisados com a seguinte estratégia de busca adaptada para cada base de dados:

LILACS via Bireme:

Ex C08.381.746\$ OR Ex C14.907.355.350.700\$ OR Ex C14.907.355.830.925\$ OR Ex C14.907.355.350.850\$ OR Ex C14.907.355.830.850\$ OR ((Tw embolia OR Tw embolism) AND (Tw pulmonar OR Tw pulmonary)) OR ((Tw thrombos\$ OR Tw trombos\$) AND (Tw venos\$ OR Tw vein OR Tw veins OR Tw veia OR Tw veias OR Tw venous)) OR Tw thromboembolis\$ OR Tw tromboembolism\$ OR Tw flebotrombos\$ OR Tw thrombopheb\$.

MEDLINE via Pubmed:

"Pulmonary Embolism" [MeSH Terms] OR "Venous Thrombosis" [MeSH Terms] OR "Thromboembolism" [MeSH Terms] OR "pulmonary embolism" [Text Word]

OR thromboembolis* [Text Word] OR ((vein* [Text Word] OR venous [Text Word])
AND Thrombos* [Text Word] OR Tw thrombophleb* [Text Word]).

EMBASE via OVID:

1. exp THROEMBOLISM
2. exp Vein Thrombosis
3. ((embolia or embolism) adj5 (pulmonary or pulmonary)).ti,ab,hw
4. ((thrombos\$ or trombos\$) adj5 (venos\$ or vein or veins or veia or veias or venous)).ti,ab,hw.
5. (Tromboembolis\$ or Thromboembolis\$).ti,ab,hw.
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6.

CCTR via CD-ROM da Biblioteca Cochrane:

1. PULMONARY-EMBOLISM*:ME
2. THROMBOPHLEBITIS*:ME
3. THROMBOEMBOLISM*:ME
4. PULMONARY
5. EMBOLISM
6. THROMBOEMBOLIS*
7. VEIN*
8. VENOUS
9. THROMBOS*
10. THROMBOPHLEB*
11. (#4 and #5)
12. (#7 or #8)

13. (#9 or #10)
14. (#12 and #13)
15. (((#1 or #2) or #3) or #6) or #14)

CCTR via interface WEB da Biblioteca Cochrane:

((((embolia or embolism) and (pulmonar or pulmonary)) or ((thrombos\$ or trombos\$) and (venos\$ or vein or veins or veia or veias or venous)) or thromboembolis\$ or tromboembolism\$ or flebotrombos\$ or thrombophleb\$).

2. Busca manual de referências de estudos coortes e série de casos.

SELEÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados estudos coorte (tipo prospectivo ou histórico) ou série de casos de pacientes com TS, preferencialmente sem nenhum tipo de intervenção, nem clínica e nem cirúrgica, com descrição da prevalência de TVP e/ou EP agudas e de possíveis antecedentes de risco.

ANÁLISE DA QUALIDADE

A qualidade metodológica dos estudos coorte foi avaliado pelos formulários Sacket 2003 e Badenoch 2005 (ANEXO 4). Os estudos classificados como séries de casos foram incluídos desde que tivessem avaliação dos desfechos por meio de métodos adequados (diagnóstico de TVP baseado em mapeamento dúplex ou flebografia e o diagnóstico de EP baseado em cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão) e apresentassem informações sobre associação de fatores de risco para complicações tromboembólicas.

ANÁLISE DOS DADOS

A metanálise para cada resultado foi realizada utilizando-se o programa *Review Manager*, versão 4.2 (*Cochrane Collaboration, Oxford, UK*). Para análise de variáveis dicotômicas foi utilizado o risco relativo (RR). Não houve variáveis contínuas analisadas nesse estudo.

A medida da heterogeneidade foi necessária nesta amostra. Inconsistência entre as estimativas coletadas foi quantificada utilizando-se a

seguinte equação: $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, onde Q é o teste do qui-quadrado e df, o grau de liberdade. Isto ilustra a variabilidade do efeito que pode resultar de uma possível presença de heterogeneidade clínica ou metodológica

Em relação à análise de subgrupo, esta foi realizada considerando-se a ocorrência de dois tipos de complicação tromboembólica: a TVP e/ou EP.

RESULTADOS

Os revisores encontraram 1.959 artigos após a estratégia de busca nas principais bases de dados eletrônicas, sendo selecionados pela leitura do resumo, 110 artigos. Deste total, um primeiro revisor (MLS), descartou 83 destes artigos, restando apenas 27. Esses 27 artigos foram avaliados por outros dois revisores (WBY e RPED) sendo, então descartados 21, restando 06 artigos que foram incluídos na revisão. (Figura 1).

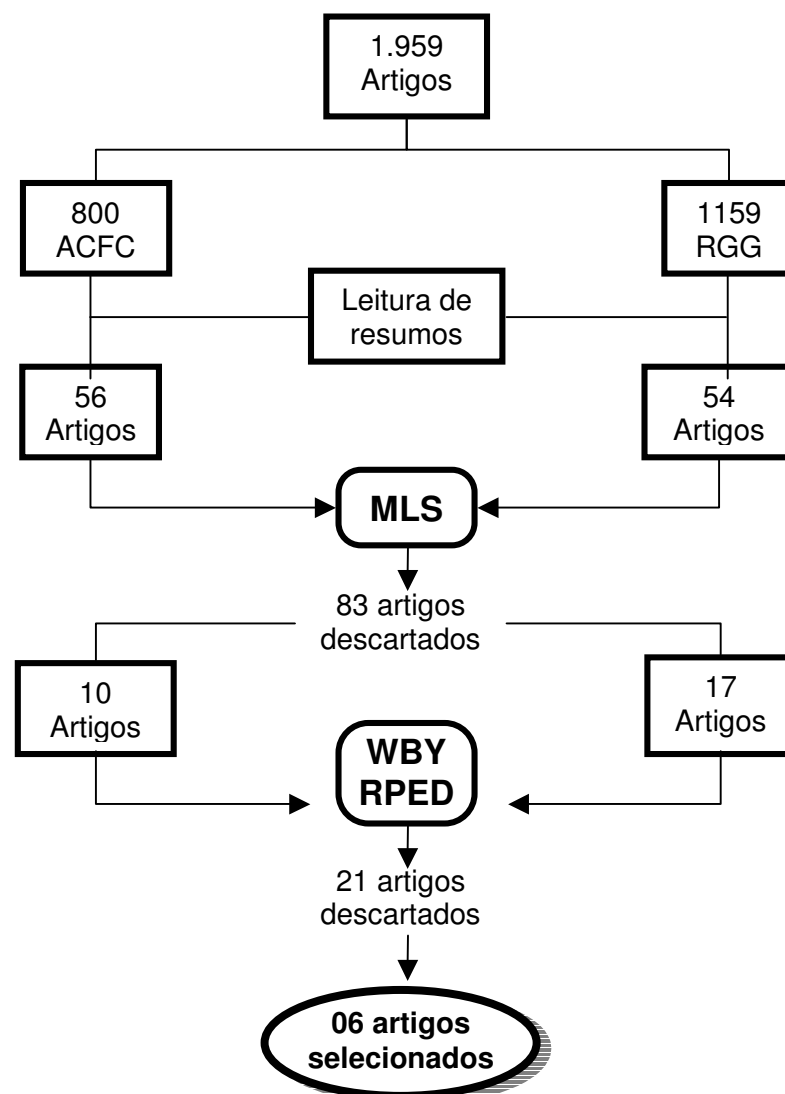


Figura 1. Representação gráfica da estratégia de busca dos artigos para a revisão sistemática.

Todos os estudos foram encontrados em base de dados eletrônicas. Seis estudos preencheram os critérios de inclusão^{5, 11-15}. Todos os estudos incluídos descreveram os métodos diagnósticos utilizados para TVP e EP e descreveram os prováveis antecedentes de risco.

Os pacientes submetidos aos estudos eram na sua maioria ambulatoriais^{5, 13-15}, sendo que em apenas 02 estudos não ficou claro se os indivíduos incluídos eram ambulatoriais ou internados^{11, 12}. Todos os pacientes incluídos apresentavam quadro clínico compatível de TS, sendo todos eles submetidos à confirmação diagnóstica e pesquisa de TVP por meio de MD^{5, 12-15} ou flebografia¹¹ e de embolia pulmonar por meio da cintilografia pulmonar ventilação/perfusão^{5, 13, 15}. Em nenhum dos estudos, houve referência de perda ou retirada de indivíduos da amostra.

Todos os estudos selecionados foram prospectivos, sendo que em apenas dois deles, a frequência de TVP e de EP associada à TS foram estudadas simultaneamente^{13, 15}. Em três deles, apenas a frequência de TVP foi estudada^{11, 12, 14} e em apenas um, somente a frequência de EP foi avaliada⁵. Em relação aos possíveis antecedentes de risco estudados, a frequência de varizes foi a única variável relatada em todos^{5, 11-15}. A associação de alteração trombofílica com a ocorrência de TVP foi encontrada em dois artigos^{12, 15} e com a ocorrência de EP em apenas um¹⁵; entretanto a pesquisa da alteração trombofílica não foi realizada sistematicamente em todos os pacientes da amostra, inviabilizando a inclusão na metanálise. Por outro lado, a associação do uso de ACO com complicações tromboembólicas foi encontrada em dois estudos^{13, 15}, o mesmo ocorrendo com a pesquisa da associação entre proximidade do trombo ao sistema venoso profundo e a ocorrência de complicações tromboembólicas^{5, 13}.

Em relação à variável “anticoncepcional oral”, o número de eventos tromboembólicos não foi separado nos estudos para cada uma das situações (TVP e/ou EP), sendo então compilados sob a denominação “tromboembolia pulmonar” (TEP).

Os seis estudos selecionados envolveram 311 pacientes com idade média de 58,9 anos de idade (variando de 18 a 91 anos de idade) e foram realizados em 06 centros: sendo 02 nos Estados Unidos da América (EUA)^{12,14}, 01 no Brasil¹³, 01 na França¹⁵, 01 na Suécia¹¹ e 01 na Itália⁵.

A avaliação da heterogeneidade das comparações realizadas mostrou variabilidade de efeito em apenas uma: varizes x TVP ($I^2 = 74,0\%$; $p = 0,004$) que pode ser explicada, talvez pela diferença na metodologia utilizada pelos autores em cada um dos estudos. As comparações “varizes x EP”, “JSF x EP” e “ACO x TEP” não apresentaram heterogeneidade significativa ($I^2 = 0\%$; $p = 0,64$ para JSF x EP, $p = 0,78$ para varizes x EP e $p = 0,12$ para ACO x TEP). Para a comparação JSF x TVP, o cálculo da heterogeneidade não foi aplicado, por ter sido encontrado apenas um estudo com essa característica¹³.

Em relação à presença de varizes, 290 indivíduos foram analisados. A presença de TVP foi diagnosticada em 51/215 pacientes com varizes, enquanto que em 29/75 vezes, esta foi encontrada em pacientes sem varizes. Após análise estatística, observou-se essa condição foi significativa para TVP (RR 0,53 [IC 95% 0,14 , 1,96] $p = 0,004$) (Figura 2).

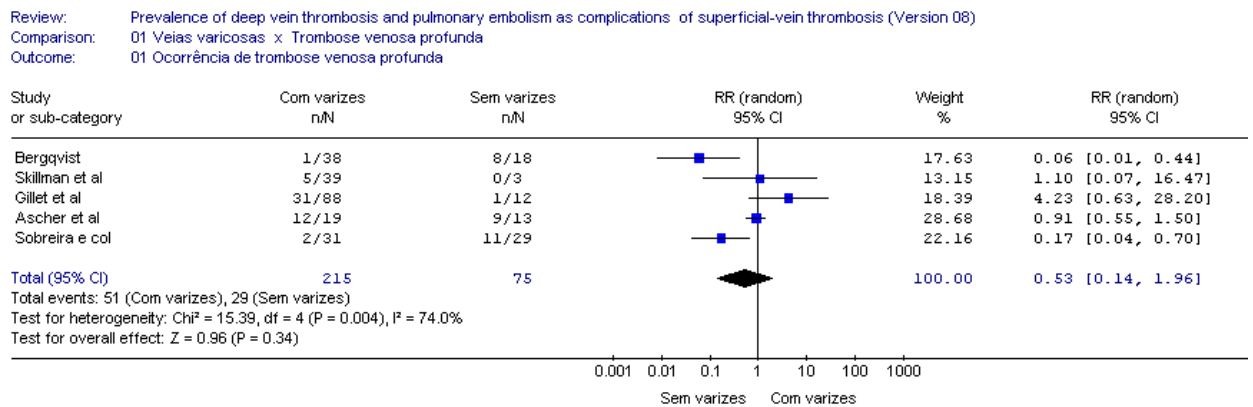


Figura 2. Prevalência de TVP em pacientes com varizes em diferentes estudos.

Em relação à EP, foram analisados 181 indivíduos e a presença de varizes também não foi fator de risco significativo ($RR\ 0,59$ [IC 95% 0,31, 1,14] $p = 0,12$). (Figura 3).

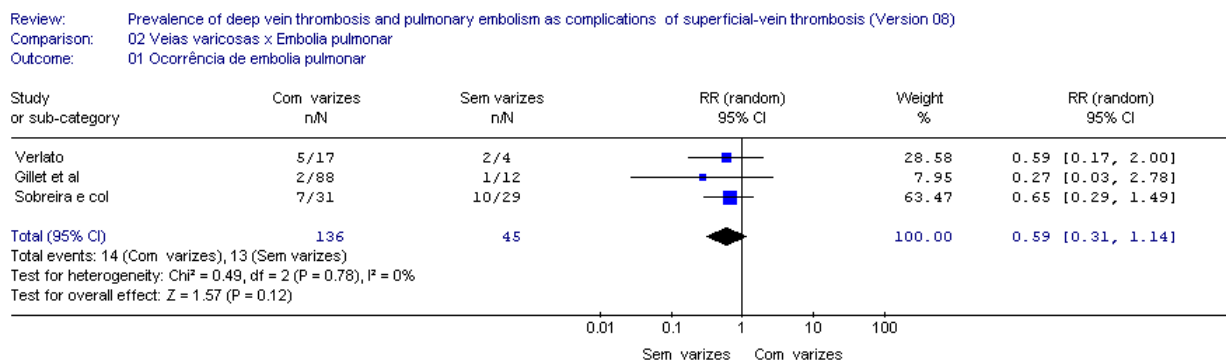


Figura 3. Prevalência de EP em pacientes com varizes em diferentes estudos.

O comprometimento da junção safeno-femoral (JSF) não foi condição significativa para ocorrência de complicações tromboembólicas. Em relação a TVP, foram avaliados 60 indivíduos sendo encontrado um $RR = 1,16$ (IC95%: 0,75, 1,79 e $p = 0,50$) (Figura 4). Para EP, foram avaliados 81 indivíduos e foi encontrado um $RR = 1,08$ (IC95%: 0,71, 1,63 e $p = 0,72$) (Figura 4).

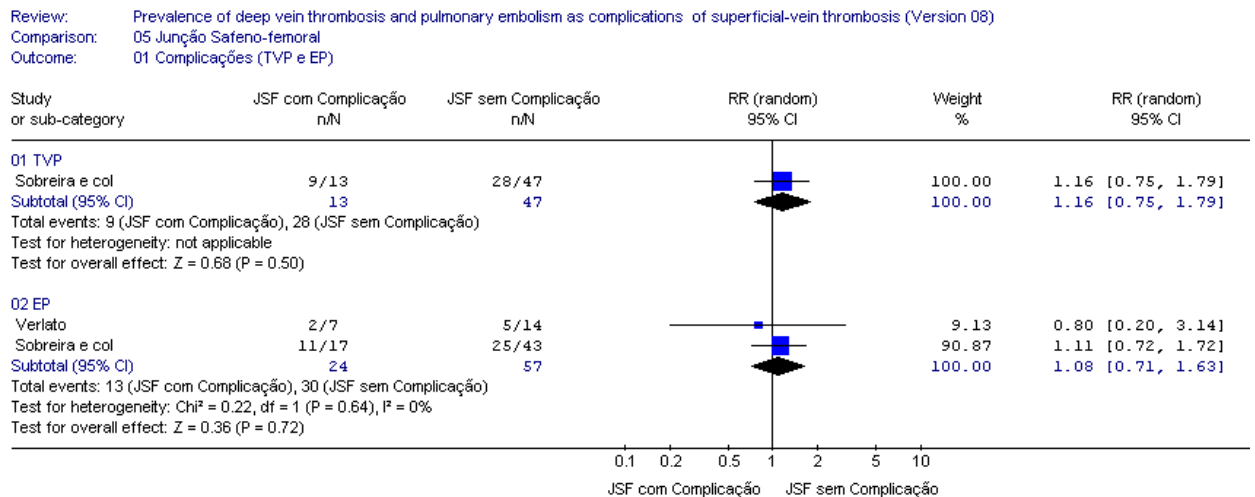


Figura 4. Prevalência de TVP e EP como complicação de TS segundo comprometimento da JSF em diferentes estudos.

Em relação à comparação “uso de ACO e a ocorrência de TEP”, observou-se que esta associação ocorreu em apenas 05 dos 160 analisados, e, também não foi significativa (RR 1,13 [IC 95% 0,44, 2,92] p = 0,79) (Figura 5).

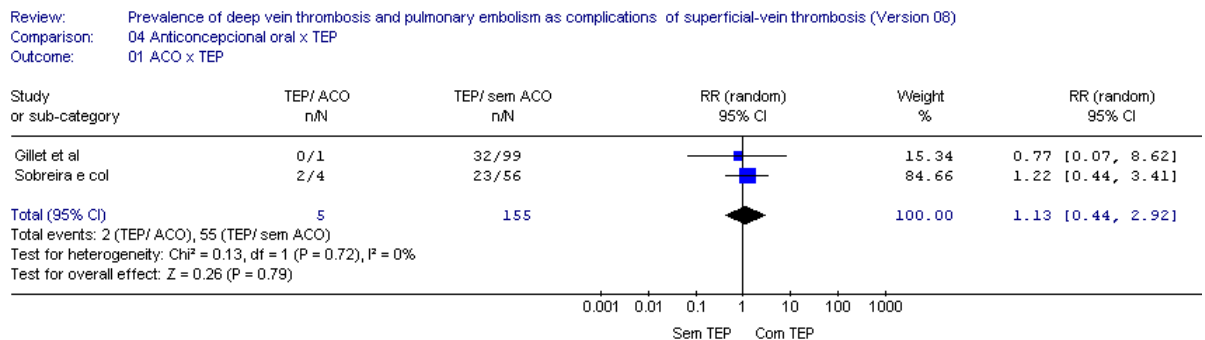


Figura 5. Prevalência de TEP em pacientes usuárias de ACO em diferentes estudos.

DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas (RS) são consideradas o melhor desenho de estudos de evidência científica importante na tomada de decisão aos cuidados médicos, particularmente quando compilados trabalhos de boa qualidade metodológica (validade interna e externa adequadas)¹⁷. No entanto, nem sempre há artigos deste tipo para serem inseridos em metanálises. Em algumas situações, podemos lançar mão de artigos coorte, de preferência prospectivos, quando a questão a ser pesquisada objetiva encontrar a prevalência de fatores de risco para determinada doença. Existem diretrizes para este tipo de estudo (coorte) – “*guidelines Moses*” (ANEXO 5). Em relação à TS, encontramos apenas uma RS e avaliando somente sobre abordagem terapêutica da mesma. Nesta RS, foram encontrados poucos ensaios clínicos randomizados e os autores concluíram que há necessidade de mais estudos pra responder a questão clínica¹⁰. Não foram encontradas RS com avaliação de possíveis fatores de risco de TS que poderiam potencializar o surgimento de complicações tromboembólicas. Existem, entretanto, artigos de revisão em que os autores agregam aleatoriamente resultados de outros estudos e sugerem que estudos epidemiológicos multicêntricos seriam necessários para o conhecimento da história natural da TS¹⁸.

O presente estudo avaliou sistematicamente prováveis antecedentes de risco para complicações tromboembólicas em casos de TS, tentando observar a influência isolada de cada um destes. A busca sistemática não identificou nenhum estudo coorte, somente séries de casos. Desta forma, foi possível analisar três antecedentes: varizes, uso de ACO e proximidade do trombo em relação ao

sistema venoso profundo. Outros prováveis fatores de risco como neoplasias, traumas, cirurgias, imobilização, obesidade e antecedentes tromboembólicos foram relatados somente em um artigo¹⁹, impossibilitando assim uma avaliação na forma de metanálise. Em dois estudos, condições como sexo masculino e antecedentes tromboembólicos foram referidos como marcadores de evolução desfavorável em casos de TS, porém os pacientes destes estudos foram acompanhados após algum tipo de tratamento^{7, 14}.

Em relação ao comprometimento das junções das safenas com sistema venoso profundo, observou-se uma tendência favorável (não significativa) de proteção de complicações tromboembólicas. Este resultado parece ser paradoxal, uma vez que a proximidade do processo trombótico pode ser considerado facilitador de sua propagação ao SVP e embolização^{4,16,22}. Os casos de TVP como extensão são inclusive mais frequentes do que os com associação à TS^{1,7,16,22}. Entretanto, devemos considerar que a escassez de estudos e amostras pequenas podem ter influenciado nestes resultados^{5, 13}.

A presença de varizes parece não interferir no risco de complicações tromboembólicas (**TVP**: RR=1,16; IC95%: 0,75–1,79 e p=0,50 e **EP**: RR=1,05; IC95%: 0,69-1,61 e p=0,81), resultado também encontrado em estudo realizado na nossa instituição¹³. Isso pode acontecer, talvez porque nas varizes, o mecanismo trombótico principal seria a estase sanguínea, ao passo que em outras situações clínicas, distúrbios de coagulação poderiam estar envolvidos²³⁻²⁶. Alguns autores encontraram alterações trombofílicas em pacientes varicosos que desenvolveram a TS^{15, 16}. Entretanto, essa investigação foi feita apenas na fase aguda da doença e não foi realizada sistematicamente em todos os pacientes, o que pode representar um viés.

Em relação ao uso do ACO, apesar de ser uma condição conhecida e estabelecida de risco para complicações tromboembólicas²⁷, a sua influência em pacientes com TS ainda não foi estudada. Na presente metanálise, o uso de ACO não influenciou o aparecimento de complicações tromboembólicas (RR=1,13 IC 95%:0,44 – 2,92 e p=0,79). Entretanto, apenas dois estudos avaliaram essa correlação^{10, 15} e além disso, a média de idade alta da amostra (58,9 anos de idade), também pode ter influenciado nos resultados, visto que nessa faixa etária, o uso de ACO é menor.

CONCLUSÃO

A influência de prováveis fatores de risco para a ocorrência concomitante de TVP e de EP em casos de TS não estão claros, provavelmente devido ao pequeno número de estudos existentes. Achados controversos como o provável efeito “protetor” da proximidade do trombo em relação ao sistema venoso profundo precisam ser pesquisados, assim como a influência de outros fatores de risco. Estudos prospectivos, multicêntricos, com tamanho de amostra suficiente para detectar diferenças estatísticas de todos fatores de risco potenciais são necessários para que se conheça melhor a história natural da TS, e assim definir a melhor opção terapêutica para cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Venniker R. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology* 1999;50:523-9.
2. Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Partsch H, Eichinger S. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2003;37:834-8.
3. Kalodiki E, Nicolaides AN. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. *Angiology* 2002;53:659-63.
4. Plate G, Eklof B, Jensen R, Ohlin P. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein. *Acta Chir Scand* 1985;151:241-4.
5. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, Camporese G, Marzola MC, Salmistraro G, Bui F, Martini R, Rosso F, Andreozzi GM. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999;30:1113-5.
6. Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES. A Method of managing Superficial Thrombophlebitis. *Surgery* 1964;55:201-6.
7. Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR, Lohr JM, Sampson MG, Cranley JJ. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991;110:42-6.
8. Husni EA, Williams WA. Superficial thrombophlebitis of lower limbs. *Surgery* 1982;91:70-4.
9. van Weert H, Dolan G, Wichers I, de Vries C, ter Riet G, Buller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:52-7.
10. Di Nisio M, Middeldorp S, Wichers IM. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004982.
11. Bergqvist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:658-9.

12. Ascher E, Hanson JN, Salles-Cunha S, Hingorani A. Lesser saphenous vein thrombophlebitis: its natural history and implications for management. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37:421-7.
13. Sobreira M, Yoshidai W, Lastória S, Rollo H, Viterbo B, Maffei F. Estudo da prevalência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar em tromboflebite superficial de membros inferiores: Estudo prospectivo de 60 casos., Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, 2007, 2007.
14. Skillman JJ, Kent KC, Porter DH, Kim D. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. *J Vasc Surg* 1990;11:818-23; discussion 823-4.
15. Gillet JL, Perrin M, Cayman R. [Superficial venous thrombosis of the lower limbs: prospective analysis in 100 patients]. *J Mal Vasc* 2001;26:16-22.
16. Ascer E, Lorensen E, Pollina RM, Gennaro M. Preliminary results of a nonoperative approach to saphenofemoral junction thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1995;22:616-21.
17. El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras* 2007;6:1-4.
18. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393-7.
19. Jorgensen JO, Hanel KC, Morgan AM, Hunt JM. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 1993;18:70-3.
20. Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998;27:338-43.
21. Gjores JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. *Angiology* 1962;13:241-3.
22. Quenet S, Laporte S, Decousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;38:944-9.
23. de Godoy JM, Batigalia F, Braile DM. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies--report of association. *Angiology* 2001;52:127-9.

24. de Godoy JM, Braile DM. Protein S deficiency in repetitive superficial thrombophlebitis. Clin Appl Thromb Hemost 2003;9:61-2.
25. de Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. Thromb Haemost 1998;80:239-41.
26. Maffei FHA LS, Yoshida WB, Rollo HA. Trombose venosa profunda: incidência, patologia, patogenia, fisiopatologia e diagnóstico. In: Medsi, ed. Doenças vasculares periféricas. Volume 2. Rio de Janeiro, 2002:1373-86.
27. Poller L. Oral contraceptives blood clotting and thrombosis. Br Med Bull 1978;34:151.

ANEXOS

ANEXOS

**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 6802-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail Presidência: mjbvianna@uol.com.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 02 de setembro de 2.002

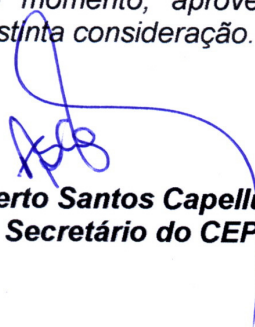
OF.303/2002-CEP
MJBV/asc

*Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Sidney Lastória
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
da Faculdade de Medicina de Botucatu*

Prezado Dr. Sidney,

De ordem da Senhora Coordenadora deste Comitê de Ética em Pesquisa, informo que o Projeto de Pesquisa **"Estudo da incidência de embolia pulmonar como complicação da tromboflebite superficial"**, de autoria de Marcone Lima Sobreira, orientada por Vossa Senhoria, com a participação do Prof. Dr. Hamilton Almeida Rollo e da Profª Drª Beatriz Griva Viterbo de Oliveira, recebeu do relator parecer **favorável**, aprovado em reunião de 02/09/2002.

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 1.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E EMBOLIA PULMONAR EM TROMBOFLEBITE SUPERFICIAL DE MEMBROS INFERIORES.

Eu, _____, fui convidado(a) a autorizar a minha participação em um estudo sobre a incidência de embolia pulmonar em pacientes com tromboflebite ascendente de membros inferiores.

Foi-me explicado que a embolia pulmonar é um problema grave, às vezes, fatal, e que é causada na maioria dos casos, a partir de um coágulo que se inicia em veias profundas dos membros e se impacta nas artérias do pulmão. Foi-me explicado, também, que quando esse coágulo se inicia em veias superficiais dos membros, temos a tromboflebite superficial que pode se estender às veias profundas e, também, causar embolia pulmonar.

Esse estudo será realizado para se saber a incidência de embolia pulmonar em pacientes com tromboflebite superficial que procuram o Hospital das Clínicas.

Para se fazer o diagnóstico exato desses pacientes é necessário realizar o exame clínico, o ultrassom do membro (Mapeamento Dúplex Venoso) e um exame de cintilografia pulmonar. O ultrassom é um exame diagnóstico não invasivo, inócuo sem contra-indicações ao seu uso. A cintilografia pulmonar é um exame diagnóstico pouco invasivo, que necessita apenas de injeção intravenosa de “macroagregado de soro albumina humana marcado com Tecnécio-99m”. Trata-se de uma técnica segura, não tendo sido descrita reações adversas importantes e a radiação liberada é muito pequena, podendo ser utilizada, inclusive em gestantes e crianças. Após confirmação diagnóstica, serei tratado (a) imediatamente de acordo com o caso.

Durante o período da pesquisa serei acompanhado (a) pela equipe médica responsável pelo estudo, não sendo o meu tratamento prejudicado em momento algum. Também fui informado (a) que qualquer dúvida adicional sobre minha doença e/ou sobre meu tratamento será prontamente esclarecida pelo pesquisador Dr. Marcone Lima Sobreira e/ou seu orientador Dr. Winston Bonetti Yoshida.

Posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento em qualquer fase do estudo, sem penalização alguma e sem prejuízo ao meu tratamento.

Todas as informações conseguidas no estudo serão utilizadas somente por meu pesquisador e meu nome não aparecerá em nenhum momento quando os resultados dos estudos forem apresentados.

Botucatu, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou responsável

Pesquisador: MARCONE LIMA SOBREIRA

Pesquisador: Marcone Lima Sobreira CRM 90436

Rua João de Campos, 40 – Apto 201 – Vila Santana-Botucatu-SP CEP:18606-180

Fone (14) 9718-0806 (14) 3811-6305 e-mail: mlsobreira@gmail.com

Orientador: Winston Bonetti Yoshida CRM 18666

Rua Domingos Minicucci, 231- Vila Sônia – Botucatu-SP CEP:18607-030

Fone (14) 3811-6269

Anexo 2.

PROTOCOLO PARA ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E EMBOLIA PULMONAR EM TROMBOFLEBITE SUPERFICIAL DE MEMBROS INFERIORES.

NOME: _____

R.G.: _____ IDADE: _____ DATA: ____/____/____

1) MEMBRO COMPROMETIDO: MID () MIE ()

2) TEMPO DE HISTÓRIA: _____

3) SINAIS/SINTOMAS DE TROMBOFLEBITE SUPERFICIAL:

() CORDÃO ENDURECIDO E DOLOROSO

() HIPEREMIA EM TRAJETO VENOSO

() EDEMA DE MEMBRO COMPROMETIDO

() OUTROS: _____

Localização: () VSM () VSP () OUTRA VEIA: _____

Distância da croça: _____

Extensão: _____

4) SINAIS/SINTOMAS DE EMBOLIA PULMONAR: () SIM () NÃO

() DISPNEIA () DOR TORÁCICA () TOSSE () HEMOPTISE

() OUTROS: _____

5) SINAIS/SINTOMAS DE TVP: () SIM () NÃO

() DOR ESPONTÂNEA E/OU PALPAÇÃO EM MEMBRO COMPROMETIDO

() EDEMA DE MEMBRO COMPROMETIDO

() EMPASTAMENTO DE MUSCULATURA

() OUTROS: _____

6) ANTECEDENTES:

() TRAUMA () CIRURGIA PRÉVIA () VARIZES

() INFECÇÃO EM MEMBRO () TROMBOFILIA

() OUTROS: _____

- Antecedentes familiares de tromboflebite superficial: () SIM () NÃO

7) MÉTODO DIAGNÓSTICO:

() Mapeamento dúplex () Flebografia

- Distância da croça: _____

8) CONCOMITÂNCIA COM TVP: () SIM () NÃO

- Veias comprometidas: _____

9) CINTILOGRAFIA PULMONAR

() ALTA PROBABILIDADE

() MODERADA PROBABILIDADE

() BAIXA PROBABILIDADE

10) TRATAMENTO:

() ANTICOAGULAÇÃO

() CIRURGIA

() OUTROS

***Formulário Qualidade Metodológica de Estudos Coortes Sackett 2003 e
Badenoch 2005***

A amostra é representativa?

- O estudo define claramente o grupo de pacientes?
- Houve critérios de inclusão e exclusão descritos?
- Foi reunida uma amostra definida e representativa de pacientes em um ponto comum (geralmente no início) da evolução da doença?
- O estudo esclareceu outros fatores importantes como sexo, idade, peso, co-morbidades que podem afetar os desfechos mensurados?
- O cenário é representativo em relação à amostra estudada? Ou seja, pacientes recrutados de hospitais podem ter um risco maior do que aqueles que vivem em comunidades.

O seguimento dos pacientes foi suficientemente longo e completo para avaliar os desfechos clínicos de interesse?

- O seguimento teve perdas? Por qual razão? Resultou em viés? Se o seguimento foi menor que 80% a validade do estudo é seriamente comprometida.
- Os pesquisadores estavam cegos para os desfechos avaliados? Ou seja, os investigadores não sabiam das características clínicas dos pacientes e os fatores prognósticos.

Os resultados são importantes?

- Os desfechos foram definidos?
- Foi calculado o risco relativo?
- O quão preciso são as estimativas? Ou seja, os resultados foram acompanhados pelo intervalo de confiança de 95%?

Podemos aplicar nos nossos pacientes essa evidência válida e importante sobre o prognóstico?

- Os pacientes do estudo são semelhantes ao nosso?
- Essa evidência tem impacto clinicamente importante nas nossas conclusões sobre o que oferecer e dizer aos nossos pacientes?

Anexo 4.

MOOSE Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies*

Title Identify the study as a meta-analysis (or systematic review)

Abstract Use the journal's structured format

Introduction Present

- The clinical problem
- The hypothesis
- A statement of objectives that includes the study population, the condition of interest, the exposure or intervention, and the outcome(s) considered

Sources Describe

- Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)
- Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords
- Effort to include all available studies, including contact with authors
- Databases and registries searched
- Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)
- Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)
- List of citations located and those excluded, including justification
- Method of addressing articles published in languages other than English
- Method of handling abstracts and unpublished studies
- Description of any contact with authors

Study Selection Describe

- Types of study designs considered
- Relevance or appropriateness of studies gathered for assessing the hypothesis to be tested
- Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)
- Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)
- Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)
- Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results
- Assessment of heterogeneity
- Statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated

Results Present

- A graph summarizing individual study estimates and the overall estimate
- A table giving descriptive information for each included study
- Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)
- Indication of statistical uncertainty of findings

Discussion Discuss

- Strengths and weaknesses
- Potential biases in the review process (eg, publication bias)
- Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)
- Assessment of quality of included studies
- Consideration of alternative explanations for observed results
- Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)
- Guidelines for future research
- Disclosure of funding source

*Modified from Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational

studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group.

JAMA 2000;283:2008–12. Copyrighted © 2000, American Medical Association. All rights reserved.

Anexo 5.

Autorizo a reprodução deste trabalho

BOTUCATU, 24 DE AGOSTO DE 2007

MARCONE LIMA SOBREIRA