



U C

FMUC

FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes



Álvaro Pratas Balhau  
Pereira

Coimbra, Julho de 2013



*Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para o cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Patologia Experimental, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Carlos Manuel Costa Almeida (Universidade de Coimbra) e do Professor Doutor António Manuel Silvério Cabrita (Universidade de Coimbra)*



## **Agradecimentos**

Este trabalho é resultado do esforço conjunto de vários profissionais que, com a sua colaboração, contribuíram para a sua realização.

Aos meus orientadores Professor Doutor Carlos Manuel Costa Almeida e ao Professor Doutor António Manuel Silvério Cabrita, pois sem a sua ajuda, apoio, confiança e entusiasmo não teria sido possível realizar esta investigação.

Ao Professor Doutor Joaquim Adelino Coreia Ferreira Leite Moreira, Director do Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiorácica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), que tornou possível a utilização do Biotério do Centro de Investigação Médica da FMUP. Ao Professor Doutor José Manuel Amarante, Director do Serviço de Cirurgia Experimental da FMUP, que permitiu a continuidade da utilização do Biotério para alojar os animais do trabalho experimental.

À Dr.<sup>a</sup> Maria Luísa Lourenço Lopes Guardão, Responsável do Departamento do Biotério do Centro de Investigação Médica da FMUP, e a toda a sua equipa, pela disponibilidade, pelo apoio, pelos cuidados e tratamentos que fizeram aos animais que tiveram à sua guarda.

À Dr.<sup>a</sup> Ana Rute Bertão Duarte, colega de mestrado, pela amizade, pelo apoio e pela grande ajuda na realização das necrópsias. À Dr.<sup>a</sup> Juliana Campar Pego pela ajuda na realização das necrópsias.

Ao Dr. Gustavo Barandas pelo trabalho que teve na preparação das lâminas para o estudo histológico.

Ao Dr. Eduardo Costa pela preciosa ajuda na formatação deste trabalho e na preparação das lâminas para o estudo histológico.

Ao Mestre Eng. José Ricardo Cabeças pela ajuda na formatação deste trabalho e análise matemática.



*A toda a minha família ...*





## Índice

<i>Lista de Figuras</i>	<i>IX</i>
<i>Lista de Tabelas</i>	<i>XI</i>
<i>Abstract</i>	<i>XIII</i>
<i>Resumo</i>	<i>XV</i>
<i>Introdução</i>	<i>1</i>
<i>Material e Métodos</i>	<i>31</i>
<i>Resultados</i>	<i>35</i>
<i>Discussão</i>	<i>45</i>
<i>Conclusões</i>	<i>51</i>
<i>Bibliografia</i>	<i>53</i>



## ***Lista de Figuras***

- Fig.1. Veias profundas do membro inferior
- Fig.2 Veias superficiais do membro inferior
- Fig.3. Sistemas venosos dos membros inferiores
- Fig.4. Válvula bicúspide.
- Fig.5. Variação da configuração da parede da veia em função do volume / pressão.
- Fig.6. Coelho gigante Belier-francês.
- Fig.7. Vasos da orelha.
- Fig.8. Esquema das veias da cabeça do coelho.
- Fig.9. Esquema da orelha do coelho com referência do local da laqueação venosa.
- Fig.10. Manómetros de coluna de água.
- Fig.11. Medição da espessura da orelha.
- Fig.12. Medição da espessura da veia intermediária.
- Fig.13. Aparelho para fazer biópsias nas orelhas.
- Fig.14 Número de coelhos ao longo do ensaio.
- Fig. 15 (A) Medição da espessura da orelha.
- Fig. 15 (B) Veia intermediária da orelha direita (controlo).
- Fig. 16 Veia intermediária da orelha esquerda (teste).
- Fig. 17 (A) Variação da espessura das orelhas.
- Fig. 17 (B) Intervalo de confiança a 95% dos valores das espessuras das orelhas.
- Fig. 18 Intervalo de confiança a 95% dos valores das espessuras da veia auricular intermediária.
- Fig. 19 Valores das diferenças da espessura da veia auricular intermediária da orelha esquerda.
- Fig. 20 Variação da espessura da veia auricular intermediária, ao longo dos 5 meses ( $t_0$  a  $t_5$ ).
- Fig. 21 Valores da razão da espessura da veia auricular intermediária da orelha esquerda.
- Fig. 22 Veia média da orelha direita mostrando uma válvula - 4º Mês.
- Fig. 23 Veia anterior da orelha operada - 1º Mês.
- Fig. 24 Veia média da orelha operada - 1º Mês.
- Fig. 25 Veia posterior da orelha operada - 1º Mês.
- Fig. 26 Veia inferior da orelha operada - 1º Mês.
- Fig. 27 Veia anterior da orelha operada - 3º Mês.

- Fig. **28** Veia posterior da orelha operada - 3º Mês.
- Fig. **29** Veia inferior da orelha operada - 3º Mês.
- Fig. **30** Veia média da orelha operada - 5º Mês.
- Fig. **31** Veia posterior da orelha operada - 5º Mês.
- Fig. **32** Veia inferior da orelha operada - 5º Mês.
- Fig. **33** Veia anterior da orelha operada - 6º Mês.
- Fig. **34** Veia posterior da orelha operada - 6º Mês.
- Fig. **35** Variação do valor médio do lúmen das veias das orelhas ao longo do tempo.
- Fig. **36** Variação do valor médio do lúmen das veias da orelha direita ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.
- Fig. **37** Variação do valor médio do lúmen das veias da orelha esquerda ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.
- Fig. **38** Variação do valor médio da parede das veias das orelhas ao longo do tempo.
- Fig. **39** Variação do valor médio da parede das veias da orelha direita ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.
- Fig. **40** Variação do valor médio da parede das veias da orelha esquerda ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.
- Fig. **41** Variação do valor médio do *ratio* das veias das orelhas ao longo do tempo.
- Fig. **42** Variação do valor médio do *ratio* das veias da orelha direita ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.
- Fig. **43** Variação do valor médio do *ratio* das veias da orelha esquerda ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.
- Fig. **44** Variação da área dos lúmens das veias orelha direita durante o ensaio.
- Fig. **45** Variação da área dos lúmens das veias orelha esquerda durante o ensaio.
- Fig. **46** Variação da área das paredes das veias orelha direita durante o ensaio.
- Fig. **47** Variação da área das paredes das veias da orelha esquerda durante o ensaio.
- Fig. **48** Variação da área dos *ratio* das veias da orelha direita durante o ensaio.
- Fig. **49** Variação da área dos *ratio* das veias da orelha esquerda durante o ensaio.

## ***Lista de Tabelas***

Tabela. I Valores das espessuras das veias das diferentes orelhas, avaliadas *in vivo*.

Tabela. II Valores das diferenças e razão da espessura da veia da orelha esquerda nos intervalos de tempo, avaliadas *in vivo*, antes e depois da cirurgia.

Tabela. III Valores das diferenças e razão da espessura da veia da orelha esquerda nos intervalos de tempo, avaliadas *in vivo*, antes e depois da cirurgia.

Tabela IV . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de um mês de cirurgia.

Tabela V . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de três meses de cirurgia.

Tabela VI . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de quatro meses de cirurgia.

Tabela VII . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de cinco meses de cirurgia.

Tabela VIII . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de seis meses de cirurgia.



## **Abstract**

Despite the knowledge achieved, the cause of varicose veins of the lower limbs is still unknown. Many causes have been identified, but the most evident is venous hypertension. It is a common disease and exclusive to the human species. This raises many difficulties in the study and research of the disease. With an animal model it would be easier to understand the aetiology of the disease, its evolution and to study new treatments.

This project aims to cause varicose veins in an animal, producing venous hypertension in a vein in an orthostatic position, and then to make a comparative study between varicose lesions observed in humans and the ones observed in these animals.

We used 18 Belier-French male rabbits, three months old. In their left ear was surgically produced venous hypertension, by middle ear vein occlusion, and control was carried out with the right ear, not intervened.

The results clearly showed significant morphological venous alterations, caused by the surgery performed. These changes were not constant over time and had considerable variation, from one animal to another.

The proposed model is able to induce morphological and functional changes in the veins of the tested animal ear, approaching those described in the varicose veins in human species.





## Resumo

Apesar dos conhecimentos alcançados, a causa das varizes dos membros inferiores ainda é desconhecida. Muitas causas têm sido apontadas, a mais evidenciada é a hipertensão venosa. É uma doença comum e exclusiva da espécie humana. Este facto levanta muitas dificuldades no estudo e investigação da doença. Com um modelo animal será mais fácil compreender a etiologia da doença, a sua evolução e estudar novos tratamentos.

Este projecto tem como objectivo provocar varizes num animal, produzindo hipertensão venosa numa veia em ortostatismo, fazendo depois um estudo comparativo entre as lesões descritas no homem e as provocadas neste modelo.

Foram usados 18 coelhos da raça Belier-francês, machos, com três meses de idade. Na orelha esquerda foi produzida cirurgicamente hipertensão venosa com a oclusão da veia auricular intermediária e o controlo foi efectuado com a orelha direita, não intervencionada.

Os resultados obtidos mostram claramente uma alteração morfológica significativa das veias, causada pela cirurgia efectuada. Estas alterações não são constantes ao longo do tempo e têm uma variação considerável, de animal para animal.

O modelo proposto é capaz de induzir alterações morfológicas e funcionais nas veias da orelha do animal em teste, que se aproximam das descritas nas varizes da espécie humana.



## Introdução

As varizes dos membros inferiores são veias superficiais, tortuosas e dilatadas permanentemente. Esta doença parece ser tão antiga como o homem, mas a Medicina como Ciência é ainda muito jovem e por isso o seu conhecimento tem ainda muito que evoluir. Muitas obras de autores consagrados foram ultrapassadas pelos avanços científicos, mas é a todos aqueles que nos antecederam que devemos o saber e o estado actual dos conhecimentos médicos.

Como disse Auguste Comte, filósofo francês, “*não se pode compreender uma ciência sem conhecer a sua história*”.

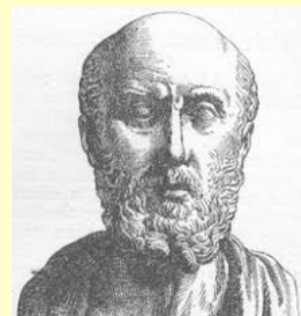
O Papiro de Ebers é um dos mais antigos tratados médicos, foi escrito no Egito, por volta de 1500 A.C., está datado do 8º ano do reinado de Amenhotep I, da XVIII dinastia. Foi descoberto nos restos de uma múmia na tumba de Assif em Luxor, Thebes, por Edwin Smith, em 1862, e depois comprado por Georges Moritz Ebers, egiptólogo alemão, no Inverno de 1872, que lhe deu o nome e o traduziu. Está conservado na Biblioteca da Universidade de Leipzig <sup>1</sup>. Faz menção às veias varicosas e refere que não devem ser submetidas a incisão porque a hemorragia fatal pode ocorrer<sup>1</sup>. Refere ainda: “*vestir a perna até que cure completamente*”, razão pela qual os historiadores dizem que os Egípcios foram provavelmente os primeiros a utilizar ligaduras compressivas para tratar as varizes <sup>2</sup>. Hipócrates, 460-370 a.C., nas varicosidades superficiais fazia múltiplas punções venosas em vez de incisões, porque estas levariam a grandes ulcerações<sup>1</sup>. Herófilo, 335 a 280 a.C., foi conhecido como o primeiro anatomista da história. Junto com Erasítrato de Ceos fundou a Escola de Medicina de Alexandria<sup>2</sup>. Erasítrato de Ceos, 304 a 250 a.C., foi o primeiro a descrever as válvulas venosas, por dissecação de cadáveres humanos<sup>2</sup>. *Aulus Cornelius Celsus*, 25 a.C. a 50 d.C., enciclopedista romano, na sua obra “De Medicina” dá indicações sobre hemostase, que fazia por compressão, por tamponamento ou laqueação. No tratamento das varizes, fala do cauterio ou



Papiro de Ebers



Amenhotep I



Hipocrates

1. Baltazar de Matos Caeiro. Estradas do corpo, História da Angiologia e da Cirurgia Vascular. Tupam Editores, Lisboa, 1989.

2. Toledano, Ariel. Histoire de la Phlebologie, Vernazobres-Greco, 2011



Claudio Galeno



Albucassis ou Abu-Al-Qasim



André Vesalius

### *Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes*

extirpação das varizes<sup>1</sup>. Cláudio Galeno, 129 a 200, fez a descrição precisa das artérias e das veias a partir da dissecação de porcos e macacos<sup>1,2</sup>. Oribasius de Pergamo, 325 a 393, escreveu um documento muito completo sobre a cirurgias de varizes<sup>2</sup>. Aetius de Amida, 502 a 575, fez a primeira laqueação de uma veia varicosa<sup>1</sup>. Paulo de Égina, 625 a 690, conhecido por ter escrito uma enciclopédia médica em sete livros, refere a flebectomia, a cauterização e a laqueação de vasos, referindo a laqueação de Aetius de Amida<sup>1</sup>: laqueação da veia safena interna no terço superior da coxa<sup>2</sup>. Albucassis ou Abu-Al-Qasim, 936-1013, utilizou uma técnica original de excisão de varizes, laqueação e fleboextracção ou dissecação das varizes.<sup>2,3</sup>. Roger de Palermo, em 1100, usou pela primeira vez laqueações para controlar hemorragias<sup>1</sup>. Henri de Mondeville, entre 1306 e 1320, defende as vantagens do uso de ligaduras nos membros inferiores com varizes<sup>1</sup>. Guy de Chauliac, em 1350, no seu tratado de cirurgia, propõe uma classificação das úlceras cutâneas em: limpas e purulentas, virulentas e corrosivas, sórdidas e podres, profundas e cavernosas<sup>2</sup>. Utilizou emplastros de diaquilão (emplastro aglutinativo, adstringente e anti-séptico feito de chumbo, vaselina, cera, azeite, terebentina. *Dicionário de termos Médicos*, Manuel Freitas e Costa, Porto Editora, 2005) sobre as úlceras de perna e nas varicosidades com lâminas de chumbo<sup>1</sup>. Leonardo da Vinci, 1452-1519, nos seus desenhos mostra as válvulas das veias e descreve o arco venoso posterior da perna que leva o seu nome<sup>1</sup>. Ambroise Paré, em 1579, defendia o uso das laqueações para controlo das hemorragias e utilizava ligaduras de compressão do pé até ao joelho, com uma almofada no local das varizes<sup>2</sup>. André Vesalius na sua obra "*De Humani Corporis Fabrica, libri septem*" 1543, é um atlas do corpo humano, dividida em sete partes – o Livro 2 é sobre o sistema circulatório<sup>1,2</sup>. Girolamo Fabrizi d'Acquapendente, em 1574, descreveu com exactidão as válvulas das veias na sua obra "*De Venarum Ostioliis*"<sup>2</sup>. Tratava as veias varicosas aplicando uma ligadura apertada no membro acima e

1. Baltazar de Matos Caeiro. Estradas do corpo, História da Angiologia e da Cirurgia Vascular. Tupam Editores, Lisboa, 1989.

2. Toledano, Ariel. Histoire de la Phlebologie, Vernazobres-Greco, 2011.

3. Fegan G. Varicose veins: compression sclerotherapy. London: Heinemann Medical; 1967.

### Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes

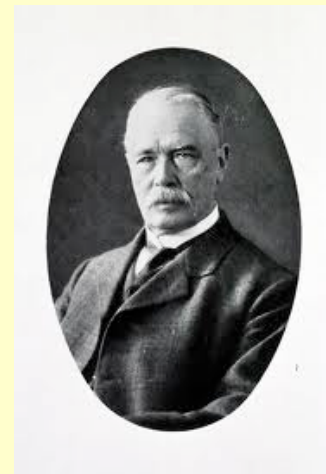
abaixo da variz, com uma lanceta fazia uma incisão longitudinal na veia e deixava sair todo o sangue. Depois colocava na incisão uma prancheta com um bálsamo e aplicava uma ligadura para comprimir a veia<sup>1</sup>. William Harvey na sua obra “ *Exercitatio Anatomia de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*”, de 1628, descreveu pela primeira vez com pormenor a circulação sanguínea e as propriedades do sangue ao ser bombeado para o corpo pelo coração. Houve grande discussão mas as suas ideias acabaram por ser aceites ainda durante a sua vida<sup>1,2</sup>. Marcelo Malphigi, em 1686, descreve pela primeira vez uma embolia pulmonar no seu livro “*De Polypo Cordis Dissertatio*”<sup>1</sup>. William Hunter foi o primeiro a identificar uma fístula arterio-venosa num doente<sup>1</sup>. Jonh Hunter, irmão de William Hunter, foi o primeiro a descrever as flebites<sup>1</sup>. Richard Wiseman, em 1768, usa pela primeira vez polainas de couro para contenção de varizes dos membros inferiores e descreve pela primeira vez uma trombose venosa pós-parto<sup>1</sup>. Demonstra que a incompetência valvular resulta da dilatação da veia, e considera que a úlcera é resultado directo de um defeito da circulação, chamando-lhe úlcera varicosa<sup>4</sup>. Benjamim Collins Brodie, em 1814, observa o refluxo venoso em veias safenas varicosas e valoriza a importância da válvula do *ostium* da safena interna<sup>1</sup>. John Homan, em 1818, propõe a laqueação da crossa da safena interna<sup>1</sup>. Friedrich Trendeleburg, em 1844, laqueou com sucesso a veia safena interna na coxa para o tratamento de varizes<sup>1</sup>. Rudolf Virchow, em 1846, descreve a relação entre trombose venosa dos membros inferiores e embolia pulmonar<sup>2</sup>. William Brown, em 1848, regista a patente de fabricação de meias de contenção elástica com borracha. Hildanus Fabricius, em 1853, descreve a gangrena de origem venosa<sup>1</sup>. Schede, em 1882, faz com sucesso sutura lateral numa veia<sup>1</sup>. Madelung, em 1884, faz a excisão da safena interna utilizando uma grande incisão por toda a face interna da coxa e perna<sup>1</sup>. Schede e Trendeleburg, em 1890, fazem excisão de varizes<sup>1</sup>. Keller, em 1905, descreve a fleboextração da safena interna por invaginação<sup>2</sup>. Mayo em 1906,



William Harvey



Rudolf Virchow



Trendeleburg

1. Baltazar de Matos Caeiro. Estradas do corpo, História da Angiologia e da Cirurgia Vascular. Tupam Editores, Lisboa, 1989.

2. Toledano, Ariel. Histoire de la Phlebologie, Vernazobres-Greco, 2011.

4. de Medeiros. Cirurgia de varizes: história e evolução. *J Vasc Bras* 2006;5(4):295-302.



*Alexis Carrel*



*João Cid dos Santos*

### *Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes*

apresenta a fleboextracção da safena interna com a ajuda de um fleboextractor externo<sup>2</sup>. José Goyanes, em 1906, utiliza enxerto venoso no homem para restabelecimento da circulação arterial<sup>1</sup>. Wayne Babcock, em 1907, realiza a fleboextracção da safena interna, depois da crosssectomia junto á veia femoral, com a ajuda de um fio extractor que tem uma bola na ponta que faz o arrastamento do tronco safeniano<sup>1</sup>. Alexis Carrel recebeu o Prémio Nobel de Fisiologia e Medicina de 1912, pelo reconhecimento dos seus trabalhos sobre suturas vasculares e transplantes de vasos e órgãos. Executa suturas término-terminais e o enxerto venoso<sup>1,5</sup>. Jay Mclean, em 1916, descobre a heparina, os ensaios clínicos começam vinte anos depois, o seu mecanismo de acção é descrito em 1970 e o seu fraccionamento para heparina de baixo peso molecular é conseguido em 1980<sup>1,2</sup>. Pelos anos 20, aparecem medicamentos que aliviam os sintomas provocados pelas varizes. Utilizam-se produtos retirados das plantas como a Hamamélia, videira vermelha e a castanha da índia<sup>2</sup>. Jean Sicard, em 1922, injecta um produto esclerosante nas veias com salicilato de sódio a 20% para esclerosar varizes<sup>1</sup>. Barberich e Hirsch realizam, em 1923, as primeiras flebografias utilizando como contraste o cloreto de estrôncio solúvel em água<sup>1</sup>. Em 1937, Edwards F.A. e J.E. descrevem a destruição das válvulas venosas na sequência de uma trombose venosa. Raymond Gregoire, em 1938, descreve a “*Flegmasia caerulea dolens*”, que é uma trombose venosa profunda extensa, com cianose periférica, que evolui com isquémia e posterior gangrena<sup>1,2</sup>. Mac Auslan, em 1939, propõe uma espuma esclerosante com moruato de sódio para a esclerose de varizes<sup>2</sup>. E.J.Orbach, em 1944, introduz a técnica de “air block” na escleroterapia para aumentar a sua eficácia<sup>2</sup>. João Cid dos Santos, em 1947, apresenta pela primeira vez flebografias onde se vê todo o sistema venoso profundo dos membros inferiores<sup>1</sup>. Josephus Luke, em 1949, descreve a flebografia retrógrada percutânea<sup>1</sup>. Karl Sigg, fundador da Escola Suíça de escleroterapia, em 1950, associa a compressão após a injeccção do esclerosante<sup>2</sup>. Dodd e

1. Baltazar de Matos Caeiro. Estradas do corpo, História da Angiologia e da Cirurgia Vasculuar. Tupam Editores, Lisboa, 1989.

2. Toledano, Ariel. Histoire de la Phlebologie, Vernazobres-Greco, 2011.

5. Carrel A. La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902;93:859-64.

Cockett, em 1956, valorizam as veias perfurantes insuficientes como causadoras das lesões tróficas da insuficiência venosa crónica dos membros inferiores<sup>1</sup>. Robert Muller, em 1966, apresenta a flebectomia ambulatória, em que retira as varizes com a ajuda de um *crochet* sob anestesia local <sup>6</sup>. Pivert e Milleret, em 1978, propõem a crioesclerose de varizes<sup>2</sup>. Michel Schadeck e Frédéric Vin, em 1986, apresentam a esclerose de varizes sob controlo ecográfico<sup>2</sup>. Claude Franceschi, em 1988, propõe uma nova cura cirúrgica de varizes, a CHIVA (*Chirurgie Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire*) <sup>2</sup>. Em 1995, o *laser* é proposto para o tratamento de varizes com diâmetro inferior a 0,3 mm <sup>2</sup>. Carlos Bonné, em 1997, propõe a esclerose das varizes por *laser* com ajuda de uma fibra óptica. Juan Cabrera e Monfreux A., em 1997, iniciam a esclerose com espuma sob controlo ecográfico<sup>7,8</sup>. Tessari, em 2000, descreve uma técnica de produção de espuma para esclerose de varizes com ar atmosférico, e a ajuda de uma torneira de três vias e duas seringas<sup>9</sup>. Christian Lebard e François Zucarelli, em 2001, propõe o método Closure para o tratamento de varizes utilizando a radiofrequência e um cateter endovenoso<sup>10</sup>. Paul Pittaluga, em 2005, propõe uma técnica cirúrgica ASVAL (*Ablation Sélective des Varices sous Anesthésie Local*) em que retira as varizes acessórias das safenas e preserva sempre o seu tronco<sup>11</sup>. René Milleret, em 2008, propõe a cura de varizes por vapor a alta temperatura com ajuda de cateter de 0,8mm de diâmetro<sup>2</sup>.

O nosso conhecimento sobre a doença venosa tem tido uma evolução lenta.

1. Baltazar de Matos Caeiro. Estradas do corpo, História da Angiologia e da Cirurgia Vasculuar. Tupam Editores, Lisboa, 1989.

2. Toledano, Ariel. Histoire de la Phlebologie, Vernazobres-Greco, 2011.

6. Muller R. Mise au point sur la phlébectomie ambulatoire selon Muller. *Phlébologie* 1996, 49:335-344.

7. Cabrera Garrido J.R., Cabrera Garcia-Olmedo J.R., Garcia-Olmedo M.A.- Elargissement des limites de la sclérothérapie: nouveaux produits sclerosants. *Phlébologie* 1997; 50(2): 181-8.

8. Monfreux A. Traitement sclérosant des troncs saphéniens et leurs collaterals de gros calibre par la méthode de MUS. *Phlébologie* 1997; 50(3): 351-3.

9. Tessari L., Nouvelle technique d'obtention de la scléro-mousse. *Phlébologie* 2000; 53:129.

10. Lebard C, Zucarelli F. Destruction de la grande veine saphène par le système closure. *Phlébologie* 2001; 54;3: 285-291.

11. Pittaluga P, Rea B, Barbe R, Guex JJ, Methode ASVAL: Principes et resultants preliminaries. *Phlébologie*. 2005; 58: 175-181.

As varizes são uma doença comum mas a causa da doença é desconhecida. Há estudos histológicos que confirmam alterações da parede das veias varicosas<sup>12</sup>.

Não se conhece a sequência correcta dos acontecimentos mas imagina-se que o aumento da tensão venosa, do estiramento e da fricção da parede da veia induzam alterações a nível celular. Assim, a parede da veia distende, perde elasticidade, enfraquece e dilata-se, o que leva a incompetência valvular, refluxo, estase venosa e consequente hipertensão venosa<sup>13</sup>.

Como tudo começa não se sabe mas há várias teorias.

A teoria descendente, apoiada por Trendelenburg em 1891, propôs que as varizes eram devidas a anomalias da válvula proximal terminal na junção safeno-femoral ou junção safeno-poplitea. As válvulas suportam a pressão sanguínea porque ela é subdividida e assim protegem a parede da veia. Com a falência da válvula há refluxo, estase venosa e hipertensão na válvula inferior e assim sucessivamente, acabando por lesar a parede venosa, surgir a dilatação e depois as varizes.

Esta teoria é apoiada por estudos em cadáveres com varizes, que mostram válvulas reduzidas ou ausentes em comparação com membros sem varizes. Também há mais varizes distalmente quando há insuficiência valvular<sup>14</sup>. Há também casos de insuficiência valvular sem sintomas, o que sugeriu que a causa inicial fosse a incompetência valvular<sup>15</sup>. Há estudos histológicos que mostram alterações morfológicas nas válvulas das veias varicosas, que não aparecem nas veias normais<sup>16-18</sup>.

A teoria ascendente é mais recente e propõe que o refluxo se pode iniciar em diferentes locais do sistema venoso superficial dos membros inferiores, e depois subir até à junção safeno-femoral. A apoiar esta teoria há estudos clínicos que mostram refluxo em diferentes segmentos de veia<sup>19</sup>, doentes com refluxo troncular da veia grande safena com junção safeno-femoral competente<sup>20</sup> e doentes com varizes mas sem refluxo detectável, sugerindo haver patologia inicial na parede da veia. Há estudos histológicos e

12. Elsharawy MA, Naim MM, Abdelmaguid EM, Al-Mulhim AA. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(2):219-24.

13. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg* 2009;96(11):1231-42.

14. Cotton LT. Varicose veins. Gross anatomy and development. *Br J Surg* 1961;48:589-98.

15. Kistner RL. Primary venous valve incompetence of the leg. *Am J Surg* 1980;140(2):218-24.

16. Blanchemaison P. [Significance of venous endoscopy in the exploration and the treatment of venous insufficiency of the legs]. *J Mal Vasc* 1992;17 Suppl B:109-12.

17. Corcos L, De Anna D, Dini M, Macchi C, Ferrari PA, Dini S. Proximal long saphenous vein valves in primary venous insufficiency. *J Mal Vasc* 2000;25(1):27-36.

18. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg* 1998;27(1):158-66.

19. Labropoulos N, Giannoukas AD, Delis K, Mansour MA, Kang SS, Nicolaidis AN, et al. Where does venous reflux start? *J Vasc Surg* 1997;26(5):736-42.

20. Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Saphenous vein reflux without incompetence at the saphenofemoral junction. *Br J Surg* 1994;81(10):1452-4.



bioquímicos que confirmam alterações da parede da veia, que por sua vez podem desencadear a insuficiência valvular. Sabe-se que, pela evolução natural das varizes, doentes com varizes e refluxo venoso na sua maioria vão desenvolver mais varizes<sup>21</sup>.

Num estudo retrospectivo, realizado no Hospital Charing Cross em Londres durante quase nove anos, foram observados 4020 doentes e os exames ecoDoppler realizados por um cientista vascular credenciado. O objectivo era dar apoio às teorias ascendente e descendente e objectivar a influência da falência da válvula terminal proximal no refluxo das safenas. Concluíram que nem a teoria descendente nem ascendente justificavam todos os tipos de refluxo observados, e, por isso, foi sugerido um processo multi-factorial para a causa das varizes<sup>22</sup>.

A teoria das comunicações arteriolo-venulares de Piulachs<sup>23</sup> tenta explicar a causa das varizes essenciais. Foi posteriormente reavaliada por outros autores<sup>24,25</sup> e também no síndrome de hiperostomia que Mayall<sup>26</sup> descreveu em certos casos de insuficiência venosa crónica e de linfedema.

21. Bernardini E, De Rango P, Piccioli R, Bisacci C, Pagliuca V, Genovese G, et al. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and hemodynamic data from a 9-year experience. *Ann Vasc Surg* 2010;24(6):709-20.

22. Qureshi MI, MacDonald A, Wing L, Lim CS, Ellis M, Franklin IJ, et al. Neither Ascending nor Descending Theory Can Fully Explain the Pattern of Venous Reflux in Patients with Primary Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 2010;51(3):791-792.

23. Piulachs P, Vidal-Barraquer F. Pathogenic study of varicose veins. *Angiology* 1953; 4: 59-63

24. Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, Sametis MT, Taccon A, Incadella J, Nicolaidis AN. Mesure du flux Doppler laser *in vivo* et réactivité de la paroi veineuse normale et anormale. *J Mal Vesc* 1996; 21(suppl.C): 253-8.

25. Haimovic H. Arteriovenous shunting in varicose veins. *J Vasc Surg* 1985; 2:684-9.

26. Mayall RC. Síndrome de hiperostomia. Contribuição ao seu estudo clínico e radiológico. Memória apresentada à Academia Nacional de Medicina, Rio de Janeiro, 1957.

Vários estudos epidemiológicos sobre varizes dos membros inferiores têm revelado ser alta a sua incidência e prevalência. O primeiro grande estudo nacional foi realizado nos Estados Unidos entre 1935-1936, com um questionário porta-a-porta, numa amostra de 2,8 milhões de indivíduos, extrapolados os resultados para toda a população americana. Estimou-se uma prevalência de varizes dos membros inferiores em cerca de 17 milhões de indivíduos da população americana<sup>27</sup>.

Em Portugal, António Braga e Barradas do Amaral publicaram um Estudo Multicêntrico Nacional de Prevalência da Doença Venosa Periférica em 1986, incidindo sobre 14.226 indivíduos. Encontraram 11,8% de casos de varizes com alterações cutâneas e uma prevalência de varizes de todos os tipos da ordem dos 46%, das quais 17% eram varizes tronculares<sup>28</sup>.

Em 1992, o *Office of Health Economics of World Health Organization* publicou um relatório sobre doença venosa crónica dos membros inferiores<sup>29</sup>. Nesse estudo concluiu serem as varizes situação muito frequentes afectando nas suas várias formas cerca de 50% da população dos países desenvolvidos. Destes 50%, só 20% desenvolverão varizes graves justificando tratamento, pois os outros 30% não terão grande significado médico. A doença venosa crónica surgirá em 6%, complicando-se com história de úlceras venosas em 2%, e úlceras venosas activas em 0,5%.

27. US Department of Health and Welfare. National Health Survey 1935-1936. Preliminary Report. The Magnitude of the Chronic Disease Problem in the United States. Washington DC, 1938.

28. Braga A e Barradas do Amaral C. Doença Venosa Periférica. Estudo Multicêntrico Nacional de Prevalência. Colaboração da OM portuguesa, 1986.

29. Laing W. Chronic Venous Disease of the Leg. London: Office of Health Economics, 1992.

30. Testut L, Latarjet A. Traité D'Anatomie Humaine , Neuvième édition, Tome Deuxième, Paris: G.Doin & CIE, 1948.

## Anatomia do sistema venoso do membro inferior

De uma forma simples descrevemos as veias do membro Inferior. Há dois sistemas venosos: um profundo e outro superficial. Estão separados por uma fáscia<sup>30</sup>.

O sistema venoso profundo, é formado pelas veias que estão situadas em profundidade por baixo da fáscia, ao nível dos músculos e que acompanham as artérias do mesmo nome.

Abaixo do joelho existem duas veias profundas por cada artéria. Assim teremos duas veias tibiais anteriores, duas veias tibiais posteriores e duas veias peroniais, estas convergindo na veia poplíteia. Está localizada no oco poplíteo, ou seja, na face posterior da articulação do joelho. Acima do joelho normalmente existe uma artéria para cada veia. A veia femoral superficial e a veia femoral profunda convergem na veia femoral comum, esta continua-se pela veia ilíaca externa e pela veia ilíaca primitiva que drena para a veia cava inferior<sup>30</sup> (Fig. 1).

O sistema venoso superficial é formado pelas veias localizadas acima da fáscia da perna e da coxa, no tecido celular subcutâneo. Há duas veias principais: a veia safena interna ou *magna* ou veia grande safena e a veia safena externa ou *parva* ou veia pequena safena<sup>32</sup> (Fig 2). Estas safenas estão situadas num compartimento formado por dois folhetos da fáscia<sup>33</sup>. Há entre elas muitas comunicações formando uma complexa rede venosa<sup>30</sup>.

As veias comunicantes e perforantes têm particular importância no diagnóstico e tratamento da insuficiência das veias safenas. As veias comunicantes são as que unem veias do mesmo sistema entre si, sem atravessar a fáscia. As veias perforantes são veias que atravessam a fáscia da perna ou da coxa e unem veias do sistema venoso superficial com o sistema venoso profundo<sup>34-36</sup>. (Fig.3).

As válvulas das veias dão sentido ao fluxo do sangue venoso e subdividem a pressão sanguínea nas veias dos membros inferiores. As veias têm válvulas mas o seu número é muito variável. Pode haver veias sem válvulas. As válvulas são em maior

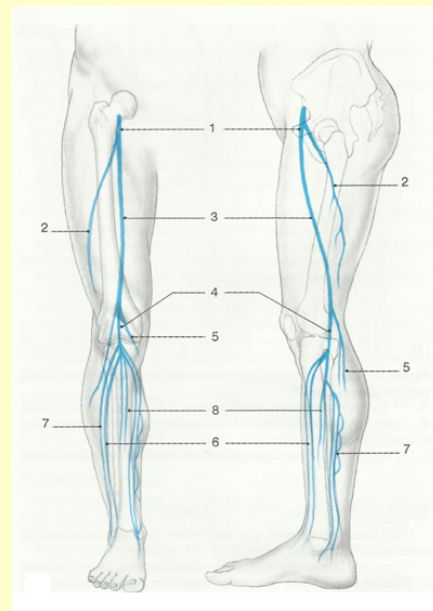


Fig.1. Veias profundas do membro inferior. 1. Veia femoral comum; 2. Veia femoral profunda; 3. Veia femoral superficial; 4. Veia poplíteia; 5. Veias gemelares; 6. Veias tibiais anteriores; 7. Veias tibiais posteriores; 8. Veias peroniais<sup>31</sup>.

30. Testut L, Latarjet A. *Traité D'Anatomie Humaine*, Neuvième édition, Tome Deuxième, Paris: G.Doin & CIE, 1948.

31. Perrin M. *Affections veineuse chroniques des membres inferieurs. Généralités. Rappel anatomique et physiologique*. EMC (Elsevier SAS, Paris) Techniques chirurgicales – Chirurgie vasculaire, 42-160, 2006.

32. Alberto Caggiati, MD, John J. Bergan, MD, FACS, FRCS (Hon), Peter Gloviczki, MD, Gorges Jantet, MD, Colin P. Wendell-Smith, MD, and Hugo Partsch, MD, an International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology. *Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement*. *J Vasc Surg* 2002;36: 416-22.

33. Coleridge-Smith P, Labropoulos N., Partsch H, Myers K., Nicolaidis A., Cavezzi A. *Duplex Ultrasound Investigation of the Veins in Chronic Venous Disease of the Lower Limbs—UIP Consensus Document. Part I. Basic Principles*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31, 83–92 (2006)

34. Thomson H. *The surgical anatomy of the superficial and perforating veins of the lower limb*. *Ann R Coll Surg Engl*. 1979;61(3):198-205.

35. Delis KT, Knaggs AL, Khodabakhsh P. *Prevalence, anatomic patterns, valvular competence, and clinical significance of the Giacomini vein*. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1174-83.

36. Gillot Cl. *Surgical anatomy of perforating veins of the leg*. *Phlébologie*. 1987;40:563-74.

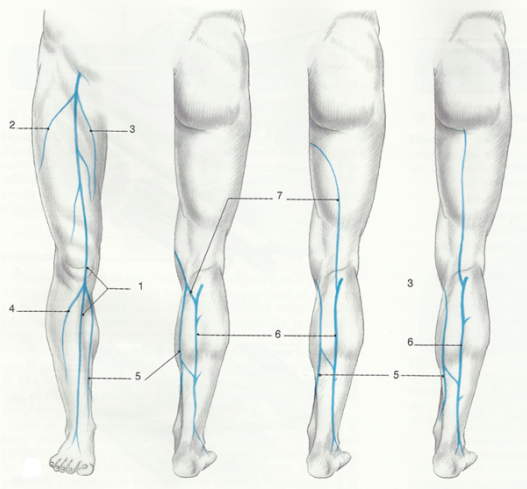


Fig. 2. Veias superficiais do membro inferior. 1. Veia grande safena; 2. Veia safena acessória anterior da coxa; 3. Veia safena acessória posterior da coxa; 4. Veia safena acessória anterior da perna; 5. Veia safena acessória posterior da perna (Veia de Leonardo); 6. Veia pequena safena; 7. Veia de Giacomini<sup>31</sup>.

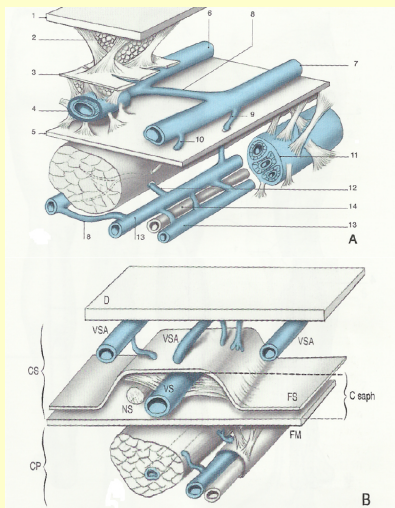


Fig.3. A. Sistemas venosos dos membros inferiores. 1. Pele; 2. Hipoderme; 3. Fâscia subcutânea; 4. Fâscia safeniana; 5. Fâscia muscular; 6. Veia superficial; 7. Veia superficial; 8. Veia comunicante; 9. Veia perfurante directa; 10. Veia perfurante indirecta; 11. Bainha vascular; 12. Veia muscular; 13. Veia axial profunda; 14. Artéria axial profunda<sup>31</sup>.

B. Compartimentos venosos superficiais e profundos. D : Derme; CS : Compartimento superficial; CP : Compartimento profundo; C saph : Compartimento safeniano; VSA : Veia safena acessória; VS : Veia safena; FS : Fâscia superficial; NS : Nervo safeno; FM : Fâscia muscular<sup>31</sup>.

30. Testut L, Latarjet A. *Traité D'Anatomie Humaine*, Neuvième édition, Tome Deuxième, Paris: G.Doin & CIE, 1948.

40. Van-Cleef JF. Modèle dynamique de la pompe musculaire du mollet dans l'insuffisance veineuse profonde. *Phlebologie* 1992; 45:259-63.

número em veias de pequeno calibre e nas veias mais superficiais<sup>30</sup>.

Num estudo realizado em cadáveres foram encontradas 1 a 4 válvulas na veia femoral superficial; 1 válvula na veia poplítea; 2 a 13 válvulas na veia grande safena e 1 a 12 válvulas na veia pequena safena<sup>37</sup>. Já Testut L. e Latarjet A., na sua obra “*Traité D'Anatomie Humaine*”, 9ª edição de 1948, referem que a veia pequena safena tem de 8 a 15 válvulas. A veia grande safena, segundo Houzé, 11 a 20 válvulas e, segundo Bleicher e Waber o homem adulto apresenta em média de 7 a 8 válvulas<sup>30</sup>.

As válvulas são pregas do endotélio das veias, normalmente formadas por duas valvas ou cúspides, com forma semilunar como um ninho de andorinha, translúcidas com parede flexível, fixada á parede da veia, com a face externa ou parietal, côncava, virada para cima e a face interna ou axial, convexa, virada para baixo; com bordo livre no interior da veia, com espessamento roliço. Este reforço do bordo e a presença de um mecanismo retráctil na sua base de inserção permitem uma boa junção valvular mesmo com a veia dilatada<sup>38</sup>. Externamente as válvulas apresentam na veia um estrangulamento que é o bordo de inserção da válvula e uma protuberância a montante que é a cavidade ou seio da válvula<sup>30, 39</sup> (Fig.4).

Há correspondência entre as faces das válvulas e as faces da veia que são paralelas ao eixo de achatamento das veias, eixo paralelo à superfície cutânea<sup>40</sup>. Foram encontradas válvulas em veias com 1mm de diâmetro.

Na espécie humana, as alterações da parede da veia varicosa não são uniformes nem generalizadas. No mesmo sistema venoso há veias sem doença, e outras com doença, apresentando zonas atroficas alternando com zonas hipertróficas, com ou sem insuficiência valvular. Por isso no modelo animal há necessidade de pesquisar a diferentes níveis da rede venosa da orelha se há ou não uniformidade das lesões.

## Bomba periférica e pressão venosa

As veias têm como principal função o retorno do sangue venoso ao coração, mas também fazem o armazenamento de 70% do sangue, actuam na regulação do débito cardíaco e na temperatura corporal.

Para o retorno venoso são necessárias: a acção do coração (a bomba central), diferenças de pressões, válvulas venosas competentes e “bombas periféricas” que actuem sobre a circulação venosa. Assim, é possível vencer a pressão hidrostática do sangue e da gravidade em ortostatismo<sup>41-45</sup>.

A forma da parede da veia varia de acordo com a pressão, volume e fluxo<sup>46</sup>. Quando a veia está vazia as paredes da veia estão colapsadas e a pressão é baixa. À medida que vai armazenando o sangue a veia fica com a forma elíptica e a pressão pouco aumenta: *compliance* elevada. Com o aumento de mais armazenamento de sangue a veia fica redonda mas com pequeno aumento da pressão (Fig.5.)

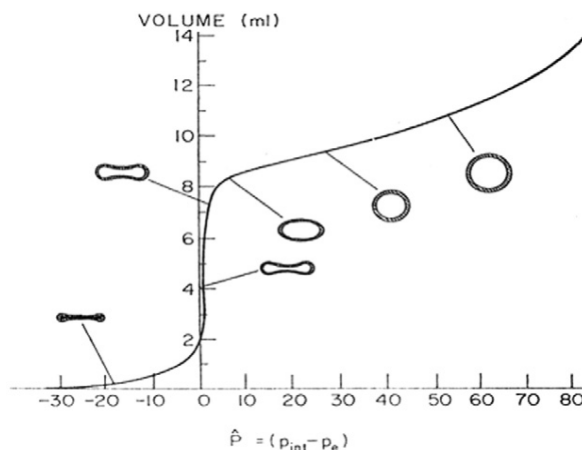


Fig.5. Variação da configuração da parede da veia em função do volume / pressão. É necessário um grande aumento de volume de sangue para a pressão começar a subir e a veia fica com forma elíptica e se o volume aumentar ainda mais a veia fica com forma circular<sup>46</sup>.

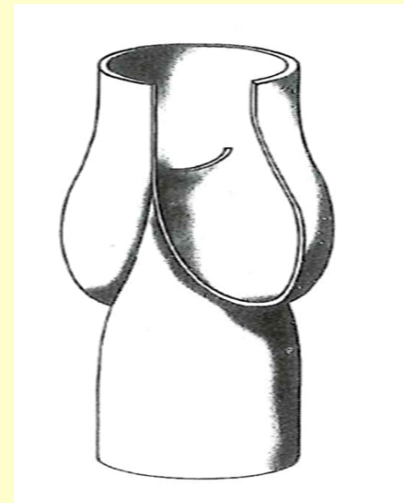
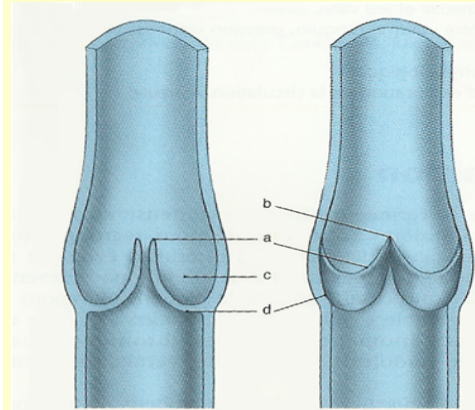


Fig.4. Válvula bicúspide. Em cima a. Bordo livre da válvula. b. Comissura valvular. c. Seio valvular. d. Inserção da válvula na parede da veia<sup>31</sup>. Em baixo imagem tridimensional de uma válvula normal fechada<sup>39</sup>.

41. Alimi YS, Barthelemy P, Juhan C. Venous pump of the calf: a study of venous and muscular pressures. *J Vasc Surg* 1994;20:728-35.

42. Araki CT, Back TL, Padberg FT, Thompson PN, Jamil Z, Lee BC, et al. The significance of calf muscle pump function in venous ulceration. *J Vasc Surg* 1994;20:872-7.

43. Ludbrook J. The musculo-venous pumps of the human lower limb. *Am Heart J* 1966;71:635-41.

44. Pollack AA, Wood EH. Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture. *J Appl Physiol* 1949;1:649-62.

45. White JV, Katz ML, Cisek P, Kreithen J. Venous outflow of the leg: anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus. *J Vasc Surg* 1996;24:819-24.

46. Katz AI, Chen Y, Moreno AH. Flow through a collapsible tube: experimental analysis and mathematical model. *Biophysical J* 1969;9: 1261-79.

Devido ao relaxamento e contracção das veias, o sistema venoso normal pode armazenar ou perder grandes quantidades do volume de sangue sem repercussão clínica significativa.

A regulação do tónus da parede venosa é um factor muito importante para acomodar grandes quantidades de sangue, e é mediado pelo sistema nervoso simpático que actua sobre as fibras musculares lisas da parede da veia. Assim, a vasodilatação e vasoconstricção das veias pode ajudar no controlo do débito cardíaco e na regulação da temperatura do corpo, independentemente da actividade física ou da postura.

O sistema circulatório é fechado e o retorno venoso deve igualar o débito cardíaco. A pressão arterial vai diminuindo do coração até ao capilar mas a pressão na extremidade venosa do capilar varia entre 12 a 18 mm Hg e cai progressivamente para 4 a 7 mm Hg ao chegar à aurícula.

O retorno venoso nos membros inferiores é conseguido pela ejeção de sangue provocado pelos músculos dos membros inferiores auxiliados por válvulas venosas competentes. As válvulas subdividem a pressão hidrostática do sangue e evitam o refluxo<sup>47</sup>.

As bombas musculares do membro inferior incluem todos os músculos do pé, barriga da perna e coxa. A mais importante, por ser a mais eficiente, é a constituída pelos músculos da barriga da perna, tem a maior capacidade em sangue e gera as maiores pressões (200mm Hg durante a contracção muscular)<sup>43,48</sup>.

Com a deambulação, com movimentos de dorsiflexão do pé ou com elevações do calcanhar, a pressão venosa a nível do tornozelo desce de 100 mmHg para 22 mmHg<sup>44,49</sup>.

43. Ludbrook J. The musculo-venous pumps of the human lower limb. *Am Heart J* 1966;71:635-41.

44. Pollack AA, Wood EH. Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture. *J Appl Physiol* 1949;1:649-62.

47. Goldman MP, Fronek A. Anatomy and pathophysiology of varicose veins. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:138-45.

48. Burnand KG. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb. In: Gloviczki P, Yao JST, editors. Handbook of venous disorders Guidelines of the American Venous Forum. 2nd ed. London: Arnold; 2001. p. 49-57.

49. Nicolaidis AN, Hussein MK, Szendro G, Christopoulos D, Vasdekis S, Clarke H. The relationship of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. *J Vasc Surg* 1993;17:414-9.

## Etiologia e factores das varizes

A causa das varizes é desconhecida mas sabe-se que as varizes são uma doença evolutiva e disseminada. Durante muito tempo atribuiu-se à incompetência valvular e ao refluxo a causa das varizes, mas agora há evidência de que as alterações da parede precedem a disfunção valvular.

Há uma série de factores que têm sido sugeridos como possível origem multifactorial das varizes: factores locais e factores de risco. A compreensão da fisiopatologia das varizes é importante para uma melhor orientação terapêutica.

Têm sido apontadas causas locais que podem contribuir para o desenvolvimento das varizes: incompetência valvular, patologia da parede da veia e influências hemodinâmicas.

Há vários factores que podem contribuir para a formação de varizes. A história familiar, a idade, o sexo e a gravidez são os mais importantes<sup>50,51</sup>.

Carpentier, em 2004, publicou um estudo realizado em França, no qual a história de varizes num parente de primeiro grau é o principal factor de risco nos homens e nas mulheres<sup>50</sup>. Doentes com varizes relataram 21,5 vezes mais uma história familiar de varizes<sup>52</sup>. Outro estudo, realizado no Japão, referiu que 42 por cento dos doentes com varizes tinham uma história familiar positiva *versus* apenas 14 por cento em pessoas sem varizes<sup>53</sup>.

Nenhum gene foi identificado como sendo específico para o aparecimento das varizes. Há várias doenças genéticas e congénitas que estão associadas ao aparecimento de varizes. Doentes com Síndrome de Klippel-Trenaunay (SKT) têm varizes, com hipertrofia do membro e hemangiomas dermo-capilares<sup>54-55</sup>. Doentes com SKT desenvolvem varizes em 72% dos casos.

A prevalência de varizes aumenta com a idade<sup>57-59</sup>. O Estudo de Framingham mostrou uma prevalência de 1 por cento nos homens e 10% em mulheres com menos de 30 anos, em comparação com 57% nos homens e 77% em mulheres com mais de 70 anos<sup>59</sup>. O Estudo de Edimburgo também relata um aumento

50. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Poncot-Makinen CO, Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004; 40: 650–659.

51. Laurikka JO, Sisto T, Tarkka MR, Auvinen O, Hakama M. Risk indicators for varicose veins in forty-to sixty-year-olds in the Tampere varicose vein study. *World J Surg* 2002; 26:648–651.

54. Kihiczak GG, Meine JG, Schwartz RA, Janniger CK. Klippel-Trenaunay syndrome: a multisystem disorder possibly resulting from a pathogenic gene for vascular and tissue overgrowth. *Int J Dermatol* 2006; 45: 883–890.

55. Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stanson AW, Clay RP, Gloviczki P. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 28–36.

56. Hirai M, Naiki K, Nakayama R. Prevalence and risk factors of varicose veins in Japanese women. *Angiology* 1990; 41: 228–232.

57. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23: 103–111.

58. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FG. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999; 318: 353–356.

59. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988; 4: 96–101.

51. Laurikka JO, Sisto T, Tarkka MR, Auvinen O, Hakama M. Risk indicators for varicose veins in forty-to sixty-year-olds in the Tampere varicose vein study. *World J Surg* 2002; 26:648–651.

57. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23: 103–111.

58. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FG. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999; 318: 353–356.

59. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988; 4: 96–101.

60. Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, Chen C. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. *J Surg Res* 2007; 141: 311–316.

61. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008; 23: 85–98.

62. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 149–153.

63. Campbell B. Varicose veins and their management. *BMJ* 2006; 333: 287–292

64. Boivin P, Cornu-Thenard A, Charpak Y. Pregnancy-induced changes in lower extremity superficial veins: an ultrasound scan study. *J Vasc Surg.* Sep 2000;32(3):570-574.

65. Cordts PR, Gawley TS. Anatomic and physiologic changes in lower extremity venous hemodynamics associated with pregnancy. *J Vasc Surg.* Nov 1996;24(5):763-767.

66. Widmer LK. *Peripheral Venous Disorders* Basel III, Hans Huber, Bern. 1978.

67. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol.* Feb 2003;56(2):171-179.

68. Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidemiol Community Health.* Sep 1981;35(3):213-217.

69. Canonico S, Gallo C, Paolisso G, Pacifico F, Signoriello G, Sciaudone G, Ferrara N, Piegari V, Varricchio M, Rengo F. Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population. *Angiology.* Feb 1998;49(2):129-135.

70. Shafik A, El-Sharkawy A, Sharaf WM. Direct measurement of intra-abdominal pressure in various conditions. *Eur J Surg.* Dec 1997;163(12):883-887.

71. Noblett KL, Jensen JK, Ostergard DR. The relationship of body mass index to intra-abdominal pressure as measured by multichannel cystometry. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1997;8(6): 323-326.

da prevalência com a idade: 11,5% em jovens com 18-24 anos e 55,7 % dos 55-64 anos. O risco aumentado de desenvolver varizes com a idade pode estar relacionado com uma combinação de factores incluindo enfraquecimento dos músculos da barriga da perna, diminuição da mobilidade e redução global dos componentes da matriz da parede da veia<sup>60</sup>.

A prevalência de varizes em vários estudos varia de 2 a 56% nos homens e de 1 a 73% em mulheres<sup>57</sup>. Muitos estudos relatam que as varizes são mais comuns na mulher do que no homem<sup>51,57-59,61,62</sup>. Tem sido sugerido que as mulheres estão mais alertadas para as varizes e por isso referem o problema mais vezes do que o homem <sup>57,63</sup>.

Durante a gravidez o aumento do peso, dos fluidos e da pressão intra-abdominal podem precipitar o aparecimento de varizes na mulher. Por outro lado as hormonas relaxina, estrogénio e progesterona, em maiores concentrações provocam relaxamento venoso e o aumento da capacidade venosa<sup>60</sup>. O risco de desencadear varizes aumenta com a paridade, Laurikka relata uma prevalência de 32%, 38%, 43%, 48% e 59 % nas mulheres com nenhum, um, dois, três e quatro ou mais gravidezes respectivamente <sup>51</sup>.

Supõe-se que a gravidez exacerba as varizes existentes, sobretudo entre a 32<sup>a</sup> e a 34<sup>a</sup> semana de gestação. Está por provar que a gravidez provoque varizes. Está documentado uma aparente reversão das varizes que surgem durante a gravidez <sup>64,65</sup>.

Desconhece-se se a obesidade causa varizes ou agrava a doença, mas há estudos que demonstram um paralelismo entre obesidade e varizes nas mulheres <sup>66-68</sup>, mas poucos estudos confirmam esta observação no homem <sup>51,67,69</sup>.

A obesidade está associada a um aumento da pressão intra-abdominal <sup>70,71</sup>. Se usarmos o ecoDoppler verificamos que o aumento de pressão abdominal provocada pela manobra de Valsalva é suficiente para parar ou reverter o fluxo venoso nos



## Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes

membros inferiores. O mesmo se verificou com a insuflação de gás na cirurgia laparoscópica <sup>72</sup>.

Está documentado que a obesidade provoca uma pequena distensão venosa<sup>73</sup>, o que poderá agravar uma disfunção valvular venosa, sobretudo se houver grandes aumentos de pressão ou de volume venoso.

Outros factores de risco tais como o tabagismo, a imobilização, terapêutica com estrogénios, hipertensão arterial e diabetes, têm sido apresentados como factores que contribuem ou agravam as varizes, mas faltam estudos a confirmar <sup>52,57-59,74-87</sup>.

O factor racial não foi ainda esclarecido mas parece haver menos prevalência de varizes em negros africanos, árabes, indianos e asiáticos <sup>78,79</sup>.

Alguns autores citam a influência do ortostatismo como factor importante para a génese das varizes <sup>80</sup>. Outros autores contestam essa influência <sup>79</sup>.

A dieta, a obstipação e a posição de defecação não têm dados suficientes para uma associação estatística destes factores com o aparecimento das varizes <sup>67,79,80</sup>.

52. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *J Vasc Surg* 1995; 22: 622–628.

57. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23: 103–111.

58. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FG. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999; 318: 353–356.

59. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988; 4: 96–101.

72. Sobolewski AP, Deshmukh RM, Brunson BL, McDevitt DT, VanWagenen TM, Lohr JM, Welling RE. Venous hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg*. Dec 1995;5(6):363-369.

73. Stepniakowski K, Egan BM. Additive effects of obesity and hypertension to limit venous volume. *Am J Physiol*. Feb 1995;268 (2 Pt 2):R562-568.

74. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23: 103–111.

75. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988; 4: 96–101.

76. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg* 2002; 36: 271–276.

77. Stvrtinová V, Kolesár J, Wimmer G. Prevalence of varicose veins of the lower limbs in the women working at a department store. *Int Angiol* 1991; 10: 2–5.

78. Widmer LK, Käch K, Madar G, Kamber V. Risk factor of varicosity. In: Widmer LK (ed). *Peripheral venous disorders; prevalence and socio-medial importance; observation in 4529 apparently healthy person. Basle Study III*. Bern, Hans Huber Publishers, 1978b. 58–9

79. Maffei FHA: Varizes dos membros inferiores. Epidemiologia, etiopatogenia e fisiopatologia. In: Maffei FHA. *Doenças vasculares periféricas*. #ed. Rio de Janeiro. Medsi, Vol. 2.2002, 1499-1510

80. Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ, Lastorian S, Pinho W, Yoshida WB, Rollo HA. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1,755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986; 15:210-217.

81. Costa de Almeida, CM- Fisiologia da circulação de retorno nos membros inferiores-Estudo com o método da fluoresceína. Trabalho complementar apresentado para as provas de Doutorado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1999.

82. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency – Evidenced based report by the Italian College of Phlebology. *Int Angiol*. 2001 (Suppl 2): S3-37.

83. Engelhorn CA, Beffa CV, Bochi G, Pullig RC, Cassou MF, Cunha SC. A pletismografia a ar avalia a gravidade da insuficiência venosa crônica?. *J Vasc Br* 2004; 3(4):311-6.

84. Folsie R, Alexander RH. Directional flow detection for localizing venous valvular incompetency. *Surgery*. 1970; 67:114-21.

85. McMullin GM, Coleridge Smith PD. An evaluation of Doppler ultrasound and photoplethysmography in the investigation of venous insufficiency. *Aust N Z J Surg*. 1992;62:270-5.

86. Rollins DL, Semrow CM, Friedell ML, Buchbinder D. Use of ultrasonic venography in the evaluation of venous valve function. *Am J Surg*. 1987; 154:189-91.

87. van Bemmelen PS, Bedford G, Beach K, Strandness DE. Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg*. 1989; 10:425-31.

## Clínica

O diagnóstico das varizes é feito habitualmente pelo próprio doente ao ver veias dilatadas e tortuosas nos membros inferiores. A maioria dos doentes procura o médico referindo dor, peso e cansaço nas pernas. Referem por vezes sensação de queimadura, ardência, comichão, mal-estar ou desconforto indefinido, “pernas inquietas”, câibras e por vezes edema maleolar.

A doença varicosa tem implicações estéticas. Muitos doentes sentem-se limitados no convívio social ao expor os membros inferiores. As complicações não estéticas são: trombose; rotura de variz; hiperpigmentação; eczema varicoso ou dermatite de estase; atrofia branca; lipodermatosclerose ou dermatosclerose ou hipodermite e úlcera varicosa.

Alguns exames complementares como a pletismografia de impedância eléctrica, que avaliava o estado do sistema venoso profundo e superficial, e o método da fluoresceína<sup>81</sup>, que fazia a detecção de veias perfurantes insuficientes e a sua localização na pele, com o aparecimento do ecoDoppler e a sua vulgarização foram abandonados.

Há dois tipos de exames: exames não invasivos e os exames invasivos.

Os exames não invasivos são: pletismografia, Doppler, ecoDoppler e ecoDoppler com cor. Os exames invasivos são: a flebografia, a varicografia e o estudo das pressões venosas. Os diferentes métodos de diagnóstico são dependentes do examinador e requerem treino específico<sup>82</sup>.

A pletismografia venosa pode ser baseada na reflexão da luz, a fotopletismografia, ou baseada nas variações de volume do membro (dependente da variação do volume sanguíneo) usando ar ou sensores anelares de mercúrio ou seja existe a pletismografia de ar e a pletismografia *strain-gauge*, respectivamente. A pletismografia deve ser considerada como um teste quantitativo. Pode ser usada na avaliação da gravidade da obstrução ou do refluxo, e estimar a proporção da lesão dos sistemas venosos

81. Costa de Almeida,CM- Fisiologia da circulação de retorno nos membros inferiores-Estudo com o método da fluoresceína.Trabalho complementar apresentado para as provas de Doutoramento em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1999.

82. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency –Evidenced based report by the Italian College of Phlebology.Int Angiol. 2001 (Suppl 2): S3-37.

superficial e profundo. O índice de enchimento venoso é o parâmetro que dá a melhor noção do estágio clínico da doença venosa.

A pletismografia de ar é um exame dependente do doente e por isso obtêm-se resultados diferentes quando se examina o mesmo indivíduo várias vezes <sup>83</sup>.

O exame Doppler é o mais divulgado, o mais fácil, o mais barato e o mais rápido. Baseia-se no princípio Doppler e permite saber se os sons reflectidos são normais, com variações aos movimentos respiratórios, às manobras de compressão e à distensão muscular. Permite saber se há obstrução venosa (não se ouvem sons reflectidos) e se há refluxos. É possível o registo do exame mas o principal problema é saber qual é a veia que está a ser avaliada, por exemplo na coxa se a veia grande safena se a veia femoral <sup>84,85</sup>.

O exame ecoDoppler venoso junta o estudo Doppler a uma imagem ecográfica da veia que se quer estudar. Permite o estudo hemodinâmico dessa veia e o seu registo em simultâneo <sup>86-90</sup>.

O exame ecoDoppler com cor além do estudo de ecografia e Doppler vai ter uma cor que é diferente conforme o sangue em circulação se afasta ou aproxima da sonda Doppler. Por codificação o fluxo de sangue que se afasta da sonda tem cor azul (fluxo venoso) e o que se aproxima têm uma cor vermelha (refluxo venoso ou fluxo arterial). Este exame permite um estudo mais completo sobre os refluxos <sup>91,92</sup>.

A flebografia consiste em obter imagens das veias com a injeção de um produto de contraste na circulação venosa. É usada como "padrão" para estabelecer a precisão dos outros métodos de diagnóstico que determinam a presença ou a ausência de doença ou a sua extensão anatómica.

Cid dos Santos com António Coito, L. Teixeira Diniz, J. Salvador Marques, entre outros, com os seus estudos e imagens flebográficas deram uma grande contribuição para a compreensão das doenças venosas. Na flebografia ascendente, o produto de

83. Engelhorn CA, Beffa CV, Bochi G, Pullig RC, Cassou MF, Cunha SC. A pletismografia a ar avalia a gravidade da insuficiência venosa crônica?. *JVasc Br* 2004; 3(4):311-6.

84. Folse R, Alexander RH. Directional flow detection for localizing venous valvular incompetency. *Surgery*. 1970; 67:114-21.

85. McMullin GM, Coleridge Smith PD. An evaluation of Doppler ultrasound and photoplethysmography in the investigation of venous insufficiency. *Aust N Z J Surg*. 1992;62:270-5.

86. Rollins DL, Semrow CM, Friedell ML, Buchbinder D. Use of ultrasonic venography in the evaluation of venous valve function. *Am J Surg*. 1987; 154:189-91.

87. van Bemmelen PS, Bedford G, Beach K, Strandness DE. Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg*. 1989; 10:425-31.

88. Sarin S, Sommerville K, Farrah J, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Duplex ultrasonography for assessment of venous valvular function of the lower limb. *Br J Surg*. 1994; 81:1591-5.

89. Vasdekis SN, Clarke GH, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Evaluation of non-invasive and invasive methods in the assessment of short saphenous vein termination. *Br J Surg*. 1989; 76: 929-32.

90. Engel AF, Davies G, Keeman JN. Preoperative localisation of the saphenopopliteal junction with duplex scanning. *Eur J Vasc Surg*. 1991;5:507-9.

91. Cavezzi A, Tarabini C, Callura M, Segismundi G, Carigi V. Hemodynamique de la junction saphenopoplitee: évaluation par echo-Doppler couleur. *Phlebologie*,55:309-316,2002.

92. Pereira Alves C. Insuficiência venosa superficial. Estudo com Eco-Doppler. Dissertação de Doutoramento em Cirurgia e Cirurgia Vasculiar. Lisboa, 2001

contraste é introduzido numa veia periférica do dorso do pé, colocam-se garrotes a nível do tornozelo e abaixo do joelho para ocluir as veias superficiais, e estuda-se evolução ascendente do produto de contraste pelas veias profundas. Se o contraste passar para o sistema venoso superficial abaixo dos garrotes isso significa existir a esse nível veia perfurante insuficiente. Na flebografia descendente, com o doente em pé, faz-se a punção da veia femoral ou poplítea e injecta-se o contraste. Estudam-se as veias visualizadas e a existência de refluxo com a manobra de Valsalva<sup>93-96</sup>.

A varicografia consiste em injectar o produto de contraste nas varizes e estudar o seu trajecto em direcção ao sistema venoso profundo.

O estudo da pressão venosa faz-se por punção de veia do dorso do pé. É um método que dá informação global da tensão venosa, mas não separa os sistemas superficial do profundo nem as causas da hipertensão venosa.

93. Cid dos Santos, J. La phlebographie directe. Conception technique et premiers résultats. *J Int Chir*, 35: 625-669, 1938.

94. Cid dos Santos J. Sur quelques vérités premières oubliées ou méconnues de l'anatomie-physiologie normal et pathologique du système veineux. *Amatus Lusitamis*. 1948;7:5-32.

95. Coito A. Função Valvular na Patologia Venosa. Lisboa, Portugal: Tese de Doutoramento; 1957.

96. Marques JS. Valeur de la stereo-phlebographie dans le diagnostic et dans la therapeutique des maladies veineux des membres inferieurs. *Phlebologie*. 1973;25:173-190.

## **Tratamento**

O tratamento de qualquer doença deve curar, abreviar a cura, reduzir os sintomas e evitar as suas complicações. Actualmente nas varizes pode prevenir-se as lesões tróficas, o edema, a trombose superficial e a hemorragia; tratar a úlcera venosa e reduzir a sua recorrência.

Vamos descrever os tipos de tratamento e indicações, sem detalhes técnicos, mas com indicação do seu efeito. Consideramos o tratamento médico, a terapêutica compressiva, a escleroterapia química, a cirurgia e os métodos oclusivos ou de ablação.

Durante muitos anos foram utilizados medicamentos venoactivos para o tratamento sintomático das varizes, para a redução do edema maleolar e acelerar a cura da úlcera venosa<sup>97</sup>.

Em 2005 foi publicada uma meta-análise de 44 publicações que concluiu haver um efeito sobre o edema, as câibras, o síndrome das pernas inquietas e contribuírem para a cura das lesões tróficas. A diosmina, a hesperidina, a fracção flavonóica purificada micronizada são os medicamentos venoactivos mais eficazes, sendo a última a que tem mais estudos sobre a acção e respectivo mecanismo, contribuindo até para aumentar os conhecimentos sobre a fisiopatologia da insuficiência venosa crónica. O dobesilato de cálcio e os rutosídeos também têm efeito terapêutico. Contudo, esta meta-análise concluiu que não há provas suficientes para apoiar o uso de venoactivos de forma generalizada no tratamento das varizes<sup>98</sup>.

Em 2006 foi publicada uma revisão de 17 ensaios clínicos randomizados usando o tratamento médico com a escina, extracto da semente da castanha da Índia, que concluiu que este medicamento reduz o edema, a dor e o prurido<sup>99</sup>.

A compressão é a terapêutica fundamental em todos os estadios da doença varicosa, e pode ser usada em associação com todos os tratamentos que o doente faça para tratar as varizes. Deve ser a primeira terapêutica a ser prescrita em doentes sintomáticos, candidatos a tratamento, e como forma de prevenção

97. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaidis A, Jaeger K, Carpentier P, et al. Venous active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33:309-19.

98. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003229.

99. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003230.

7. Cabrera Garrido J.R., Cabrera Garcia-Olmedo J.R., Garcia-Olmedo M.A.- Elargissement des limites de la sclérothérapie: nouveaux produits sclerosants. Phlébologie 1997; 50(2): 181-8.

100. Callam MJ, Ruckley CV, Dale JJ, Harper DR. Hazards of compression treatment of the leg: an estimate from Scottish surgeons. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 295:1382.

115. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Perisic ZD, Milosevic ZD, Jankovic RJ, et al. A randomized trial of the Tubulcus multilayer bandaging system in the treatment of extensive venous ulcers. J Vasc Surg 2007; 46:750-5.

120. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). Chest 2008;133(6 suppl):381-453S.

124. Coleridge-Smith PD. Leg ulcer treatment. J Vasc Surg 2009; 49: 804-8.

125. Sigg K. [Treatment of varicose veins and their complications]. Dermatologica 1950; 100:315-20.

130. Wallois P. L'histoire de la sclérose des varices, The history of sclerosis of varices, Phlébologie, Annales vasculaires 2009, vol 62, n° 2, 75-78.

131. Cabrera Garido JR, Cabrera Garcia Olmedo JR, Olmedo DG. Nuevo método de esclerosis en las varices tronculares. Patol Vasculares 1995;4:55-73.

133. Cabrera J, Redondo P, Becerra A, Garrido C, Cabrera J Jr, García-Olmedo MA, et al. Ultrasound-guided injection of polidocanol microfoam in the management of venous leg ulcers. Arch Dermatol 2004; 140:667-73.

134. Frullini A, Cavezzi A. Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases: history and analysis of safety and complications. Dermatol Surg 2002; 28:11-5.

135. Barrett JM, Allen B, Ockelford A, Goldman MP. Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy of varicose veins in 100 legs. Dermatol Surg 2004; 30:6-12.

140. Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC 2nd. European Consensus Meeting on Foam sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany. Vasa 2008; 37(suppl 71):1-29.

141. Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. Phlebology 2009; 24:247-51.

142. Coleridge-Smith P. Foam and liquid sclerotherapy for varicose veins. Phlebology 2009;24 (suppl 1):62-72.

143. Goldman MP. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins: double-blind prospective comparative trial between aethoxyskerol and sotradecol. Dermatol Surg 2002; 28:52-5.

144. Keller WL. A new method of extirpating the internal saphenous and similar veins in varicose conditions: a preliminary report. N Y Med J 1905; 82:385.

145. Mayo CH. Treatment of varicose veins. Surg Obstet Gynecol 1906;2: 385-8.

146. Babcock WW. A new operation for the extirpation of varicose veins of the leg. N Y Med J 1907; 86:153-6.

147. Holme JB, Skajaa K, Holme K. Incidence of lesions of the saphenous nerve after partial or complete stripping of the long saphenous vein. Acta Chir Scand 1990;156:145-8.

148. Franceschi C. Théorie et pratique de la cure conservatrice et hémodynamique de l'insuffisance veineuse en ambulatoire. Prély-sous-Thil: Armançon; 1988.

152. Mowatt-Larssen E, Shortell C. CHIVA. Semin Vasc Surg 2010; 23: 118-22.

153. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. J Vasc Surg 2009;50:107-18.

## Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes

de recidiva de lesões tróficas como a úlcera varicosa. Há várias técnicas de compressão em ambulatório, como as meias elásticas de compressão, a bota de cola de zinco (bota de Unna), as ligaduras elásticas e não elásticas e os dispositivos pneumáticos de compressão, usados sobretudo à noite<sup>100-124</sup>.

Durante muitos anos alguns autores administraram produtos químicos intravenosos com o intuito de obstruir e posteriormente fibrosar as veias. Com estratégias terapêuticas diferentes Raymond Tournay em França, Karl Sigg na Suíça e George Fegan na Irlanda são considerados os pioneiros da escleroterapia com líquido.

Hobbs apresentou de forma científica a evolução da esclerose e comparou-a à cirurgia<sup>125-130</sup>.

Juan Cabrera, em 1995, apresentou a sua experiência com micro-espuma obtida com CO<sub>2</sub> e polidocanol com resultados eficazes em varizes volumosa e malformações venosas<sup>7,131-133</sup>.

A técnica da escleroterapia eco-guiada com espuma difundiu-se rapidamente e passou a ser usada no tratamento de varizes primárias, nas recidivas, incluindo a grande veia safena, a pequena veia safena e malformações venosas<sup>134-142</sup>.

Goldman<sup>143</sup> apresentou um estudo prospectivo com dois esclerosantes, tendo 70% dos doentes referido uma melhoria e 70% a 72% dos doentes estavam satisfeitos com o tratamento.

O tratamento cirúrgico das varizes com laqueação e fleboextracção ou *stripping* da veia grande safena e/ou da veia pequena safena, combinado com a exérese de trajectos varicosos associados, foi o tratamento *standard* das varizes durante muitos anos. Com o reconhecimento de lesões do nervo safeno na fleboextracção total da veia grande safena alguns autores passaram só a fazer fleboextracção proximal ou seja da região inguinal até abaixo do joelho<sup>144-147</sup>. A cirurgia é completada com mini-fleboextracções com gancho ou *crochet*.

Foi proposta a preservação troncular da veia safena interna e exérese dos trajectos varicosos com flebectomias por Franceschi

*Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes*

com a CHIVA (*Cure conservatrice et hémodynamique de l'insuffisance veineuse en ambulatoire*)<sup>148-152</sup> e por Pittaluga com a ASVAL (*Ablation sélective des varices sous anesthésie locale*)<sup>153</sup>.

As recidivas das varizes pós-cirurgia variam entre 6,6% e 37% aos 2 anos<sup>154-156</sup> e até 51% aos 5 anos<sup>157-162</sup>.

A oclusão endovenosa das veias safenas é um procedimento ambulatorio recente com algumas vantagens sobre a cirurgia. É feita sob anestesia de tumescência e necessita de ultra-sonografia para orientação e controlo do cateter. A ablação térmica pode ser feita por laser<sup>163-165</sup>, radiofrequência<sup>166-168</sup> e vapor de água super aquecida<sup>162</sup>.

Todos estes procedimentos têm complicações<sup>169-173</sup> que no futuro podem vir a ser resolvidas com a nova geração de dispositivos médicos e novos cateteres.

154. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, Norén A, Brundin C, Nordström E, Bergqvist D. Recurrent varicose veins: incidence, risk factors and groin anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 269- 74.

155. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Randomized clinical trial comparing endovenous laser with cryostripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2008; 95:1232-8.

156. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Lawaetz B, Blemings A, Eklof B, et al. Randomised clinical trial comparing endovenous laser ablation with stripping of the great saphenous vein: clinical outcome and recurrence after 2 years. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39:630-5.

157. Perrin MR, Guex JJ, Ruckley CV, dePalma RG, Royle JP, Eklof B, et al. Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document. *Cardiovasc Surg* 2000;8:233-45.

160. Campbell WB, Vijay Kumar A, Collin TW, Allington KL, Michaels JA. Randomised and economic analysis of conservative and therapeutic interventions for varicose veins study. The outcome of varicose vein surgery at 10 years: clinical findings, symptoms and patient satisfaction. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85:52-7.

161. Perrin MR, Labropoulos N, Leon LR, Jr. Presentation of the patient with recurrent varices after surgery (REVAS). *J Vasc Surg* 2006; 43: 327-34.

162. Allegra C, Antignani PL, Carlizza A. Recurrent varicose veins following surgical treatment: our experience with five years follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:751-6.

163. Puglisi R, Tacconi A, Sanfilippo S. L'application du laser ND-YAG dans le traitement du syndrome variqueux. In: Proceedings of the 10<sup>th</sup> World Congress of Phlebologie: Strasbourg, 25-29 September 1989. Paris: John Libbey Eurotext; 1992. p. 677-9.

164. Boné C. Tratamiento endoluminal de las varices con laser de diodo: estudio preliminar. *Rev Patol Vasc* 1999;5:35-46.

165. Navarro L, Min RJ, Boné C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins: preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2001;27:117-22.

166. Chandler JG, Pichot G, Sessa CS, Schuller-Petrovic S, Kabnick LS, Bergan JJ. Treatment of primary venous insufficiency by endovenous saphenous-vein obliteration. *Vascul Surg* 2000;34:201-13.

167. Merchant RF, Pichot O; Closure Study Group. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2005;42: 502-9.

168. Morrison N. Saphenous ablation: what are the choices, laser or RF energy. *Semin Vasc Surg* 2005;18:15-8.

169. van den Bos RR, Milleret R, Neumann M, Nijsten T. Proof-of principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins. *J Vasc Surg* 2011;53:181-6.

170. Hingorani AP, Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Hou A, et al. Deep venous thrombosis after radiofrequency ablation of greater saphenous vein: a word of caution. *J Vasc Surg* 2004;40: 500-4.

171. Puggioni A, Kalra M, Carmo M, Mozes G, Gloviczki P. Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications. *J Vasc Surg* 2005;42:488-93.

172. Knipp BS, Blackburn SA, Bloom JR, Fellows E, Laforge W, Pfeifer JR, et al. Endovenous laser ablation: venous outcomes and thrombotic complications are independent of the presence of deep venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2008;48:1538-45.

173. Huisman LC, Bruins RM, van den Berg M, Hissink RJ. Endovenous laser ablation of the small saphenous vein: prospective analysis of 150 patients, a cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:199-202.

## Histologia das veias e das varizes

As veias têm três túnicas: a interna, a média e a externa. A túnica interna, íntima ou endotélio é formada por células endoteliais, achatadas, poligonais, com núcleo centrado no citoplasma, cujo maior diâmetro está no sentido do eixo da veia, por vezes com tecido conjuntivo subendotelial, prendem-se a uma fina lâmina basal (lâmina elástica interna) que separa a íntima da camada média. A relação da íntima para a média é aproximadamente de 1/2.

A túnica média é constituída por células musculares lisas, fibras de colagénio e de elastina. As fibras musculares estão dispostas circularmente, há algum tecido conjuntivo, muito pouco tecido fibroso, por vezes com lâmina elástica externa.

A adventícia é a mais espessa das três túnicas. É constituída fundamentalmente por tecido conjuntivo, por fibroblastos e fibras de colagénio dispostas longitudinalmente. É na adventícia que estão os nervos e os *vasa vasorum* que penetram na média.

As válvulas são pregas do endotélio das veias, normalmente formadas por duas valvas ou cúspides (Fig. 4). O endotélio reveste as válvulas com disposição transversal na face parietal e tem disposição longitudinal na face axial, em relação à veia. A parede da veia é mais espessa onde se insere a válvula devido a uma maior quantidade de fibras musculares. Estas fibras estendem-se para dentro da porção central da válvula que é constituída fundamentalmente por colagénio e fibras elásticas.

Caggiati afirmou que “*Franklin sugeriu como regra geral que o comprimento da cúspide é cerca do dobro do diâmetro do vaso*”<sup>174,175</sup>.

Muitos autores ainda consideram que as veias com menos de 2mm são avalvuladas. Mas têm sido observadas em microscopia válvulas nas vénulas e nos ramos venulares aferentes das anastomoses arteriovenosas com diâmetros de 800-1000  $\mu\text{M}$ <sup>175</sup>.

174. Caggiati A., The venous valves of the lower limbs, *Phlebology*. 2013; 20 (2): 87- 95.

175. Caggiati A, Phillips M, Lametschwandner A, et al. Valves in small veins and venules. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 32: 447- 452.



## Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes

Nas varizes os achados histológicos descritos são:

- hipertrofia da íntima<sup>12,176-177</sup>,
- fibrose subendotelial<sup>178-179</sup>,
- dilatação do lúmen e
- espessamento da parede<sup>12,180</sup>.

Há muitas outras alterações histológicas que podem estar ou não presentes, variando com os doentes e a gravidade das varizes:

- nas áreas de dilatação as células endoteliais podem aparecer comprimidas<sup>176</sup>
- perda da lâmina elástica interna<sup>176,181</sup>,
- aumento da quantidade de tecido fibroso na túnica média<sup>76,179</sup>,
- túnica média com hipertrofia e atrofia<sup>76</sup>,
- túnica média com redução das fibras elásticas e musculares<sup>23</sup>;
- alteração e desorganização do padrão circular dos feixes musculares<sup>60,177,182</sup>,
- perda de fibras musculares nas áreas de dilatação<sup>179</sup>;
- na adventícia, aumento do número e tamanho dos *vasa vasorum*<sup>60,182</sup>;

Já foram demonstradas alterações proteicas na matriz das paredes das veias varicosas:

- redução no teor do colagénio e da elastina<sup>183,184</sup>,
- redução no conteúdo da elastina e aumento do colagénio<sup>185-188</sup>.

Nos doentes estudados com varizes foram descritas algumas alterações na estrutura das válvulas:

- redução do número de válvulas<sup>189</sup>;
- cúspide com perfuração, distensão, laceração e hipertrofia<sup>190</sup>;

12. Elsharawy MA, Naim MM, Abdelmaguid EM, Al-Mulhim AA. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(2):219-24.

23. Piulachs P, Vidal-Barraquer F. Pathogenic study of varicose veins. *Angiology* 1953; 4: 59-63

60. Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, Chen C. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. *J Surg Res* 2007; 141: 311-316.

76. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg* 2002; 36: 271-276.

176. Wali MA, Dewan M, Eid RA. Histopathological changes in the wall of varicose veins. *Int Angiol* 2003; 22:188-193.

177. Urbanek T, Skop B, Wiaderkiewicz R, Wilczok T, Ziąja K, Lebda-Wyborny T, Pawlicki K. Smooth muscle cell apoptosis in primary varicose veins. *Eur J VascEndovasc Surg*. Dec 2004;28(6):600-611.

178. Rosai J, Ackerman LV. *Ackerman's surgical pathology*, 8th ed. St. Louis: Mosby, 1996.

179. Rose SS, Ahmed A. Some thoughts on the aetiology of varicose veins. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. Sep-Oct 1986;27(5):534-543.

180. Travers JP, Brookes CE, Evans J, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:230-237.

181. Jones GT, Solomon C, Moaveni A, van Rij AM, Thomson IA, Galvin I. Venous morphology predicts class of chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Oct 1999;18(4):349-354.

182. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg* 2009; 96:1231-1242.

183. Schwartz E, Fleischmajer R. Association of elastin with oxytalan fibers of the dermis and with extracellular microfibrils of cultured skin fibroblasts. *J Histochem Cytochem* 1986; 34:1063-1068.

184. Bujan J, Gimeno MJ, Jimenez JA, et al. Expression of elastic components in healthy and varicose veins. *World J Surg* 2003; 27:901-905.

185. Mecham RP, Heuser, JE. The elastic fibre. In: Hay ED, ed. *Cell biology of the extracellular matrix*. New York: Plenum Press, 1991;79-109.

186. Andreotti L, Cammelli D. Connective tissue in varicose veins. *Angiology*. Dec 1979;30(12):798-805.

187. Maurel E, Azema C, Deloly J, Bouissou H. Collagen of the normal and the varicose human saphenous vein: a biochemical study. *Clin Chim Acta*. Dec 13 1990;193(1-2):27-37.

188. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. *J Vasc Surg*. Nov 1993;18(5):814-820.

189. Gradman W, Segalowitz J, Grundfest W. Venoscopy in varicose veins: initial experience. *Phlebology*. 1993;8:145-150.

190. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg*. Jan 1998;27(1):158-166.

## *Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes*

- dilatação do anel da válvula<sup>190</sup>;
- ausência de válvulas <sup>39,16</sup>;

### Necessidade de um modelo de varizes

Apesar dos conhecimentos alcançados, a causa das varizes dos membros inferiores ainda é desconhecida.

É uma doença com grandes encargos sociais e económicos.

Muitas causas tem sido apontadas, mas a mais evidenciada é a hipertensão venosa. É uma doença comum e exclusiva da espécie humana. Este facto levanta muitas dificuldades no estudo e investigação da doença.

Com um modelo animal seria mais fácil compreender a etiologia da doença, a sua evolução e estudar novos tratamentos, já que actualmente os tratamentos são sintomáticos e/ou tratam as complicações das varizes.

### Modelos animais de varizes já descritos

Foi realizada uma revisão da literatura para conhecer os modelos animais anteriormente utilizados para a investigação das varizes. A maioria dos modelos foi concebida para criar hipertensão venosa.

Podem ser agrupados em modelos de:

- Oclusão
- Insuficiência valvular
- Fístula arteriovenosa
- Mistos

Em 1965, Harris J. fez a laqueação da veia ilíaca comum em 45 cães sem raça definida. Este modelo não demonstrou quaisquer sinais de hipertensão venosa<sup>191</sup>.

Em 1973, Wright e Col. fez laqueação das veia femoral comum<sup>192</sup>, observou que 30 minutos após a oclusão havia uma diminuição da hipertensão venosa. O mesmo foi observado por

16. Blanchemaison P. [Significance of venous endoscopy in the exploration and the treatment of venous insufficiency of the legs]. J Mal Vasc 1992;17 Suppl B:109-12.

39. van Bemmelen S, Hoyneck van Papendrecht AA, Hodde K, Klopper PJ. A study of valve incompetence that developed in an experimental model of venous hypertension. Arch Surg 1986;121(9):1048-52.

190. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. J Vasc Surg. Jan 1998;27(1):158-166.

191. Harris J. Cross Leg Venous Graft For The Relief Of Unilateral Lower Limb Venous Obstruction. Surg Gynecol Obstet. Jun 1965; 120:1232-1236.

192. Wright CB, Swan KG. Hemodynamics of venous repair in the canine hind limb. J Thorac Cardiovasc Surg. Feb 1973; 65(2):195-199.

Hobson *et al.*<sup>193</sup> no mesmo ano e Lalka *et al.*<sup>194</sup>, em 1988, mas estes relataram uma mortalidade de 30% em 24 horas nos modelos caninos sem raça definida.

Em 1982, Burnand *et al.* realizaram a laqueação da femoral comum a nível da virilha em cães, mas não conseguiram obter hipertensão venosa devido ao rápido desenvolvimento de circulação colateral<sup>195</sup>.

Em 1999, Naschitz *et al.* criou um modelo em ratos em que laqueava as veias femoral comum e safena com o membro contra lateral como controlo. As alterações histológicas encontradas eram sugestivas de um processo inflamatório que se resolviam até às seis semanas<sup>196</sup>.

Em 1998, Lalka *et al.* e Korthuis *et al.* em 2000, criaram um modelo de hipertensão venosa em ratos com laqueação das veias cava inferior, ilíaca comum e femorais<sup>197,198</sup>.

Em 2002, Takase cria hipertensão venosa no mesentério de rato<sup>199</sup>.

Todos os modelos de oclusão venosa até agora criados não ajudaram à compreensão das alterações próprias das varizes no homem.

Em 1965, McLachlin *et al.* tentou desenvolver um modelo canino de insuficiência valvular, de veia femoral superficial recanalizada incompetente, usaram trauma directo, mas sem êxito<sup>200</sup>.

Em 1967, Waddell *et al.* descreve um modelo canino de recanalização da veia femoral, para transplante experimental de válvulas, usando trauma mecânico e esclerosante, mas sem êxito<sup>201</sup>.

Em 1988, Jessup *et al.* usava veias jugulares externas de ovelhas merino mestiças, que são frequentemente insuficientes, para estudar a eficácia de um dispositivo implantável para resolver a insuficiência venosa<sup>202</sup>, mas sem êxito.

Em 1990, Lalka *et al.* descreveu um modelo canino de insuficiência valvular no membro posterior esquerdo. Usavam por

193. Hobson RW, 2nd, Wright CB. Peripheral side to side arteriovenous fistula. Hemodynamics and application in venous reconstruction. *Am J Surg.* Sep 1973; 126(3):411-414.

194. Lalka SG, Malone JM, Cosentino C, Reinert RL, Bernhard VM. Canine model for surgical correction of chronic venous hypertension. *J Surg Res.* Apr 1988; 44(4): 359-370.

195. Burnand KG, Clemenson G, Whimster I, Gaunt J, Browse NL. The effect of sustained venous hypertension on the skin capillaries of the canine hind limb. *Br J Surg.* Jan 1982;69(1):41-44.

196. Naschitz JE, Bejar J, Mogilner J, Misselevich I, Steiner Z, Eldar S, Yeshurun D, Boss JH. Acute lipase-induced panniculitis in rats with ligated veins of the hindlimb: a contribution to the role of acute panniculitis as a precursor of lipodermatosclerosis of venous disease. *J Dermatol Sci.* Jan 1999;19(1):9-16.

197. Lalka SG, Unthank JL, Nixon JC. Elevated cutaneous leukocyte concentration in a rodent model of acute venous hypertension. *J Surg Res.* Jan 1998;74(1):59-63.

198. Korthuis RJ, Unthank JL. Experimental models to investigate inflammatory processes in chronic venous insufficiency. *Microcirculation.* 2000;7(6 Pt 2):S13- 22.

199. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW. Enhancement of reperfusion injury by elevation of microvascular pressures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Apr 2002;282(4):H1387-1394.

200. McLachlin AD, Carroll SE, Meads GE, Amacher AL. Valve replacement in the recanalized incompetent superficial femoral vein in dogs. *Ann Surg.* Sep 1965;162(3):446-452.

201. Waddell WG, Prudhomme P, Ewing JB, Connock SH. Venous valve transplantation in postphlebotic and postthrombotic veins. *Arch Surg.* Nov 1967;95(5): 826-834.

202. Jessup G, Lane RJ. Repair of incompetent venous valves: a new technique. *J Vasc Surg.* Nov 1988;8(5):569-575.

203. Lalka SG, Unthank JL, Dalsing MC, Cikrit DF, Sawchuk AP. Venous hemodynamics in a chronic venous valvular insufficiency model. *Arch Surg.* Dec 1990;125(12):1579-1583.

via retrógrada um aparelho de corte para lesão valvular<sup>203</sup>.

São modelos traumáticos sem evidência de formação de hipertensão ou varizes.

Em 1966, Dart *et al.* criou um modelo animal de hipertensão venosa com uma fistula arteriovenosa femoral em cães sem raça. Não desenvolveram varizes nem estigmas de insuficiência venosa crônica<sup>204</sup>.

Em 1982, Burnand *et al.* criou um modelo de hipertensão venosa, em cão galgo, através de uma fistula arteriovenosa da femoral comum com 1 cm de comprimento, num membro posterior, que manteve durante três meses. Não produziu varizes<sup>205</sup>.

Em 2009, Gregory T. Jones apresenta um modelo animal, com o intuito de criar hipertensão venosa, insuficiência valvular e produzir varizes no porco, com o auxílio de fistula arteriovenosa femoral direita. Conseguiu produzir varizes superficiais. Nos animais que iniciaram a fistula com 14 semanas de idade e +/- 30Kgr, a eutanásia foi realizada às 30 semanas de idade e pesavam entre 120 a 130 Kg<sup>206</sup>.

Em 1986, van Bemmelen *et al.* criou um modelo misto em ratos, fazendo fistula arteriovenosa femoral com laqueação proximal da femoral e da veia epigástrica. Verificou uma taxa de mortalidade de 25% às 36 horas por insuficiência cardíaca. Provocaram alterações morfológicas nas válvulas e induziram insuficiência valvular. Não produziram varizes<sup>39</sup>.

Em 2005, Pascarella *et al.* usaram o modelo de van Bemmelen para estudar a hipertensão venosa e a remodelação valvular. O trauma provocado pela onda pulsátil arterial pode ser responsável pelas alterações histológicas encontradas na parede venosa e nas válvulas<sup>207</sup>, não provocaram varizes.

39. van Bemmelen S, Hoyneck van Papendrecht AA, Hodde K, Klopper PJ. A study of valve incompetence that developed in an experimental model of venous hypertension. Arch Surg 1986;121(9):1048-52.

204. Dart CH, Jr., Johnson G, Jr., Peters RM, Womack NA. Hemodynamic effects of femoral venous occlusion before and after an acute arteriovenous fistula. Ann Surg. Aug 1966;164(2):190-196.

205. Burnand KG, Clemenson G, Whimster I, Gaunt J, Browse NL. The effect of sustained venous hypertension on the skin capillaries of the canine hind limb. Br J Surg. Jan 1982;69(1):41-44.

206. Gregory T. Jones, PhD, Mark W. Grant, MBBS, Ian A. Thomson, MBChB, FRACS, B. Geraldine Hill, BSc, DMU, and André M. van Rij, MD, FRACS. Characterization of a porcine model of chronic superficial varicose veins. J Vasc Surg 2009; 49:1554-61

207. Pascarella L, Schmid-Schonbein GW, Bergan J. An animal model of venous hypertension: the role of inflammation in venous valve failure. J Vasc Surg. Feb 2005;41(2):303-311.

## Objectivos

O projecto proposto tem como objectivo provocar varizes num modelo animal, produzindo hipertensão venosa numa veia em ortostatismo, fazendo depois um estudo comparativo entre as lesões do homem e as provocadas no modelo experimental animal.

O coelho é um mamífero pertencente à ordem dos *Lagomorfos*, à família dos Leporídeos e ao género *Oryctolagus*. A espécie mais comum e fonte de todas as raças domésticas é a *Oryctolagus cuniculus*. Segundo a classificação científica, os coelhos pertencem ao reino *Animalia*, ao filo *Chordata*, ao subfilo *Vertebrata*, à classe *Mammalia*, à ordem *Lagomorpha*, à família *Leporidae*.

Escolhemos o coelho da raça Belier-francês (Fig.6), por ter orelhas grandes e pendentes. As orelhas pendentes não se movem, permitem que o efeito da gravidade actue na coluna sanguínea das veias das orelhas e, como não têm músculos à sua volta, as veias ficam sem o efeito protector da bomba muscular que o homem tem nos membros inferiores, que ajuda a combater a hipertensão venosa. Este modelo teoricamente aproxima-se muito do que acontece nas veias superficiais dos membros inferiores do homem em ortostatismo.



Fig.6 Coelho gigante Belier-francês

## Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes

Os vasos sanguíneos situados nos bordos e no meio do pavilhão da orelha são visíveis. A veia auricular anterior da orelha é um local privilegiado para injeções ou abordagem dos vasos sanguíneos, mas os outros vasos são também utilizáveis<sup>208</sup> (Fig.7)

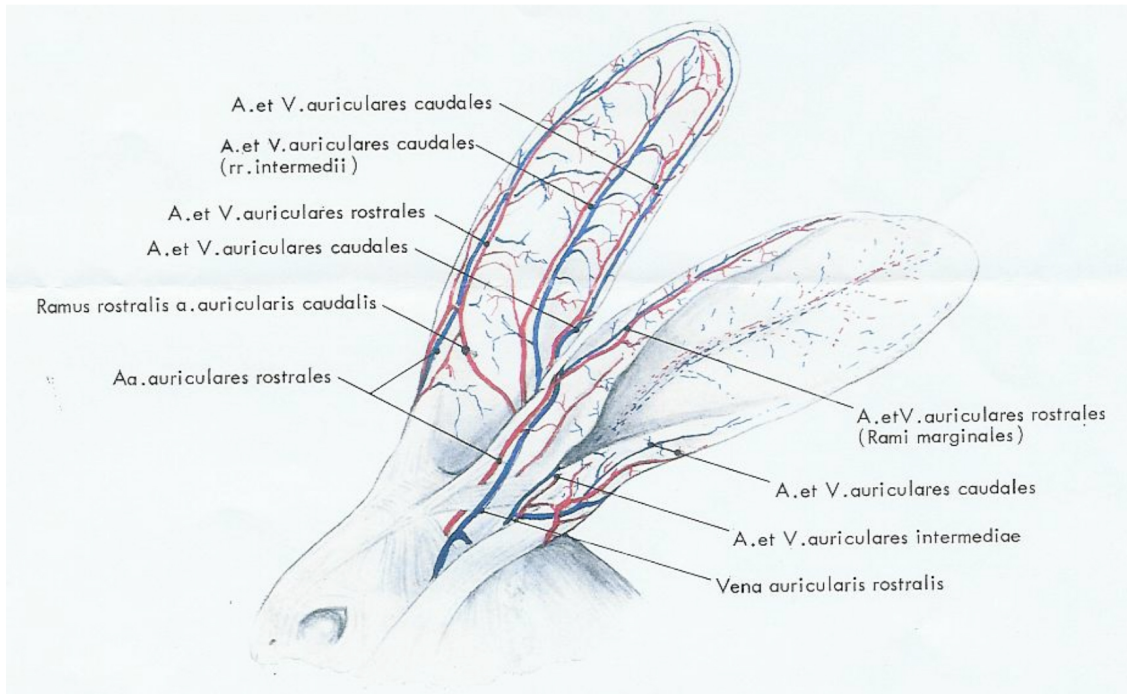


Fig.7 Vasos da orelha <sup>208</sup>.

As alterações anatómicas vasculares são uma constante no reino animal. Mas de uma forma geral as orelhas dos coelhos tem três veias superficiais que drenam a orelha: a veia auricular anterior ou cefálica, a veia auricular posterior ou caudal e a veia auricular intermediária. Na base da orelha a veia auricular intermediária junta-se á veia auricular posterior e depois com a veia auricular profunda e outras veias vai ajudar a formar a veia retro mandibular que drena para a veia jugular externa. A veia auricular anterior vai ajudar a formar a veia temporal superficial que por sua vez se junta a outras veias para formar a veia retro mandibular que drena para a jugular externa (Fig.8).

Propomos este modelo porque numa forma muito esquemática e simplista a veia auricular intermediária representaria o sistema

208. Barone R., Pavaux C., Blin P.C., Cup P. Atlas d'anatomie du lapin. Masson Paris, 1973

*Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes*

venoso profundo do homem, sem o efeito dos músculos circundantes, a veia auricular anterior a veia grande safena e a veia auricular posterior a veia pequena safena.

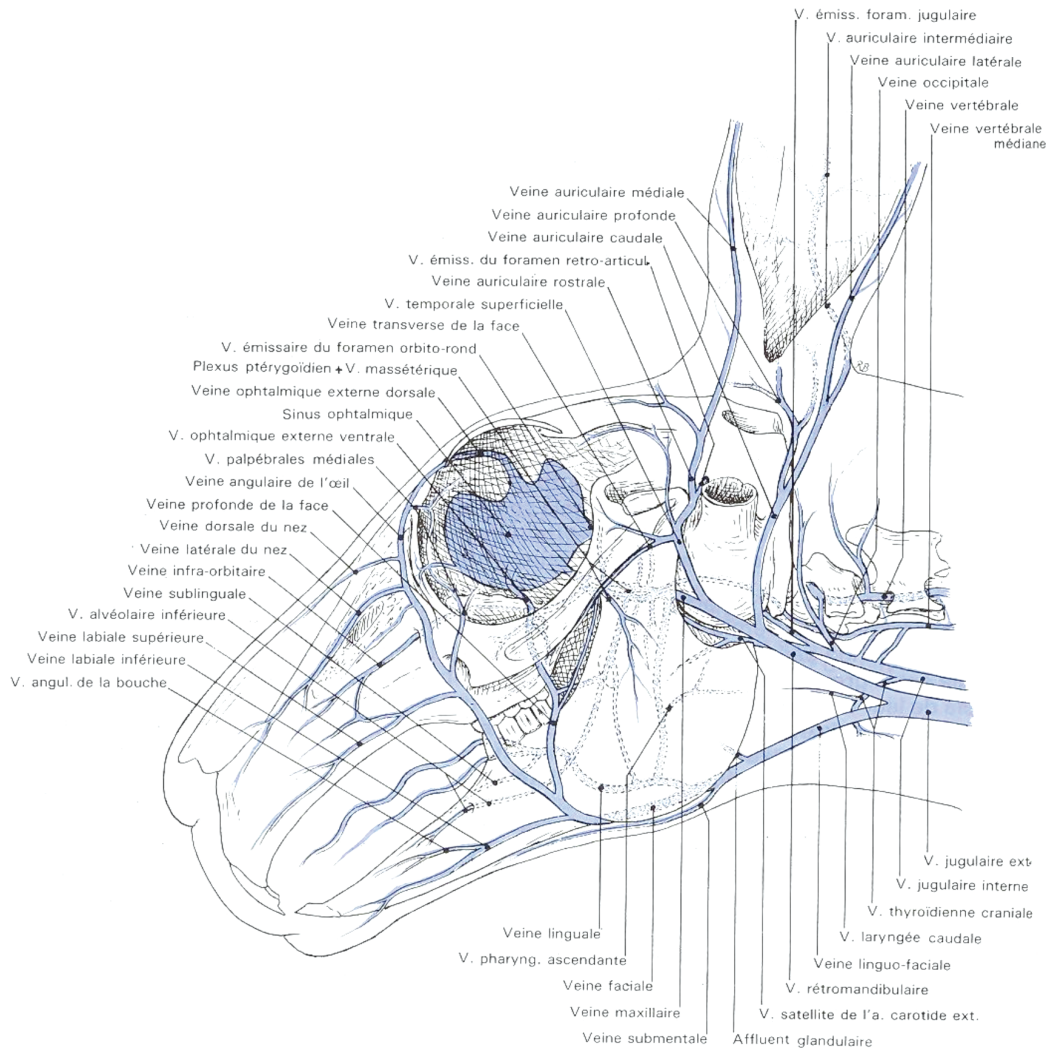


Fig. 8 Esquema das veias da cabeça do coelho <sup>209</sup>.

209. Barone, R. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome cinquième: Angiologie. Éditions Vigot, Paris.1996





## **Material e Métodos**

Foi pedida autorização à Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade para o nosso projecto de investigação, e esta foi concedida. Foi preenchido o Formulário para licenciamento de projectos de investigação/experimentação animal, ao abrigo do disposto na Portaria nº1005/92, de 23 de Outubro, e enviado para a Direcção Geral de Veterinária.

Usaram-se 18 coelhos da raça Belier-francês, machos, com 3 meses de idade, que pesavam entre 2,7 e 3,3 Kg. As orelhas mediam de comprimento cerca de  $15 \pm 2$  cm.

À chegada ao Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto os coelhos foram sujeitos a exame clínico pela veterinária responsável. Foram alojados no chão, em grupos de seis, em piso liso e facilmente lavável para reduzir a incidência de pododermite, pois estes animais são de raça grande e por isso animais pesados. Foram utilizados meios de enriquecimento, nomeadamente caixas de cartão (refúgio) e feno diariamente.

A sua dieta consistia em água e alimento completo *standard* para coelhos Mucedola®, *ad libitum*. Foram registados pelas cores do pêlo ou por um número pintado na orelha. Ao fim de seis meses os coelhos pesavam em média  $5 \pm 0,5$ kg.

Neste projecto o teste é realizado na orelha esquerda e a orelha direita serve de controlo.

Os coelhos foram anestesiados com ketamina 35 mg/Kg associada a xilazina 10 mg/Kg intramuscular, na mesma seringa, o que dava um plano anestésico cirúrgico efectivo de 30 a 75 minutos<sup>210</sup>. Administrava-se metade da dose calculada inicialmente por via intramuscular e posteriormente administrava-se mais, se necessário. No recobro da anestesia os animais eram mantidos em caixas individuais até ficarem bem acordados.

Na orelha esquerda era produzida cirurgicamente hipertensão venosa com a oclusão da veia auricular intermediária e o controlo foi efectuado pela orelha direita, não intervencionada.

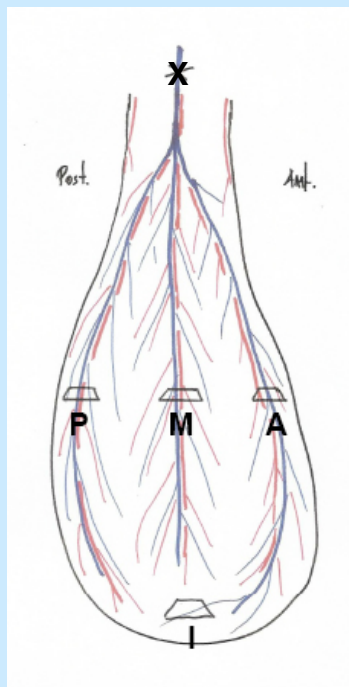


Fig.9 Esquema da orelha do coelho com referência do local da laqueação venosa X, na orelha esquerda. Locais das biópsias, correspondendo as seguintes veias: A - auricular anterior, M - auricular intermediária, P - auricular posterior, I - vénulas inferiores

### Protocolo de indução da lesão venosa

Com o coelho anestesiado é rapada a orelha esquerda onde se vai fazer a incisão. Faz-se a abordagem da veia intermediária o mas alto possível na orelha pela face externa, com individualização e referência da veia intermediária com fios de seda. A pele das orelhas é muito dura e as veias estão envoltas num compartimento com uma fásia também muito difícil de abrir. É necessário ter muito cuidado para não lesar a ou as veias e a artéria que estão nesse compartimento (Fig. 9). Com a veia intermediária referenciada punciona-se a veia com uma agulha *Butterfly* 27G e mede-se a pressão venosa na veia.

Em seguida laqueia-se a veia sobre a agulha *Butterfly* e volta-se a medir a pressão venosa, agora com a veia laqueada. Após as laqueações venosas verificamos se as artérias do mesmo nome e que caminham paralelamente às veias laqueadas não foram lesadas e tem bom fluxo arterial. Só depois de determinar a pressão é que se faz a ressecção de 1 cm da veia com laqueação dos topos destas com Vicryl 5(0)®. Encerra-se a pele com Vicryl 3(0)®.

### Determinação da pressão venosa

A medição directa da pressão venosa por cateterização, apesar de ser um método invasivo, é ainda hoje considerado o *gold standard* na medição de pressões. Utilizamos o *Butterfly Winged® infusion set* 27G x 3/4 da Hospira, porque é o mais adequado ao calibre da veia, ligado a um sistema de coluna de soro fisiológico. O sistema é previamente preenchido com soro fisiológico heparinizado (20 UI/ml) para evitar a oclusão da agulha e do cateter do sistema de medição, pois têm calibre muito fino. Na coluna para medir a pressão venosa utilizámos um cateter epidural Perfix®, Ø 0,85 x Φ 0,45 x 1000 mm, Ref. 4514017 da Braun. (Fig. 10). É necessário respeitar a técnica para ter valores correctos. A *Butterfly* após a punção desliza no sentido contra-corrente venoso (de cima para baixo), sem distorções ou angulações da parede da

## *Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes*

veia. Com a veia puncionada a pressão intravenosa rondava 8,5 a 11,5 cm de água. Com a veia laqueada à volta da agulha a pressão começava a subir lentamente, e subia todo o manómetro de 25 cm. Resolvemos construir um novo manómetro agora aproveitando todo o comprimento do cateter que é de 100 cm (Fig. 10). Com o manómetro de 100 cm verificamos que a pressão começava a subir lentamente, subia todo o manómetro, gotejando para fora deste.

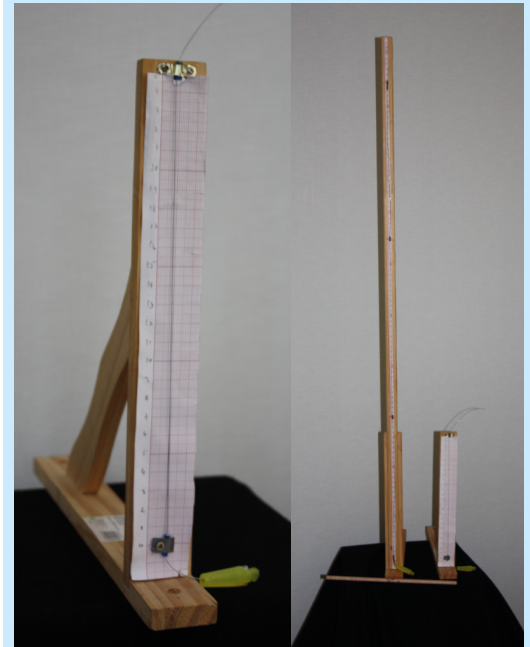
Portanto, podemos dizer que a pressão venosa na veia intermediária laqueada é superior a 100 cm de água. Após a manipulação para individualizar a veia intermediária, o espasmo resultante faz diminuir o calibre da veia. Podem ocorrer complicações e acidentes: dificuldade na punção, laceração da veia, hemorragia pelo orifício da punção e hematomas, que podem inviabilizar a medição.

Conseguiram-se onze medições (64,7%) e tivemos insucesso em seis (35,3%).

Criou-se uma situação de hipertensão venosa em posição pendente (semelhante ao ortostatismo) nas veias da orelha do coelho.

### **Determinação macroscópica**

Foi medida a espessura da orelha no bordo mediano e mais distal, quer da orelha controlo (direita), quer da orelha em estudo (esquerda). Foi medida também a veia auricular intermediária a 10 cm do bordo nas duas orelhas (Fig. 11 e 12).



**Fig.10** Manómetros de coluna de água à esquerda com 25cm de altura e à direita com 100 cm de altura.



**Fig. 11** Medição da espessura da orelha.



**Fig. 12** Medição da espessura da veia intermediária



Fig. 13 Aparelho para fazer biópsias nas orelhas.

Tempo		n
t <sub>0</sub>	0	17
t <sub>1</sub>	1 mês	2
t <sub>2</sub>	3 meses	2
t <sub>3</sub>	4 meses	3
t <sub>4</sub>	5 meses	7
t <sub>5</sub>	6 meses	3

Fig. 14 Número de coelhos ao longo do ensaio

### Necrópsia

O sacrifício do animal foi feito por excesso de anestésico.

Realizámos duas necrópsias ao fim de 30 dias, duas aos 3 meses, três ao 4<sup>o</sup> mês, sete ao 5<sup>o</sup> mês e três ao fim de 6 meses (Fig. 14).

Todos os animais foram necropsiados com estudo do hábito externo, avaliação macroscópica dos órgãos internos e colheita dos órgãos vitais para histopatologia. As orelhas são colhidas para estudo de rotina em microscopia de luz.

Assim, fazem-se biópsias a vários níveis da orelha operada, a esquerda, em estudo e os mesmos na orelha não operada, a direita ou controlo (Fig.9).

Nas orelhas optámos por fazer biópsia com um aparelho criado por nós, que nos dava a orientação do fragmento, fragmento adequado, sem perda de material, que mantinha a veia e suas estruturas vizinhas estáveis e não permitia que se perdessem as suas relações anatómicas. A biópsia tinha um formato de trapézio com a base menor de 5mm uma base maior 10mm e 5mm de altura (Fig.13).

A biópsia atravessava toda a orelha, quer a orelha em estudo quer a de controlo, interessando as veias intermediárias, marginal anterior e marginal posterior, 10 cm acima do bordo inferior da orelha. Fazíamos também uma biópsia sobre as veias mais distais do bordo da orelha, conforme mostra o esquema (Fig.9).

Após as biópsias, as veias que ficam nas orelhas, operadas e não operadas, foram dissecadas com ajuda de lupa, para tentar identificar e localizar as válvulas, fazendo biópsia das mesmas para estudar as alterações que eventualmente possam existir, comparando sempre com a veia contra lateral.

## Resultados

Um coelho morreu durante a quarentena com infecção pulmonar por *pasteurella*, e seguiram para o estudo 17 coelhos (Fig. 14).

O estudo *in vivo* demonstra que não existem diferenças significativas entre as espessuras das orelhas direita (EOD) e esquerda (EOE), ao longo dos vários meses após a cirurgia. Enquanto que a espessura da veia auricular intermediária da

Tabela.I Valores das espessuras das diferentes orelhas, avaliadas *in vivo*.

Tempo	Espessura Orelha Esquerda (EOE)	Espessura Orelha Direita (EOD)
<b>Antes Cirurgia</b>	1,10 ± 0,15	1,16 ± 0,15
<b>1 Mês</b>	1,27 ± 0,21	1,39 ± 0,23
<b>3 Meses</b>	1,38 ± 0,33	1,38 ± 0,30
<b>4 Meses</b>	1,34 ± 0,20	1,40 ± 0,40
<b>5 Meses</b>	1,46 ± 0,25	1,44 ± 0,11
<b>6 Meses</b>	1,37 ± 0,13	1,43 ± 0,33

orelha direita (EVD) e esquerda (EVE), antes e após a cirurgia, mostrou alguns resultados que podem traduzir a ação deste procedimento (Fig. 15 e 16).

Em condições normais, antes da cirurgia ( $t_0$ ), verifica-se que não existem diferenças significativas entre as espessuras das veias, das orelhas direita e esquerda. O valor de  $EOD_{t_0}$  é de  $1,16 \pm 0,15$  e o valor de  $EOE_{t_0}$  é de  $1,10 \pm 0,15$ . Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de  $EOD_{t_0}$  varia entre 1,040 e 1,279 e o de  $EOE_{t_0}$  varia entre 0,980 e 1,219. O valor de  $EVD_{t_0}$  é de  $3,60 \pm 0,36$  e o valor de  $EVE_{t_0}$  é de  $3,77 \pm 0,39$ . Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de  $EVD_{t_0}$  varia entre 3,366 e 3,833 e o de  $EVE_{t_0}$  varia entre 3,517 e



Fig. 15 (A) Medição da espessura da orelha.



Fig. 15(B) Veia intermediária da orelha direita (controle).

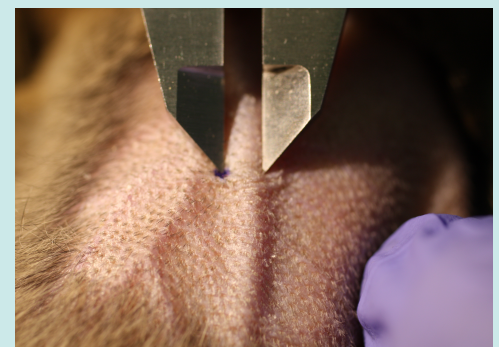


Fig. 16 Veia intermediária da orelha esquerda (teste).

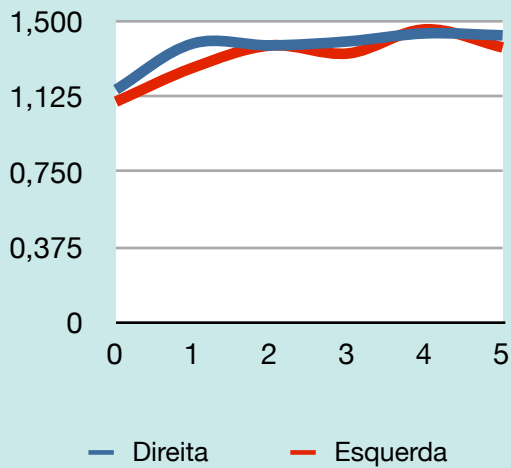


Fig. 17 (A) Variação da espessura das orelhas.

Tempo	EOE	EOD
t <sub>0</sub>	0.980 – 1.219	1.040 – 1.279
t <sub>1</sub>	1.102 – 1.438	1.206 – 1.574
t <sub>2</sub>	1.116 – 1.644	1.140 – 1.619
t <sub>3</sub>	1.180 – 1.499	1.080 – 1.719
t <sub>4</sub>	1.500 – 1.899	1.352 – 1.528
t <sub>5</sub>	1.266 – 1.474	1.166 – 1.694

Fig. 17 (B) Intervalo de confiança a 95% dos valores das espessuras das orelhas. **EOE** - Espessura da orelha esquerda. **EOD** - Espessura da orelha direita.

Tempo	EVE	EVD
t <sub>0</sub>	3.517 – 4.022	3.366 – 3.833
t <sub>1</sub>	4.346 – 4.773	3.360 – 4.059
t <sub>2</sub>	4.525 – 5.174	3.770 – 4.729
t <sub>3</sub>	4.530 – 5.264	3.484 – 4.235
t <sub>4</sub>	4.701 – 5.258	3.443 – 4.166
t <sub>5</sub>	4.641 – 5.468	3.543 – 4.516

Fig. 18 Intervalo de confiança a 95% dos valores das espessuras da veia auricular intermediária das orelhas. **EVE** - Espessura da veia auricular intermediária da orelha esquerda. **EVD** - Espessura da veia auricular intermediária da orelha direita.

4,022 (Tabela I - III, Fig. 17-21) .

Um mês após a cirurgia (t<sub>1</sub>), o valor de EOD<sub>t1</sub> é de 1,39 ± 0,23 e o valor de EOE<sub>t1</sub> é de 1,27±0,21. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EOD<sub>t1</sub> varia entre 1,206 e 1,574 e o de EOE<sub>t1</sub> varia entre 1,102 e 1,438. O valor de EVD<sub>t1</sub> é de 3,71 ± 0,54 e o valor de EVE<sub>t1</sub> é de 4,56 ± 0,33. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EVD<sub>t1</sub> varia entre 3,360 e 4,059 e o de EVE<sub>t1</sub> varia entre 4,346 e 4,773 (Tabela I - III, Fig. 17-21).

Três meses após a cirurgia (t<sub>2</sub>), o valor de EOD<sub>t2</sub> é de 1,38 ± 0,30 e o valor de EOE<sub>t2</sub> é de 1,38±0,33. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EOD<sub>t2</sub> varia entre 1,140 e 1,619 e o de EOE<sub>t2</sub> varia entre 1,116 e 1,644. O valor de EVD<sub>t2</sub> é de 4,25 ± 0,74 e o valor de EVE<sub>t2</sub> é de 4,85 ± 0,50. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EVD<sub>t2</sub> varia entre 3,770 e 4,729 e o de EVE<sub>t2</sub> varia entre 4,525 e 5,174 (Tabela I - III, Fig. 17-21).

Quatro meses após a cirurgia (t<sub>3</sub>), o valor de EOD<sub>t3</sub> é de 1,40 ± 0,40 e o valor de EOE<sub>t3</sub> é de 1,34±0,20. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EOD<sub>t3</sub> varia entre 1,080 e 1,719 e o de EOE<sub>t3</sub> varia entre 1,180 e 1,499. O valor de EVD<sub>t3</sub> é de 3,86 ± 0,58 e o valor de EVE<sub>t3</sub> é de 4,90 ± 0,57. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EVD<sub>t3</sub> varia entre 3,484 e 4,235 e o de EVE<sub>t3</sub> varia entre 4,530 e 5,269 (Tabela I - III, Fig. 17-21).

Cinco meses após a cirurgia (t<sub>4</sub>), o valor de EOD<sub>t4</sub> é de 1,44±0,11 e o valor de EOE<sub>t4</sub> é de 1,46±0,25. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EOD<sub>t4</sub> varia entre 1,352 e 1,528 e o de EOE<sub>t4</sub> varia entre 1,500 e 1,899 O valor de EVD<sub>t4</sub> é de 3,83 ± 0,52 e o valor de EVE<sub>t4</sub> é de 4,98 ± 0,43. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EVD<sub>t4</sub> varia entre 3,443 e 4,166 e o de EVE<sub>t4</sub> varia entre 4,701 e 5,258 (Tabela I - III, Fig. 17-21).

Seis meses após a cirurgia (t<sub>5</sub>), o valor de EOD<sub>t5</sub> é de 1,43±0,33 e o valor de EOE<sub>t5</sub> é de 1,37±0,13. Para o intervalo de confiança a 95%, o valor de EOD<sub>t5</sub> varia entre 1,166 e 1,694 e o de EOE<sub>t5</sub> varia entre 1,266 e 1,474. O valor de EVD<sub>t5</sub> é de 4,03 ± 0,75 e o valor de EVE<sub>t5</sub> é de 5,08 ± 0,60. Para o intervalo de confiança a 95%, o

Tabela.II Valores das diferenças e razão da espessura da veia da orelha esquerda nos intervalos de tempo, avaliadas *in vivo*, antes e depois da cirurgia.

Tempo	Diferença da espessura da veia intermediária esquerda antes e após a cirurgia	Razão entre a espessura da veia intermediária esquerda antes, e após a cirurgia
1 Mês	0,79 ± 0,30	0,83 ± 0,06
3 Meses	1,08 ± 0,75	0,79 ± 0,13
4 Meses	1,03 ± 0,73	0,79 ± 0,12
5 Meses	1,15 ± 0,67	0,78 ± 0,12
6 Meses	1,31 ± 0,66	0,75 ± 0,12

Tabela.III Valores das diferenças e razão da espessura da veia da orelha esquerda nos intervalos de tempo, avaliadas *in vivo*, antes e depois da cirurgia.

Tempo	Espessura da veia intermediária esquerda	Espessura da veia intermediária direita
t <sub>0</sub>	3,77 ± 0,39	3,60 ± 0,36
t <sub>1</sub>	4,56 ± 0,33	3,71 ± 0,54
t <sub>2</sub>	4,85 ± 0,50	4,25 ± 0,74
t <sub>3</sub>	4,90 ± 0,57	3,86 ± 0,58
t <sub>4</sub>	4,98 ± 0,43	3,83 ± 0,52
t <sub>5</sub>	5,08 ± 0,60	4,03 ± 0,75

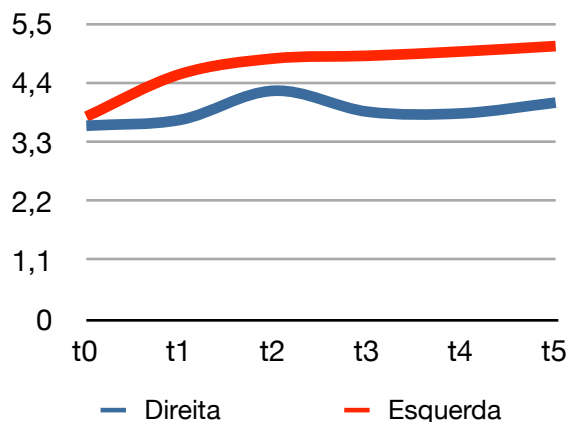


Fig. 20 Variação da espessura da veia auricular intermediária, ao longo dos 5 meses (t<sub>0</sub> a t<sub>5</sub>).

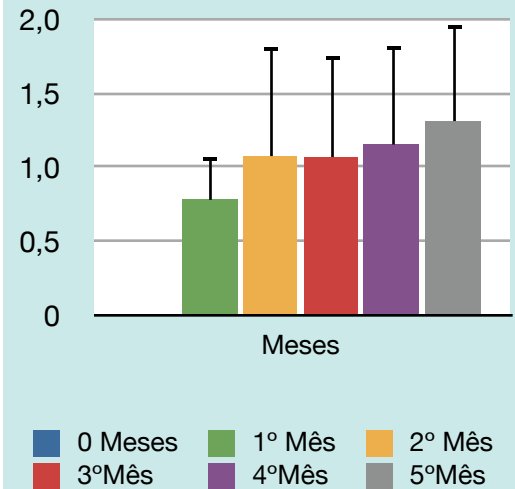


Fig. 19 Valores das diferenças da espessura da veia auricular intermediária da orelha esquerda nos intervalos de tempo, avaliadas *in vivo*, antes e depois da cirurgia.

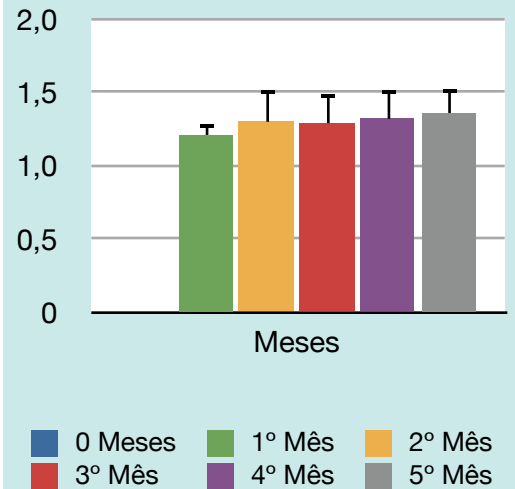


Fig. 21 Valores da razão da espessura da veia auricular intermediária da orelha esquerda nos intervalos de tempo, avaliadas *in vivo*, antes e depois da cirurgia.

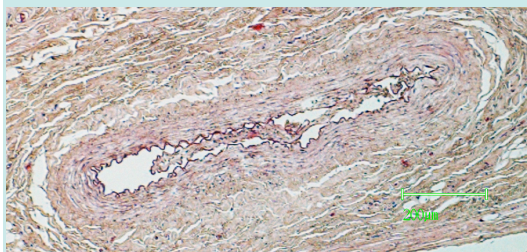


Fig. 22 Veia média da orelha direita mostrando uma válvula - 4º Mês. HE. Ampliação 50x no original

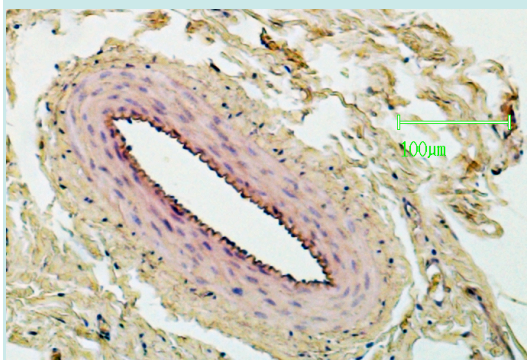


Fig. 23 Veia anterior da orelha operada - 1º Mês. HE. Ampliação 100x no original

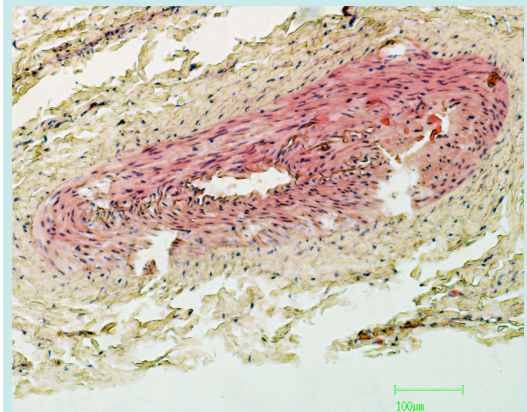


Fig. 24 Veia média da orelha operada - 1º Mês. HE. Ampliação 100x no original

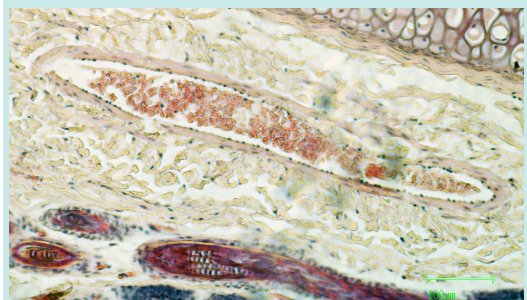


Fig. 25 Veia posterior da orelha operada - 1º Mês. HE. Ampliação 100x no original

valor de  $EVD_{15}$  varia entre 3,543 e 4,516 e o de  $EVE_{15}$  varia entre 4,641 e 5,468 (Tabela I - III, Fig. 17-21).

## Histologia

A observação das lâminas histológicas das orelhas submetidas a cirurgia mostram veias que com frequência apresentam alterações morfológicas da parede e redução do lúmen observado. Nestas veias quase não se observa a presença de válvulas (Fig. 22). A parede apresenta um grande variedade de aspectos morfológicos, em alguns casos com espessamento considerável.

Nos cortes efectuados passado um mês da cirurgia observam-se algumas veias com acentuada proliferação da parede, mantendo na maioria dos vasos com um lúmen razoável. Neste tempo a redução do lúmen é uma imagem rara (1/8) (Fig. 23-26).

As veias anteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $4478 \pm 707,14$ , o que é muito superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $915,16 \pm 157,35$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $28718 \pm 14025,74$ , na orelha operada e na outra é de  $5812 \pm 2779,0$ . Nestes casos os valores do *ratio* são praticamente iguais,  $0,847 \pm 0,051$ , na orelha esquerda e  $0,846 \pm 0,053$ , na orelha direita.

As veias médias na orelha operada apresentam um lúmen de  $4485,3 \pm 310,7$ , o que é muito superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $1294,667 \pm 1390,475$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $68113,33 \pm 505,85$ , na orelha operada e na outra é de  $43017 \pm 32465,022$ . Nestes casos os valores do *ratio* são praticamente iguais,  $0,938 \pm 0,004$ , na orelha esquerda e  $0,959 \pm 0,025$ , na orelha direita.

As veias posteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $20448 \pm 2855,62$ , o que é muito superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $9173,167 \pm 9336,85$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $19132,67 \pm$



*Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes*

3081,191 na orelha operada e na outra é de  $10933,5 \pm 5567,42$ . Nestes casos os valores do *ratio* são muito diferentes,  $0,482 \pm 0,025$  na orelha esquerda e  $0,687 \pm 0,234$  na orelha direita.

As veias inferiores na orelha operada apresentam um lúmen de  $2788 \pm 80,57$  o que é inferior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $4895,5 \pm 5176,21$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $13569,33 \pm 338,145$

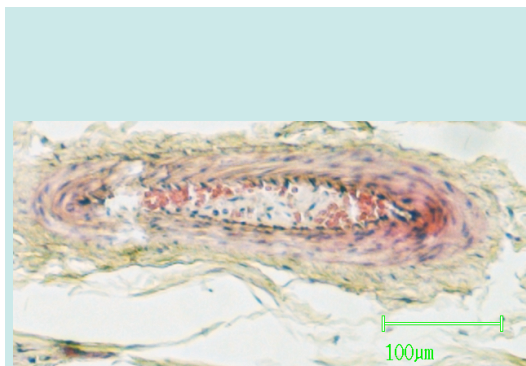


Fig. 26 Veia inferior da orelha operada - 1º Mês. HE. Ampliação 100x no original

Tabela IV . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de um mês de cirurgia.

Topografia	Orelha Direita			Orelha Esquerda		
	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)
Anterior	$915,16 \pm 157,35$	$5812 \pm 2779,0$	$0,847 \pm 0,053$	$4478 \pm 707,14$	$28718 \pm 14025,74$	$0,847 \pm 0,051$
Intermédia	$1294,667 \pm 1390,475$	$43017 \pm 32465,022$	$0,959 \pm 0,025$	$4485,3 \pm 310,7$	$68113,33 \pm 505,85$	$0,0938 \pm 0,004$
Posterior	$9173,1667 \pm 9336,85$	$10933,5 \pm 5567,42$	$0,6869 \pm 0,234$	$20448 \pm 2855,62$	$19132,67 \pm 3081,191$	$0,482 \pm 0,025$
Inferior	$4895,5 \pm 5176,21$	$7794 \pm 6542,2$	$0,759 \pm 0,211$	$2788 \pm 80,57$	$13569,33 \pm 338,145$	$0,829 \pm 0,005$

na orelha operada e na outra é de  $7794 \pm 6542,2$ . Nestes casos os valores do *ratio* são ligeiramente diferentes,  $0,829 \pm 0,005$ , na orelha esquerda e  $0,759 \pm 0,211$ , na orelha direita.

Nos cortes efectuados passado três meses da cirurgia observam-se, nas orelhas submetidas a cirurgia, veias que com frequência apresentam alterações morfológicas da parede e variações do lúmen. A parede apresenta um grande variedade de aspectos morfológicos, em alguns casos com espessamento acentuado (Fig. 27-29).

As veias anteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $11407,25 \pm 817,77$ , o que é superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $2104,33 \pm 70,5$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $25074,75 \pm 5877,38$ , na orelha operada e na outra é de  $11711 \pm 586,87$ . Nestes casos os valores do *ratio* são diferentes,  $0,680 \pm 0,066$ , na

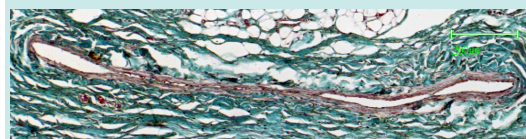


Fig. 27 Veia anterior da orelha operada - 3º Mês. TM. Ampliação 50x no original

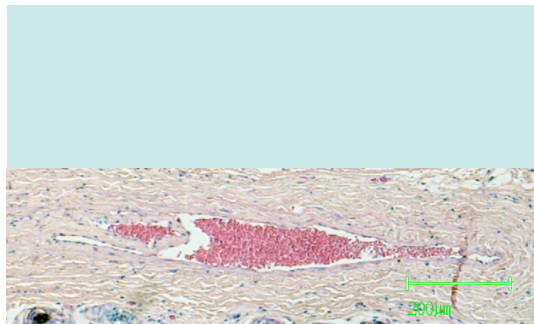


Fig. 28 Veia posterior da orelha operada - 3º Mês. HE. Ampliação 50x no original

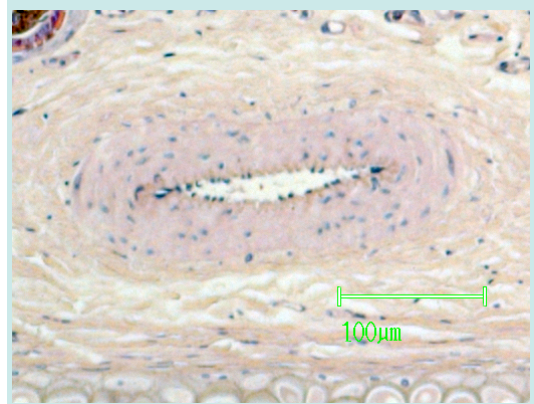


Fig. 29 Veia inferior da orelha operada - 3º Mês. HE. Ampliação 100x no original

orelha esquerda e  $0,847 \pm 0,009$ , na orelha direita.

As veias médias na orelha operada apresentam um lúmen de  $1583,67 \pm 589,15$ , o que é muito inferior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $3147,16 \pm 3225,069$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $13354,67 \pm 788,04$ , na orelha operada e na outra é de  $35463,5 \pm 15151,244$ . Nestes casos os valores do *ratio* são praticamente iguais,  $0,895 \pm 0,034$ , na orelha esquerda e  $0,888 \pm 0,118$ , na orelha direita.

As veias posteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $12032 \pm 11799,6$ , o que é inferior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $14721,67 \pm 924,7$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $20102,67 \pm 4361,17$ , na orelha operada e na outra é de  $24114,667 \pm 2584,43$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,685 \pm 0,285$ , na orelha esquerda e  $0,62 \pm 0,028$  na orelha direita.

As veias inferiores na orelha operada apresentam um lúmen de  $755,33 \pm 47,37$ , o que é inferior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $1929,67 \pm 517,35$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $11674 \pm 263,09$ , na

Tabela V . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de três meses de cirurgia.

Topografia	Orelha Direita			Orelha Esquerda		
	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)
Anterior	$2104,33 \pm 70,5$	$11751 \pm 586,87$	$0,847 \pm 0,009$	$11407,25 \pm 817,77$	$25074,75 \pm 5877,38$	$0,680 \pm 0,066$
Intermédia	$3147,16 \pm 3225,069$	$35463,5 \pm 15151,244$	$0,888 \pm 0,118$	$1583,67 \pm 589,15$	$13354,67 \pm 788,04$	$0,895 \pm 0,034$
Posterior	$14721,67 \pm 924,7$	$24114,667 \pm 2584,43$	$0,62 \pm 0,028$	$12032 \pm 11799,6$	$20102,67 \pm 4361,17$	$0,685 \pm 0,285$
Inferior	$1929,67 \pm 517,35$	$21304,67 \pm 545,89$	$0,91 \pm 0,022$	$755,33 \pm 47,37$	$11674 \pm 263,09$	$0,939 \pm 0,003$

orelha operada e na outra é de  $21304,67 \pm 545,89$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,939 \pm 0,003$ , na orelha esquerda e  $0,91 \pm 0,022$ , na orelha direita.

Nos cortes efectuados passados quatro meses da cirurgia observam-se imagens semelhantes às observadas aos três meses de evolução.

As veias anteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $38909,5 \pm 39791,22$ , o que é muito superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $5409,9 \pm 1290,6$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $33125,16 \pm 17348,37$  na orelha operada e na outra é de  $19969,44 \pm 534,18$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,632 \pm 0,263$ , na orelha esquerda e  $0,775 \pm 0,082$ , na orelha direita.

As veias médias na orelha operada apresentam um lúmen de  $9184,67 \pm 1361,58$ , o que é inferior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $15697,8 \pm 9651,47$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $98735 \pm 5542,12$ , na orelha operada e na outra é de  $37373,77 \pm 30534,33$ . Nestes casos os valores do *ratio* são praticamente iguais,  $0,915 \pm 0,009$ , na orelha esquerda e  $0,669 \pm 0,252$ , na orelha direita.

As veias posteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $71688,5 \pm 69673$ , o que é superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $64575,7 \pm 2660,4$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $32437,67 \pm 3283,98$ , na orelha operada e na outra é de  $22787,67 \pm 3362,05$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,497 \pm 0,337$ , na orelha esquerda e  $0,261 \pm 0,036$ , na orelha direita.

As veias inferiores na orelha operada apresentam um lúmen de  $1257,67 \pm 1017,33$ , o que é muito inferior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $76482,17 \pm 78580,2$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $8243,67 \pm 6378,78$ , na orelha operada e na outra é de  $18627 \pm 13821,11$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,752 \pm 0,247$ , na orelha esquerda e  $0,368 \pm 0,214$ , na orelha direita.

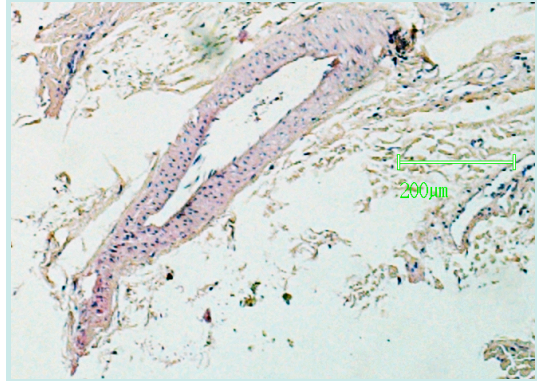


Fig. 30 Veia média da orelha operada - 5º Mês. HE. Ampliação 50x no original

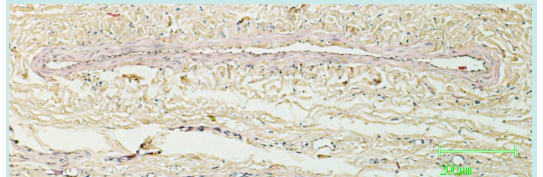


Fig. 31 Veia posterior da orelha operada - 5º Mês. HE. Ampliação 50x no original



Fig. 32 Veia inferior da orelha operada - 5º Mês. HE. Ampliação 100x no original

Tabela VI . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de quatro meses de cirurgia.

Topografia	Orelha Direita			Orelha Esquerda		
	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)
Anterior	5409,9± 1290,6	19969,44 ± 534,18	0,775 ± 0,082	38909,5 ± 39791,22	33125,16 ± 17348,37	0,632 ± 0,263
Intermédia	15697,8 ± 9651,47	37373,77 ± 30534,33	0,669 ± 0,252	9184,67 ± 1361,58	98735 ± 5542,12	0,9151 ± 0,009
Posterior	64575,7 ± 2660,4	22787,67 ± 3362,05	0,261 ± 0,036	71688,5 ± 69673	32437,67 ± 3283,98	0,497 ± 0,337
Inferior	76482,17 ± 78580,2	18627 ± 13821,11	0,368 ± 0,214	1257,67 ± 1017,33	8243,67 ± 6378,78	0,752 ± 0,247



Fig. 33 Veia anterior da orelha operada - 6º Mês. HE. Ampliação 50x no original

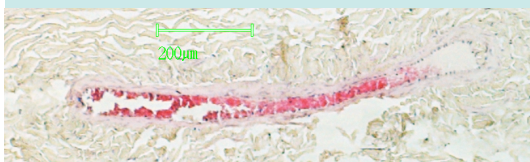


Fig. 34 Veia posterior da orelha operada - 6º Mês. HE. Ampliação 50x no original

Nos cortes efectuados passado cinco meses da cirurgia observam-se imagens semelhantes às observadas aos três meses de evolução, alguns casos com espessamento da parede e redução do lúmen, outros com dilatação do lúmen e com frequência aspecto de estase (Fig. 30-32).

As veias anteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $1169,25 \pm 195,77$ , o que é superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $567,33 \pm 73,63$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $6055,75 \pm 385,31$  na orelha operada e na outra é de  $3863,33 \pm 95,72$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,838 \pm 0,031$ , na orelha esquerda e  $0,853 \pm 0,023$ , na orelha direita.

As veias médias na orelha operada apresentam um lúmen de  $24175 \pm 21842,77$ , o que é superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $10170,83 \pm 9541,37$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $79991,25 \pm 67313,56$ , na orelha operada e na outra é de  $155991 \pm 181599,75$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,802 \pm 0,065$ , na orelha esquerda e  $0,869 \pm 0,117$ , na orelha direita.

As veias posteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $11128 \pm 13514,42$  o que é inferior aos mesmos vasos da orelha

não operada, cujo lúmen foi de  $34776 \pm 5921,89$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $29368 \pm 12429,41$  na orelha operada e na outra é de  $22435,25 \pm 1351,26$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,762 \pm 0,208$  na orelha esquerda e  $0,395 \pm 0,049$  na orelha direita.

As veias inferiores na orelha operada apresentam um lúmen de  $11914,75 \pm 7081,77$  o que é muito superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $2168,6 \pm 953,30$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $18708 \pm 5717,60$ , na orelha operada e na outra é de  $7142,6 \pm 1113,19$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,618 \pm 0,205$ , na orelha

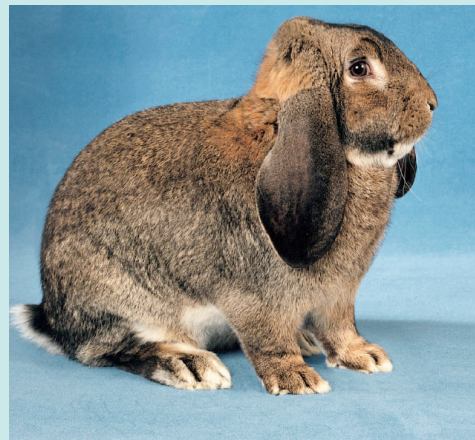


Tabela VII . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de cinco meses de cirurgia.

Topografia	Orelha Direita			Orelha Esquerda		
	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)
Anterior	$567,33 \pm 73,63$	$3863,33 \pm 95,72$	$0,853 \pm 0,023$	$1169,25 \pm 195,77$	$6055,75 \pm 385,31$	$0,838 \pm 0,031$
Intermédia	$10170,83 \pm 9541,37$	$155991 \pm 181599,75$	$0,869 \pm 0,117$	$24175 \pm 21842,77$	$79991,25 \pm 67313,56$	$0,802 \pm 0,065$
Posterior	$34776 \pm 5921,89$	$22435,25 \pm 1351,26$	$0,395 \pm 0,049$	$11128 \pm 13514,42$	$29368 \pm 12429,41$	$0,762 \pm 0,208$
Inferior	$2168,6 \pm 953,30$	$7142,6 \pm 1113,19$	$0,767 \pm 0,093$	$11914,75 \pm 7081,77$	$18708 \pm 5717,60$	$0,618 \pm 0,205$

esquerda e  $0,767 \pm 0,093$ , na orelha direita.

Nos cortes efectuados passado seis meses da cirurgia observam-se imagens semelhantes ao tempo anterior, embora sendo mais frequentes as que traduzem estase (Fig. 33 e 34)

As veias anteriores na orelha operada apresentam um lúmen de  $27509 \pm 650,75$  o que é superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de  $1669 \pm 250,31$ . O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de  $38611,67 \pm 724,27$ , na orelha operada e na outra é de  $13612,5 \pm 2461,43$ . Nestes casos os valores do *ratio* são  $0,584 \pm 0,01$  na orelha esquerda e



0,888 ± 0,033 na orelha direita.

As veias médias na orelha operada apresentam um lúmen de 12915 ± 1016,75 o que é inferior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de 18311,167 ± 18343,198. O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de 181266,67 ± 40059,89 na orelha operada e na outra é de 74231 ± 67568,06. Nestes casos os valores do *ratio* são 0,931 ± 0,011 na orelha esquerda e 0,842 ± 0,051 na orelha direita.

As veias posteriores na orelha operada apresentam um lúmen de 48724,167 ± 35841,85 o que é superior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de 10168,167 ± 10318,45. O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de 45931,167 ± 26744,73 na orelha operada e na outra é de 22284,83 ± 6672,03. Nestes casos os valores do *ratio* são 0,519 ± 0,121 na orelha esquerda e 0,773 ± 0,20 na orelha direita.

As veias inferiores na orelha operada apresentam um lúmen de 5523,5 ± 1072 o que é muito inferior aos mesmos vasos da orelha não operada, cujo lúmen foi de 36391,78 ± 38125,48. O valor da área ocupada pela parede vascular em secção é de 20112,167 ± 4570,74 na orelha operada e na outra é de 61243,56 ± 42650,79. Nestes casos os valores do *ratio* são 0,784 ± 0,007, na orelha esquerda e 0,714 ± 0,123 na orelha direita.

Tabela VIII . Valores do estudo histomorfométrico nos vasos das orelhas ao fim de seis meses de cirurgia.

Topografia	Orelha Direita			Orelha Esquerda		
	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)	Lúmen (L)	Parede (P)	Ratio (L/L+P)
Anterior	1669 ± 250,31	13612,5 ± 2461,43	0,888 ± 0,033	27509 ± 650,75	38611,67 ± 724,27	0,584 ± 0,01
Intermédia	18311,167 ± 18343,198	74231 ± 67568,06	0,842 ± 0,051	12915 ± 1016,75	181266,67 ± 40059,89	0,931 ± 0,011
Posterior	10168,167 ± 10318,45	22284,83 ± 6672,03	0,773 ± 0,20	48724,167 ± 35841,85	45931,167 ± 26744,73	0,519 ± 0,121
Inferior	36391,78 ± 38125,48	61243,56 ± 42650,79	0,714 ± 0,123	5523,5 ± 1072	20112,167 ± 4570,74	0,784 ± 0,007

## Discussão

Os resultados obtidos mostram claramente uma alteração morfológica significativa da parede das veias, causada pela cirurgia efectuada.

Estas alterações não são constantes ao longo do tempo e têm uma variação considerável, de animal para animal. Este tipo de modificações morfológicas para um estudo mais aprofundado necessitam de uma maior amostra, que calculamos não inferior a dez animais em cada tempo estudado.

Verifica-se também que existe uma grande diferença de resposta entre as veias segundo o departamento topográfico a que pertencem - anterior, médio, posterior e inferior. Esta diferença não pode ser explicada por diferenças morfológicas significativas, podendo estar relacionadas com o calibre dos vasos e fenómenos da fisiologia circulatória, o que está de acordo com estudos anteriores<sup>12,176-180</sup> e que em estudos posteriores deve ser melhor esclarecido.

Quando comparamos os lúmens nos vasos da orelha operada com a orelha controlo verificamos que se observam algumas diferenças ligeiras (Fig. 35-37). Tomando apenas os valores médios observamos que tirando o valor do 5º mês, os restantes são ligeiramente superiores. O valor máximo do lúmen ocorre pelo quarto mês, o que deve ser atribuído ao desenvolvimento fisiológico do animal e não é alterado pelo procedimento cirúrgico.

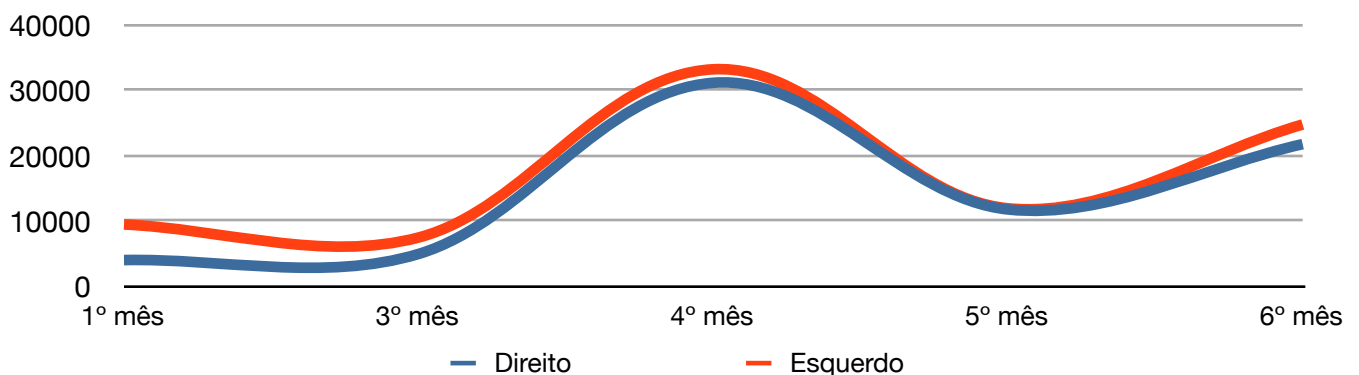


Fig. 35 Variação do valor médio do lúmen das veias das orelhas ao longo do tempo.

Estes dados traduzem uma alteração induzida pelo procedimento cirúrgico que não é muito profunda ao nível do lúmen, cuja avaliação mais detalhada se justifica com uma amostra maior.

A parede das veias nas orelhas submetidas a cirurgia apresentam uma grande variação ao longo do tempo bem como respostas diferentes quando se consideram veias diferentes - anterior, intermédia, posterior e inferior, o que está de acordo com diversos estudos anteriores<sup>23,76</sup>. Estas variações traduzem algumas respostas diferentes para um único procedimento, a laqueação num determinado sector. Estas diferenças devem reflectir o que ocorre na circulação venosa na orelha deste animal, que traduzem a estrutura dimensional desta circulação e não apenas a estrutura histológica das paredes destes vasos. Para esclarecer melhor a consequência da laqueação nas veias ao nível morfológico e funcional, parece-nos necessário conhecer melhor a estrutura desta rede venosa. A estrutura histológica é semelhante, contudo a pressão a que cada um destes vasos está submetido, bem como a velocidade circulatória em cada um, é diferente dos restantes. Também ao longo do tempo poderá haver uma resposta diferente ou pelo menos a um ritmo diferente.

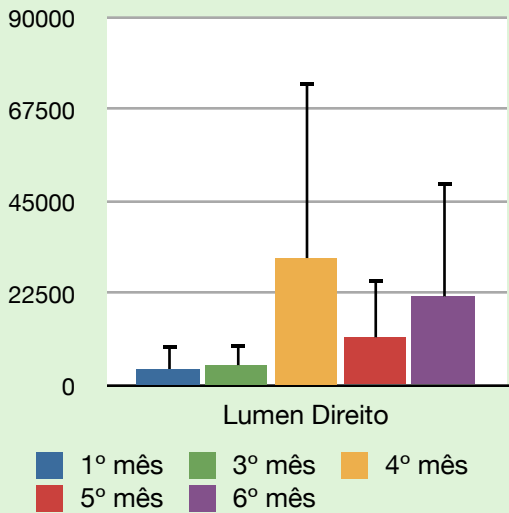


Fig. 36 Variação do valor médio do lúmen das veias da orelha direita ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão

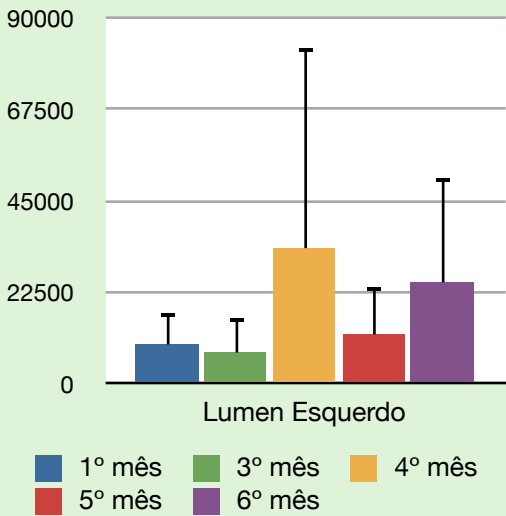


Fig. 37 Variação do valor médio do lúmen das veias da orelha esquerda ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão



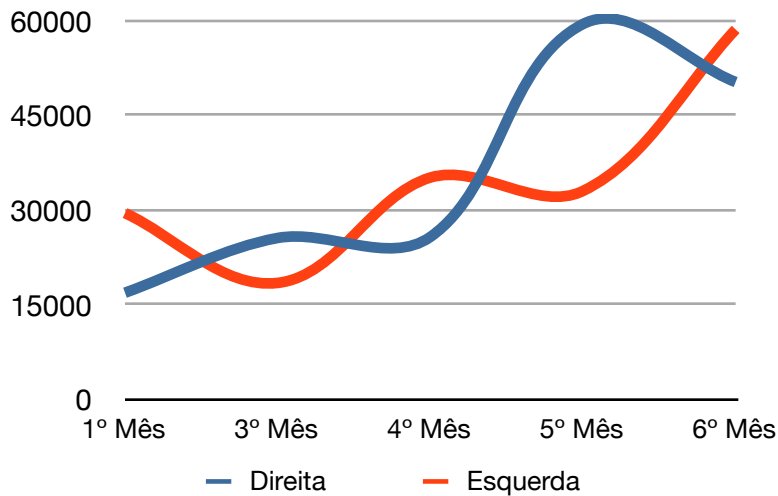


Fig. 38 Variação do valor médio da parede das veias das orelhas ao longo do tempo.

A falta de um modelo animal para investigar a etiologia das varizes faz com que a sua procura não pare<sup>199,206,207</sup>. O nosso modelo, devidamente adaptado, pode ajudar a procurar a causa das varizes, avaliar a eficácia das terapêuticas médicas e cirúrgicas, testar novas estratégias terapêuticas e novos medicamentos e os seus benefícios.

Muito se tem escrito sobre a influência do sexo no desenvolvimento das varizes<sup>57,60,61</sup>. Este modelo pode ajudar a investigar esta questão avaliando a influência das hormonas, estrogénios e progesterona, utilizando coelhas grávidas e não grávidas, e a sua repercussão na formação e evolução das varizes .

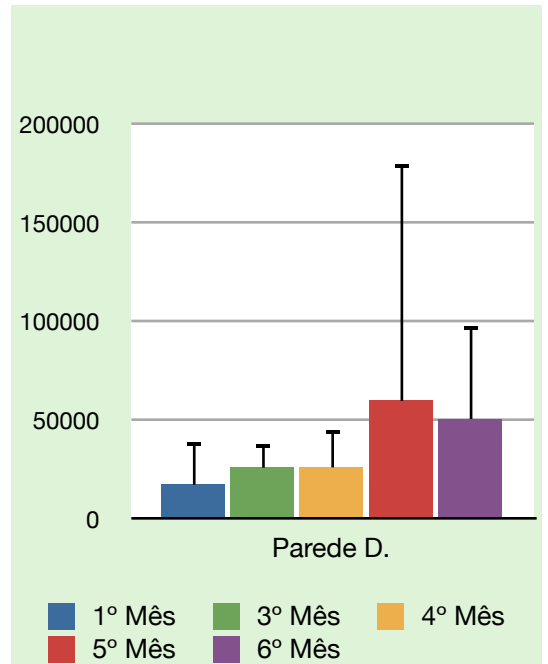


Fig. 39 Variação do valor médio da parede das veias da orelha direita ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.

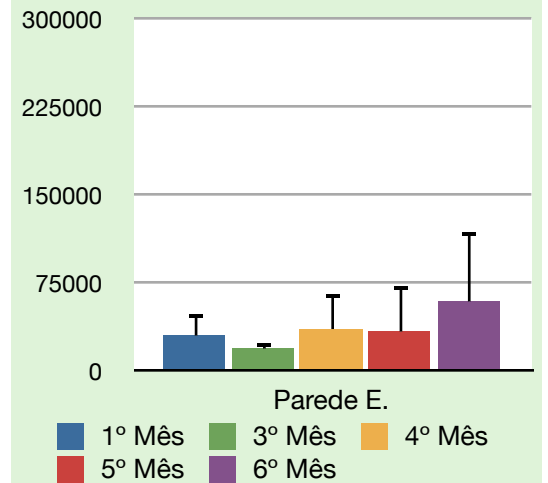


Fig. 40 Variação do valor médio da parede das veias da orelha esquerda ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.

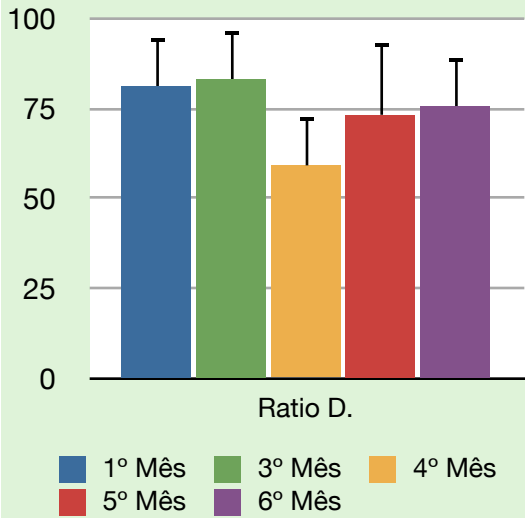


Fig. 42 Variação do valor médio do *ratio* das veias da orelha direita ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.

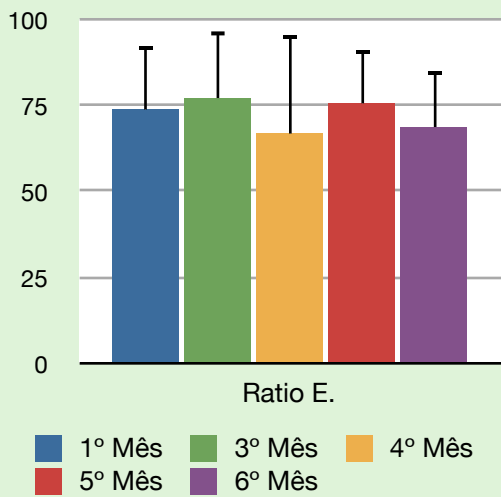


Fig. 43 Variação do valor médio do *ratio* das veias da orelha esquerda ao longo do tempo com o respectivo desvio padrão.

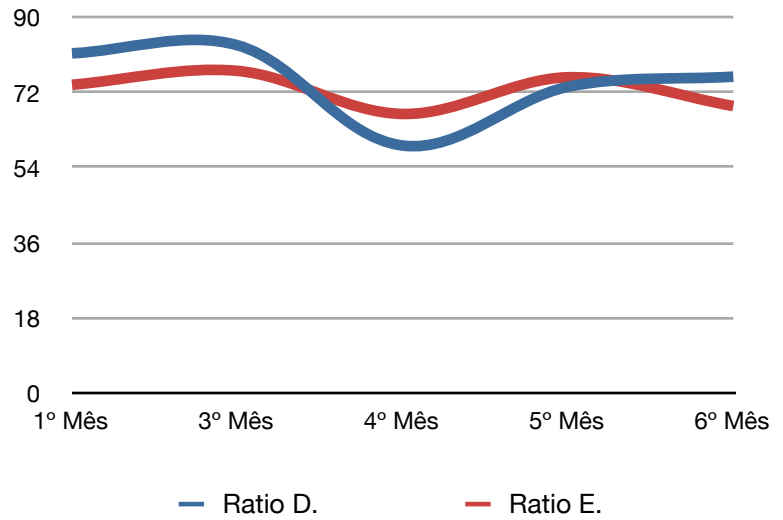


Fig. 41 Variação do valor médio do *ratio* das veias das orelhas ao longo do tempo.

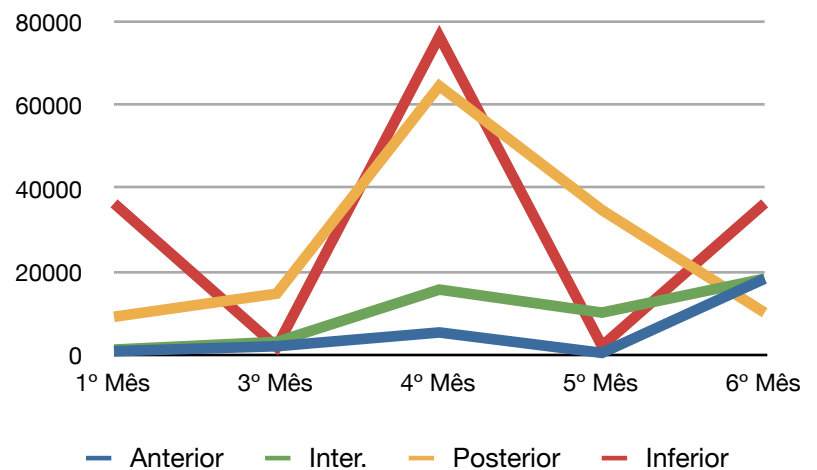


Fig. 44 Variação da área dos lúmens das veias orelha direita durante o ensaio.

Contribuição para a criação de um modelo experimental de varizes

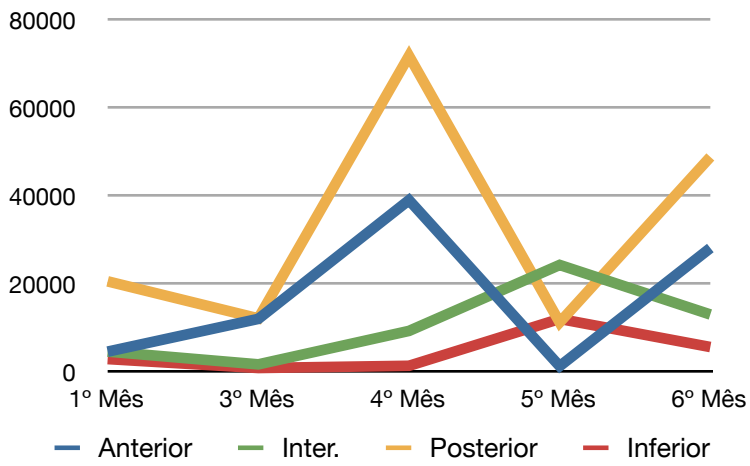


Fig. 45 Variação da área dos lúmens das veias orelha esquerda durante o ensaio.

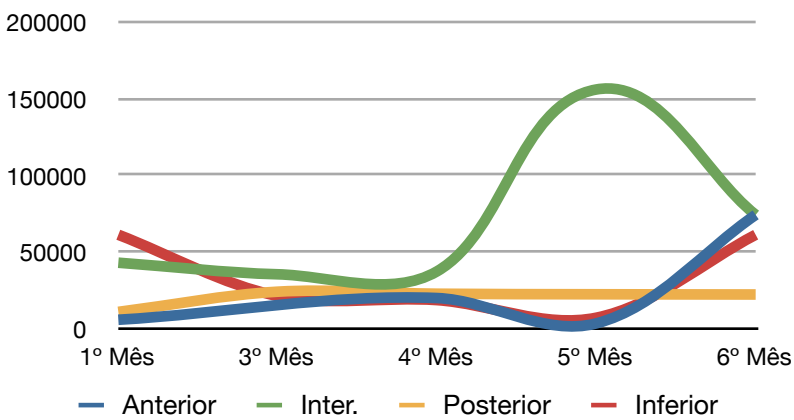


Fig. 46 Variação da área das paredes das veias orelha direita durante o ensaio.

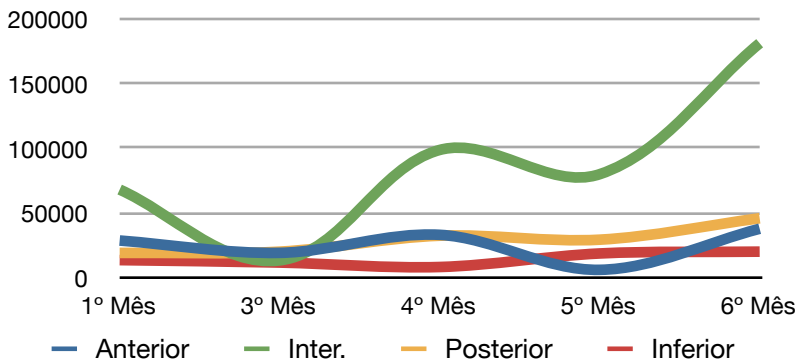


Fig. 47 Variação da área das paredes das veias da orelha esquerda durante o ensaio.



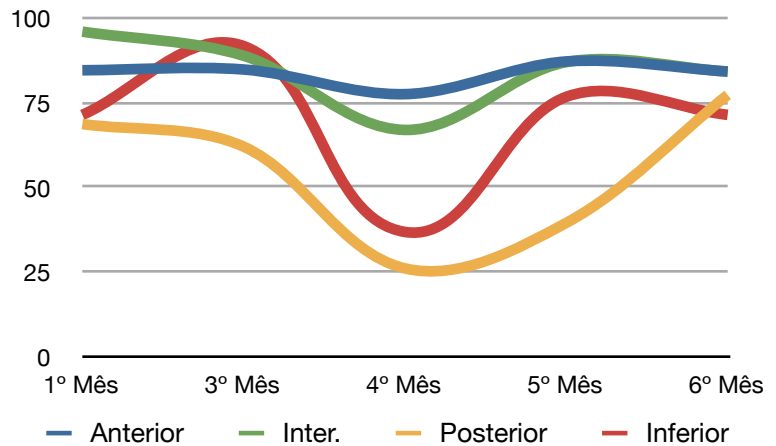


Fig. 48 Variação da área dos *ratio* das veias da orelha direita durante o ensaio.

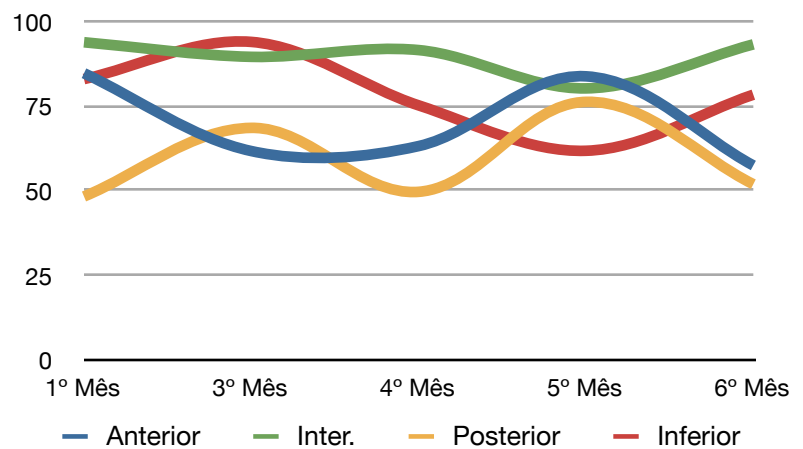


Fig. 49 Variação da área dos *ratio* das veias da orelha esquerda durante o ensaio.

Este modelo não evidencia manifestações clínicas de insuficiência venosa crónica mesmo ao fim de seis meses de evolução, o que corresponde no homem a cerca de seis anos. No desenvolvimento deste modelo tivemos algumas dificuldades que foram ultrapassadas, como por exemplo as biópsias das veias das orelhas.

Este coelho parece ser um animal com bastante utilidade para o estudo da doença venosa, através da indução de lesões por laqueação ou por outros mecanismos.

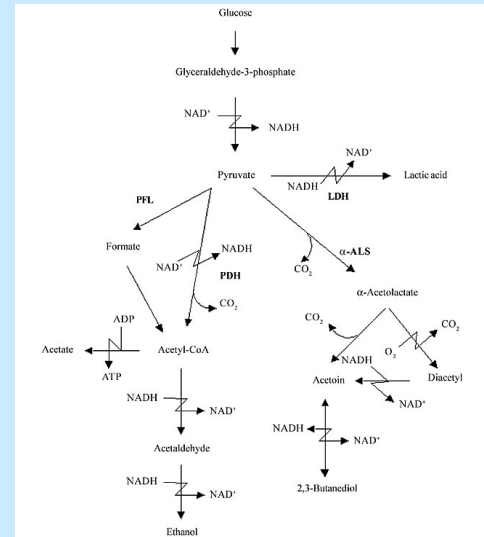
## Conclusões

O modelo proposto é financeiramente sustentável, de execução relativamente fácil e capaz de induzir alterações morfológicas e funcionais nas veias da orelha do animal ensaiado.

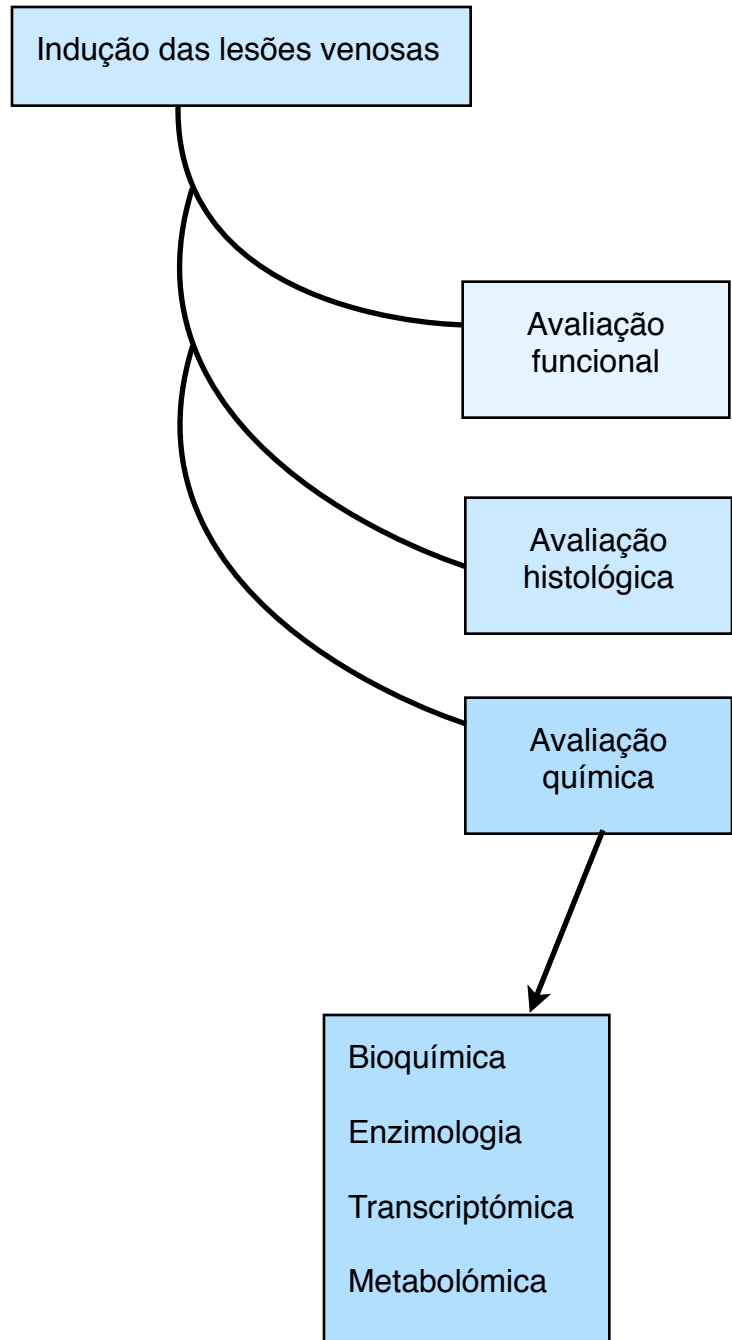
As alterações morfológicas observadas neste modelo aproximam-se do descrito para as varizes na espécie humana. Não se pode concluir no entanto, que se trata de um modelo de varizes da patologia venosa crónica porque não acarretou parte das lesões morfológicas e alterações funcionais esperadas nesta patologia.

Este modelo necessita de ser complementado por avaliações moleculares em termos gerais e em termos locais, envolvendo estudos de patologia clínica, transcriptómica, metabolómica e química.

Sugerimos na continuação deste estudo uma avaliação do estado inflamatório, avaliação das metaloproteinases ao nível dos tecidos da orelha, transcriptómica para enzimas do metabolismo intremediário e metabolómica das paredes vasculares.



**Sugestão de continuação dos estudos:**



## Bibliografia

1. Baltazar de Matos Caeiro. Estradas do corpo, História da Angiologia e da Cirurgia Vasculard. Tupam Editores, Lisboa, 1989.
2. Toledano, Ariel. Histoire de la Phlebologie, Vernazobres-Greco, 2011
3. Fegan G. Varicose veins: compression sclerotherapy. London: Heinemann Medical; 1967.
4. de Medeiros. Cirurgia de varizes: história e evolução. *J Vasc Bras* 2006;5(4):295-302.
5. Carrel A. La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902;93:859-64.
6. Muller R. Mise au point sur la phlébectomie ambulatoire selon Muller. *Phlébologie* 1996, 49:335-344.
7. Cabrera Garrido J,R., Cabrera Garcia-Olmedo J.R., Garcia-Olmedo M.A.- Elargissement des limites de la sclérothérapie: nouveaux produits sclerosants. *Phlébologie* 1997; 50(2): 181-8.
8. Monfreux A. Traitement sclérosant des troncs saphéniens et leurs collaterals de gros calibre par la méthode de MUS. *Phlébologie* 1997; 50(3): 351-3.
9. Tessari L., Nouvelle technique d'obtention de la scléro-mousse. *Phlébologie* 2000; 53:129.
10. Lebard C, Zucarelli F. Destruction de la grande veine saphène par le système closure. *Phlébologie* 2001; 54;3: 285-291.
11. Pittaluga P, Rea B, Barbe R, Guex JJ, Methode ASVAL: Principes et resultants preliminaires. *Phlébologie*. 2005; 58: 175-181.
12. Elsharawy MA, Naim MM, Abdelmaguid EM, Al-Mulhim AA. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(2):219-24.
13. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg* 2009;96(11):1231-42.
14. Cotton LT. Varicose veins. Gross anatomy and development. *Br J Surg* 1961;48:589-98.
15. Kistner RL. Primary venous valve incompetence of the leg. *Am J Surg* 1980;140(2):218-24.
16. Blanchemaison P. [Significance of venous endoscopy in the exploration and the treatment of venous insufficiency of the legs]. *J*

*Mal Vasc* 1992;17 Suppl B:109-12.

17. Corcos L, De Anna D, Dini M, Macchi C, Ferrari PA, Dini S. Proximal long saphenous vein valves in primary venous insufficiency. *J Mal Vasc* 2000;25(1):27-36.

18. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg* 1998;27(1):158-66.

19. Labropoulos N, Giannoukas AD, Delis K, Mansour MA, Kang SS, Nicolaides AN, et al. Where does venous reflux start? *J Vasc Surg* 1997;26(5):736-42.

20. Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Saphenous vein reflux without incompetence at the saphenofemoral junction. *Br J Surg* 1994;81(10):1452-4.

21. Bernardini E, De Rango P, Piccioli R, Bisacci C, Pagliuca V, Genovese G, et al. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and hemodynamic data from a 9-year experience. *Ann Vasc Surg* 2010;24(6):709-20.

22. Qureshi MI, MacDonald A, Wing L, Lim CS, Ellis M, Franklin IJ, et al. Neither Ascending nor Descending Theory Can Fully Explain the Pattern of Venous Reflux in Patients with Primary Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 2010;51(3):791-792.

23. Piulachs P, Vidal-Barraquer F. Pathogenic study of varicose veins. *Angiology* 1953; 4: 59-63

24. Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, Sametis MT, Taccoen A, Incadella J, Nicolaides AN. Mesure du flux Doppler laser *in vivo* et réactivité de la paroi veineuse normale et anormale. *J Mal Vesc* 1996; 21(suppl.C):253-8.

25. Haimovic H. Arteriovenous shunting in varicose veins. *J Vasc Surg* 1985; 2:684-9.

26. Mayall RC. Síndrome de hiperostomia. Contribuição ao seu estudo clínico e radiológico. Memória apresentada à Academia Nacional de Medicina, Rio de Janeiro, 1957.

27. US Department of Health and Welfare. National Health Survey 1935-1936. Preliminary Report. The Magnitude of the Chronic Disease Problem in the United States. Washington DC, 1938.

28. Braga A e Barradas do Amaral C. Doença Venosa Periférica. Estudo Multicêntrico Nacional de Prevalência. Colaboração da OM portuguesa, 1986.

29. Laing W. Chronic Venous Disease of the Leg. London: Office of Health Economics, 1992.



30. Testut L, Latarjet A. *Traité D'Anatomie Humaine*, Neuvième édition, Tome Deuxième, Paris: G.Doin & CIE, 1948.
31. Perrin M. Affections veineuse chroniques des membres inferieurs. Généralités. Rappel anatomoque et physiologique. EMC (Elsevier SAS, Paris) Techniques chirurgicales – Chirurgie vasculaire, 42-160, 2006.
32. Alberto Caggiati, MD, John J. Bergan, MD, FACS, FRCS (Hon), Peter Gloviczki, MD, Gorges Jantet, MD, Colin P. Wendell-Smith, MD, and Hugo Partsch, MD, an International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology. Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg* 2002;36: 416-22.
33. Coleridge-Smith P., Labropoulos N., Partsch H, Myers K., Nicolaides A., Cavezzi A. Duplex Ultrasound Investigation of the Veins in Chronic Venous Disease of the Lower Limbs—UIP Consensus Document. Part I. Basic Principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31, 83–92 (2006)
34. Thomson H. The surgical anatomy of the superficial and perforating veins of the lower limb. *Ann R Coll Surg Engl.* 1979;61(3):198-205.
35. Delis KT, Knaggs AL, Khodabakhsh P. Prevalence, anatomic patterns, valvular competence, and clinical significance of the Giacomini vein. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1174-83.
36. Gillot Cl. Surgical anatomy of perforating veins of the leg. *Phlébologie.* 1987;40:563-74.
37. Basmajian JV. The distribution of valves in the femoral, external iliac, and common iliac veins and their relationship to varicose veins. *Surg Gynecol Obstet.* Nov 1952;95(5):537-542.
38. Blanchemaison Ph, Griton Ph, Hugentobler JP, Cloarec M..Les valvules ostiales du sujet variqueux. Examen endoscopique. *Phlebologie* 1991;44:615-22.
39. van Bemmelen S, Hoyneck van Papendrecht AA, Hodde K, Klopper PJ. A study of valve incompetence that developed in an experimental model of venous hypertension. *Arch Surg* 1986;121(9):1048-52.
40. Van-Cleef JF. Modèle dynamique de la pompe musculaire du mollet dans l'insuffisance veineuse profonde. *Phlebologie* 1992; 45:259-63.
41. Alimi YS, Barthelemy P, Juhan C. Venous pump of the calf: a study of venous and muscular pressures. *J Vasc Surg* 1994;20:728-35.

42. Araki CT, Back TL, Padberg FT, Thompson PN, Jamil Z, Lee BC, et al. The significance of calf muscle pump function in venous ulceration. *J Vasc Surg* 1994;20:872-7.
43. Ludbrook J. The musculovenous pumps of the human lower limb. *Am Heart J* 1966;71:635-41.
44. Pollack AA, Wood EH. Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture. *J Appl Physiol* 1949;1:649-62.
45. White JV, Katz ML, Cisek P, Kreithen J. Venous outflow of the leg: anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus. *J Vasc Surg* 1996;24:819-24.
46. Katz AI, Chen Y, Moreno AH. Flow through a collapsible tube: experimental analysis and mathematical model. *Biophysical J* 1969;9: 1261-79.
47. Goldman MP, Fronck A. Anatomy and pathophysiology of varicose veins. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:138-45.
48. Burnand KG. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb. In: Gloviczki P, Yao JST, editors. Handbook of venous disorders Guidelines of the American Venous Forum. 2nd ed. London: Arnold; 2001. p. 49-57.
49. Nicolaides AN, Hussein MK, Szendro G, Christopoulos D, Vasdekis S, Clarke H. The relationship of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. *J Vasc Surg* 1993;17:414-9.
50. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Poncot-Makinen CO, Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004; 40: 650–659.
51. Laurikka JO, Sisto T, Tarkka MR, Auvinen O, Hakama M. Risk indicators for varicose veins in forty- to sixty-year-olds in the Tampere varicose vein study. *World J Surg* 2002; 26:648–651.
52. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *J Vasc Surg* 1995; 22: 622–628.
53. Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, Clay R, Shaughnessy W, Stans A. Evaluation and management of pain in patients with Klippel–Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics* 2005; 115: 744–749.
54. Kihiczak GG, Meine JG, Schwartz RA, Janniger CK. Klippel–Trenaunay syndrome: a multisystem disorder possibly resulting from a pathogenic gene for vascular and tissue overgrowth. *Int J Dermatol* 2006; 45: 883–890.

55. Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stanson AW, Clay RP, Gloviczki P. Klippel–Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 28–36.
56. Hirai M, Naiki K, Nakayama R. Prevalence and risk factors of varicose veins in Japanese women. *Angiology* 1990; 41: 228–232.
57. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23: 103–111.
58. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FG. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999; 318: 353–356.
59. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988; 4: 96–101.
60. Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, Chen C. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. *J Surg Res* 2007; 141: 311–316.
61. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008; 23: 85–98.
62. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 149–153.
63. Campbell B. Varicose veins and their management. *BMJ* 2006; 333: 287–292.
64. Boivin P, Cornu-Thenard A, Charpak Y. Pregnancy-induced changes in lower extremity superficial veins: an ultrasound scan study. *J Vasc Surg*. Sep 2000;32(3):570-574.
65. Cordts PR, Gawley TS. Anatomic and physiologic changes in lower extremity venous hemodynamics associated with pregnancy. *J Vasc Surg*. Nov 1996;24(5):763-767.
66. Widmer LK. *Peripheral Venous Disorders* Basel III, Hans Huber, Bern. 1978.
67. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol*. Feb 2003;56(2):171-179.
68. Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidemiol Community Health*. Sep 1981;35(3):213-217.
69. Canonico S, Gallo C, Paolisso G, Pacifico F, Signoriello G, Sciaudone G, Ferrara N, Piegari V, Varricchio M, Rengo F.

Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population. *Angiology*. Feb 1998;49(2):129-135.

70. Shafik A, El-Sharkawy A, Sharaf WM. Direct measurement of intra-abdominal pressure in various conditions. *Eur J Surg*. Dec 1997;163(12):883-887.

71. Noblett KL, Jensen JK, Ostergard DR. The relationship of body mass index to intra-abdominal pressure as measured by multichannel cystometry. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1997;8(6):323-326.

72. Sobolewski AP, Deshmukh RM, Brunson BL, McDevitt DT, VanWagenen TM, Lohr JM, Welling RE. Venous hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg*. Dec 1995;5(6):363-369.

73. Stepniakowski K, Egan BM. Additive effects of obesity and hypertension to limit venous volume. *Am J Physiol*. Feb 1995;268 (2 Pt 2):R562-568.

74. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23: 103–111.

75. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, KannelWB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988; 4: 96–101.

76. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg* 2002; 36: 271–276.

77. Stvrtinová V, Kolesár J, Wimmer G. Prevalence of varicose veins of the lower limbs in the women working at a department store. *Int Angiol* 1991; 10: 2–5.

78. Widmer LK, Käch K, Madar G, Kamber V. Risk factor of varicosity. In: Widmer LK(ed). *Peripheral venous disorders; prevalence and socio-medialmimportace; observation in 4529 apparently healthy person. Basle Study III*. Bern, Hans Huber Publishers, 1978b. 58-9

79. Maffei FHA: Varizes dos membros inferiores. Epidemiologia, etiopatogenia e fisiopatologia. In: Maffei FHA. *Doenças vasculares periféricas*. #ed. Rio de Janeiro. Medsi, Vol. 2.2002, 1499-1510

80. Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ, Lastorian S, PinhoW, YoshidaWB, Rollo HA. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1,755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986; 15:210-217.

81. Costa de Almeida,CM- Fisiologia da circulação de retorno nos membros inferiores-Estudo com o método da fluoresceína. Trabalho

complementar apresentado para as provas de Doutorado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1999.

82. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency – Evidenced based report by the Italian College of Phlebology. *Int Angiol.* 2001 (Suppl 2): S3-37.

83. Engelhorn CA, Beffa CV, Bochi G, Pullig RC, Cassou MF, Cunha SC. A pletismografia a ar avalia a gravidade da insuficiência venosa crônica?. *JVasc Br* 2004; 3(4):311-6.

84. Folse R, Alexander RH. Directional flow detection for localizing venous valvular incompetency. *Surgery.* 1970; 67:114-21.

85. McMullin GM, Coleridge Smith PD. An evaluation of Doppler ultrasound and photoplethysmography in the investigation of venous insufficiency. *Aust N Z J Surg.* 1992;62:270-5.

86. Rollins DL, Semrow CM, Friedell ML, Buchbinder D. Use of ultrasonic venography in the evaluation of venous valve function. *Am J Surg.* 1987; 154:189-91.

87. van Bemmelen PS, Bedford G, Beach K, Strandness DE. Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg.* 1989; 10:425-31.

88. Sarin S, Sommerville K, Farrah J, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Duplex ultrasonography for assessment of venous valvular function of the lower limb. *Br J Surg.* 1994; 81:1591-5.

89. Vasdekis SN, Clarke GH, Hobbs JT, Nicolaides AN. Evaluation of non-invasive and invasive methods in the assessment of short saphenous vein termination. *Br J Surg.* 1989; 76: 929-32.

90. Engel AF, Davies G, Keeman JN. Preoperative localisation of the saphenopopliteal junction with duplex scanning. *Eur J Vasc Surg.* 1991;5:507-9.

91. Cavezzi A, Tarabini C, Callura M, Segismundi G, Carigi V. Hemodynamique de la junction sapheno-poplitée: évaluation par echo-Doppler couleur. *Phlebologie*,55:309-316,2002.

92. Pereira Alves C. Insuficiência venosa superficial. Estudo com Eco-Doppler. Dissertação de Doutorado em Cirurgia e Cirurgia Vascul. Lisboa, 2001

93. Cid dos Santos, J. La phlebographie directe. Conception technique et premiers résultats. *J Int Chir*, 35: 625-669, 1938.

94. Cid dos Santos J. Sur quelques vérités premières oubliées ou méconnues de l'anatomie-physiologie normal et pathologique du système veineux. *Amatus Lusiramis.* 1948;7:5-32.

95. Coito A. Função Valvular na Patologia Venosa. Lisboa, Portugal: Tese de Doutoramento; 1957.
96. Marques JS. Valeur de la stereo-phlebographie dans le diagnostic et dans la therapeutique des maladies veineux des membres inferieurs. *Phlebologie*. 1973;25:173–190.
97. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaidis A, Jaeger K, Carpentier P, et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33:309-19.
98. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003229.
99. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003230.
100. Callam MJ, Ruckley CV, Dale JJ, Harper DR. Hazards of compression treatment of the leg: an estimate from Scottish surgeons. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:1382.
101. Kikta MJ, Schuler JJ, Meyer JP, Durham JR, Eldrup-Jorgensen J, Schwarcz TH, et al. A prospective, randomized trial of Unna's boots versus hydroactive dressing in the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg* 1988;7:478-83
102. Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM, Jr, Porter JM. Fifteen-year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. *Surgery* 1991; 109:575-81.
103. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, et al. Lothian and Forth Valley leg ulcer healing trial: part 1. Elastic versus non-elastic bandaging in the treatment of chronic leg ulceration. *Phlebology* 1992; 7:136-41.
104. Franks PJ, Moffatt CJ, Connolly M, Bosanquet N, Oldroyd MI, Greenhalgh RM, et al. Factors associated with healing leg ulceration with high compression. *Age Ageing* 1995; 24:407-10.
105. Scriven JM, Hartshorne T, Thrush AJ, Bell PR, Naylor AR, London NJ. Role of saphenous vein surgery in the treatment of venous ulceration. *Br J Surg* 1998; 85:781-4.
106. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ, Overom E, Mokhtee D, et al. Evaluation of therapeutic compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency. *Dermatol Surg* 1999; 25:116-20.

107. Partsch H, Menzinger G, Mostbeck A. Inelastic leg compression is more effective to reduce deep venous refluxes than elastic bandages. *Dermatol Surg* 1999;25:695-700.
108. Zajkowski PJ, Proctor MC, Wakefield TW, Bloom J, Blessing B, Greenfield LJ, et al. Compression stockings and venous function. *Arch Surg* 2002;137:1064-8.
109. Ibegbuna V, Delis KT, Nicolaides AN, Aina O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking. *J Vasc Surg* 2003;37:420-5.
110. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1854-9.
111. Gardiner R, Negus D. Compression hosiery: compression measurements and fitting, In Negus D, Coleridge-Smith PD, Bergan JJ, editors. *Leg ulcers: diagnosis and management*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2005, p. 227-32.
112. Partsch B, Partsch H. Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions. *J Vasc Surg* 2005;42:734-8.
113. Michaels JA, Brazier JE, Campbell WB, MacIntyre JB, Palfreyman SJ, Ratcliffe J. Randomized clinical trial comparing surgery with conservative treatment for uncomplicated varicose veins. *Br J Surg* 2006;93:175-81.
114. Michaels JA, Campbell WB, Brazier JE, Macintyre JB, Palfreyman SJ, Ratcliffe J, et al. Randomised clinical trial, observational study and assessment of cost-effectiveness of the treatment of varicose veins (REACTIV trial). *Health Technol Assess* 2006;10:1-196.
115. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Perisic ZD, Milosevic ZD, Jankovic RJ, et al. A randomized trial of the Tubulcus multilayer bandaging system in the treatment of extensive venous ulcers. *J Vasc Surg* 2007;46:750-5.
116. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomized controlled trial. *BMJ* 2007;335:83.
117. Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:244.
118. Amsler F, Blattler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders: a meta-analysis of

randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35:366-72.

119. Partsch H, Flour M, Smith PC. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. *Int Angiol* 2008;27:193-219.

120. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008;133(6 suppl): 381-453S.

121. Palfreyman SJ, Michaels JA. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Phlebology* 2009; 24 (suppl 1):13-33.

122. Moneta GL, Partsch H. Compression therapy for venous ulceration. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2009, p. 348-58.

123. Amsler F, Willenberg T, Blättler W. In search of optimal compression therapy for venous leg ulcers: a meta-analysis of studies comparing diverse [corrected] bandages with specifically designed stockings. *J Vasc Surg* 2009; 50:668-74.

124. Coleridge-Smith PD. Leg ulcer treatment. *J Vasc Surg* 2009; 49: 804-8.

125. Sigg K. [Treatment of varicose veins and their complications]. *Dermatologica* 1950; 100:315-20.

126. Fegan WG. Continuous compression technique of injecting varicose veins. *Lancet* 1963; 2:109-12.

127. Fegan WG, Fitzgerald DE, Beesley WH. A modern approach to the injection treatment of varicose veins and its applications in pregnant patients. *Am Heart J* 1964; 68:757-64.

128. Hobbs JT. The treatment of varicose veins: a random trial of injection compression therapy versus surgery. *Br J Surg* 1968; 55:777-80.

129. Sigg K, Zelikovski A. "Quick treatment": a modified method of sclerotherapy of varicose veins. *Vasa* 1975;4:73-8.

130. Wallois P. L'histoire de la sclérose des varices, The history of sclerosis of varices, *Phlébologie, Annales vasculaires* 2009, vol 62, n° 2,75-78.



131. Cabrera Garido JR, Cabrera Garcia Olmedo JR, Olmedo DG. Nuevo método de esclerosis en las varices tronculares. *Patol Vasculares* 1995;4:55-73.
132. Cabrera J, Cabrera J Jr, Garcia-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol* 2003;139:1409-16.
133. Cabrera J, Redondo P, Becerra A, Garrido C, Cabrera J Jr, García-Olmedo MA, et al. Ultrasound-guided injection of polidocanol microfoam in the management of venous leg ulcers. *Arch Dermatol* 2004; 140:667-73.
134. Frullini A, Cavezzi A. Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases: history and analysis of safety and complications. *Dermatol Surg* 2002; 28:11-5.
135. Barrett JM, Allen B, Ockelford A, Goldman MP. Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy of varicose veins in 100 legs. *Dermatol Surg* 2004; 30:6-12.
136. Breu FX, Guggenbichler S. European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, April 4-6, 2003, Tegernsee, Germany. *Dermatol Surg* 2004; 30:709-17.
137. Smith PC. Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:577-83.
138. Bountouroglou DG, Azzam M, Kakkos SK, Pathmarajah M, Young P, Geroulakos G, et al. Ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with sapheno-femoral ligation compared to surgical treatment of varicose veins: early results of a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31:93-100.
139. Kakkos SK, Bountouroglou DG, Azzam M, Kalodiki E, Daskalopoulos M, Geroulakos G, et al. Effectiveness and safety of ultrasoundguided foam sclerotherapy for recurrent varicose veins: immediate results. *J Endovasc Ther* 2006; 13:357-64.
140. Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC 2nd. European Consensus Meeting on Foam sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany. *Vasa* 2008; 37(suppl 71):1-29.
141. Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. *Phlebology* 2009; 24:247-51.
142. Coleridge-Smith P. Foam and liquid sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 2009;24 (suppl 1):62-72.
143. Goldman MP. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins: double-blind prospective comparative trial between

aethoxyskerol and sotradecol. *Dermatol Surg* 2002; 28:52-5.

144. Keller WL. A new method of extirpating the internal saphenous and similar veins in varicose conditions: a preliminary report. *N Y Med J* 1905; 82:385.

145. Mayo CH. Treatment of varicose veins. *Surg Obstet Gynecol* 1906;2: 385-8.

146. Babcock WW. A new operation for the extirpation of varicose veins of the leg. *N Y Med J* 1907; 86:153-6.

147. Holme JB, Skajaa K, Holme K. Incidence of lesions of the saphenous nerve after partial or complete stripping of the long saphenous vein. *Acta Chir Scandin* 1990;156:145-8.

148. Franceschi C. Théorie et pratique de la cure conservatrice et hémodynamique de l'insuffisance veineuse en ambulatoire. Précycous-Thil: Armançon; 1988.

149. Maeso J, Juan J, Escribano J, Allegue NM, Di Matteo A, Conzales E, et al. Comparison of clinical outcome of stripping and CHIVA for treatment of varicose veins in the lower extremities. *Ann Vasc Surg* 2001;15:661-5.

150. Criado E, Lujan S, Izquierdo L, Puras E, Gutierrez M, Fontcuberta J. Conservative hemodynamic surgery for varicose veins. *Semin Vasc Surg* 2002;15:27-33.

151. Zamboni P, Cisno C, Marchetti F, Mazza P, Fogato L, Carandina S, et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:313-8.

152. Mowatt-Larssen E, Shortell C. CHIVA. *Semin Vasc Surg* 2010; 23: 118-22.

153. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. *J Vasc Surg* 2009;50:107-18.

154. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, Norén A, Brundin C, Nordström E, Bergqvist D. Recurrent varicose veins: incidence, risk factors and groin anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 269- 74.

155. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Randomized clinical trial comparing endovenous laser with cryostripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2008; 95:1232-8.

156. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Lawaetz B, Blemings A, Eklof B, et al. Randomised clinical trial comparing endovenous laser ablation with stripping of the great saphenous vein: clinical

outcome and recurrence after 2 years. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39:630-5.

157. Perrin MR, Guex JJ, Ruckley CV, dePalma RG, Royle JP, Eklof B, et al. Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document. *Cardiovasc Surg* 2000;8:233-45.

158. Fischer R, Linde N, Duff C, Jeanneret C, Chandler JG, Seeber P, et al. Late recurrent saphenofemoral junction reflux after ligation and stripping of the greater saphenous vein. *J Vasc Surg* 2001;34:236-40.

159. Fischer R, Chandler JG, De Maeseneer MG, Frings N, Lefebvre- Vilarbedo M, Earnshaw JJ, et al. The unresolved problem of recurrent saphenofemoral reflux. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 80-94.

160. Campbell WB, Vijay Kumar A, Collin TW, Allington KL, Michaels JA. Randomised and economic analysis of conservative and therapeutic interventions for varicose veins study. The outcome of varicose vein surgery at 10 years: clinical findings, symptoms and patient satisfaction. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85:52-7.

161. Perrin MR, Labropoulos N, Leon LR, Jr. Presentation of the patient with recurrent varices after surgery (REVAS). *J Vasc Surg* 2006; 43: 327-34.

162. Allegra C, Antignani PL, Carlizza A. Recurrent varicose veins following surgical treatment: our experience with five years follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:751-6.

163. Puglisi R, Tacconi A, Sanfilippo S. L'application du laser ND-YAG dans le traitement du syndrome variqueux. In: Proceedings of the 10<sup>th</sup> World Congress of Phlebologie: Strasbourg, 25-29 September 1989. Paris: John Libbey Eurotext; 1992. p. 677-9.

164. Boné C. Tratamiento endoluminal de las varices con laser de diodo: estudio preliminary. *Rev Patol Vasc* 1999;5:35-46.

165. Navarro L, Min RJ, Boné C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins: preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2001;27:117-22.

166. Chandler JG, Pichot G, Sessa CS, Schuller-Petrovic´ S, Kabnick LS, Bergan JJ. Treatment of primary venous insufficiency by endovenous saphenous-vein obliteration. *Vascul Surg* 2000;34:201-13.

167. Merchant RF, Pichot O; Closure Study Group. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2005;42: 502-9.

168. Morrison N. Saphenous ablation: what are the choices, laser or RF energy. *Semin Vasc Surg* 2005;18:15-8.
169. van den Bos RR, Milleret R, Neumann M, Nijsten T. Proof-of principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins. *J Vasc Surg* 2011;53:181-6.
170. Hingorani AP, Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Hou A, et al. Deep venous thrombosis after radiofrequency ablation of greater saphenous vein: a word of caution. *J Vasc Surg* 2004;40: 500-4.
171. Puggioni A, Kalra M, Carmo M, Mozes G, Gloviczki P. Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications. *J Vasc Surg* 2005;42:488-93.
172. Knipp BS, Blackburn SA, Bloom JR, Fellows E, Laforge W, Pfeifer JR, et al. Endovenous laser ablation: venous outcomes and thrombotic complications are independent of the presence of deep venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2008;48:1538-45.
173. Huisman LC, Bruins RM, van den Berg M, Hissink RJ. Endovenous laser ablation of the small saphenous vein: prospective analysis of 150 patients, a cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:199-202.
174. Caggiati A., The venous valves of the lower limbs, *Phlebolympology*. 2013; 20 (2): 87- 95.
175. Caggiati A, Phillips M, Lametschwandtner A, et al. Valves in small veins and venules. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 32: 447-452.
176. Wali MA, Dewan M, Eid RA. Histopathological changes in the wall of varicose veins. *Int Angiol* 2003; 22:188–193.
177. Urbanek T, Skop B, Wiaderkiewicz R, Wilczok T, Ziaja K, Lebda-Wyborny T, Pawlicki K. Smooth muscle cell apoptosis in primary varicose veins. *Eur J VascEndovasc Surg*. Dec 2004;28(6):600-611.
178. Rosai J, Ackerman LV. Ackerman's surgical pathology, 8th ed. St. Louis: *Mosby*, 1996.
179. Rose SS, Ahmed A. Some thoughts on the aetiology of varicose veins. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. Sep-Oct 1986;27(5): 534-543.
180. Travers JP, Brookes CE, Evans J, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:230–237.

181. Jones GT, Solomon C, Moaveni A, van Rij AM, Thomson IA, Galvin I. Venous morphology predicts class of chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Oct 1999;18(4):349-354.
182. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg* 2009; 96:1231–1242.
183. Schwartz E, Fleischmajer R. Association of elastin with oxytalan fibers of the dermis and with extracellular microfibrils of cultured skin fibroblasts. *J Histochem Cytochem* 1986; 34:1063–1068.
184. Bujan J, Gimeno MJ, Jimenez JA, et al. Expression of elastic components in healthy and varicose veins. *World J Surg* 2003; 27:901–905.
185. Mecham RP, Heuser, JE. The elastic fibre. In: Hay ED, ed. *Cell biology of the extracellular matrix*. New York: *Plenum Press*, 1991;79–109.
186. Andreotti L, Cammelli D. Connective tissue in varicose veins. *Angiology*. Dec 1979;30(12):798-805.
187. Maurel E, Azema C, Deloly J, Bouissou H. Collagen of the normal and the varicose human saphenous vein: a biochemical study. *Clin Chim Acta*. Dec 13 1990;193(1-2):27-37.
188. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. *J Vasc Surg*. Nov 1993;18(5): 814-820.
189. Gradman W, Segalowitz J, Grundfest W. Venoscopy in varicose veins: initial experience. *Phlebology*. 1993;8:145-150.
190. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg*. Jan 1998;27(1):158-166.
191. Harris J. Cross Leg Venous Graft For The Relief Of Unilateral Lower Limb Venous Obstruction. *Surg Gynecol Obstet*. Jun 1965; 120:1232-1236.
192. Wright CB, Swan KG. Hemodynamics of venous repair in the canine hind limb. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Feb 1973; 65(2): 195-199.
193. Hobson RW, 2nd, Wright CB. Peripheral side to side arteriovenous fistula. Hemodynamics and application in venous reconstruction. *Am J Surg*. Sep 1973; 126(3):411-414.
194. Lalka SG, Malone JM, Cosentino C, Reinert RL, Bernhard VM. Canine model for surgical correction of chronic venous hypertension. *J Surg Res*. Apr 1988; 44(4): 359-370.

195. Burnand KG, Clemenson G, Whimster I, Gaunt J, Browse NL. The effect of sustained venous hypertension on the skin capillaries of the canine hind limb. *Br J Surg*. Jan 1982;69(1):41-44.
196. Naschitz JE, Bejar J, Mogilner J, Misselevich I, Steiner Z, Eldar S, Yeshurun D, Boss JH. Acute lipase-induced panniculitis in rats with ligated veins of the hindlimb: a contribution to the role of acute panniculitis as a precursor of lipodermatosclerosis of venous disease. *J Dermatol Sci*. Jan 1999;19(1):9-16.
197. Lalka SG, Unthank JL, Nixon JC. Elevated cutaneous leukocyte concentration in a rodent model of acute venous hypertension. *J Surg Res*. Jan 1998;74(1):59-63.
198. Korthuis RJ, Unthank JL. Experimental models to investigate inflammatory processes in chronic venous insufficiency. *Microcirculation*. 2000;7(6 Pt 2):S13- 22.
199. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW. Enhancement of reperfusion injury by elevation of microvascular pressures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Apr 2002;282(4):H1387-1394.
200. McLachlin AD, Carroll SE, Meads GE, Amacher AL. Valve replacement in the recanalized incompetent superficial femoral vein in dogs. *Ann Surg*. Sep 1965;162(3):446-452.
201. Waddell WG, Prudhomme P, Ewing JB, Connock SH. Venous valve transplantation in postphlebotic and postthrombotic veins. *Arch Surg*. Nov 1967;95(5):826-834.
202. Jessup G, Lane RJ. Repair of incompetent venous valves: a new technique. *J Vasc Surg*. Nov 1988;8(5):569-575.
203. Lalka SG, Unthank JL, Dalsing MC, Cikrit DF, Sawchuk AP. Venous hemodynamics in a chronic venous valvular insufficiency model. *Arch Surg*. Dec 1990;125(12):1579-1583.
204. Dart CH, Jr., Johnson G, Jr., Peters RM, Womack NA. Hemodynamic effects of femoral venous occlusion before and after an acute arteriovenous fistula. *Ann Surg*. Aug 1966;164(2): 190-196.
205. Burnand KG, Clemenson G, Whimster I, Gaunt J, Browse NL. The effect of sustained venous hypertension on the skin capillaries of the canine hind limb. *Br J Surg*. Jan 1982;69(1):41-44.
206. Gregory T. Jones, PhD, Mark W. Grant, MBBS, Ian A. Thomson, MBChB, FRACS, B. Geraldine Hill, BSc, DMU, and André M. van Rij, MD, FRACS. Characterization of a porcine model of chronic superficial varicose veins. *J Vasc Surg* 2009; 49:1554-61

207. Pascarella L, Schmid-Schonbein GW, Bergan J. An animal model of venous hypertension: the role of inflammation in venous valve failure. *J Vasc Surg.* Feb 2005;41(2):303-311.

208. Barone R., Pavaux C., Blin P.C., Cup P. *Atlas d'anatomie du lapin.* Masson Paris, 1973

209. Barone, R. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome cinquième: Angiologie. Éditions Vigot, Paris. 1996

210. Fonseca NM, Goldenberg S, Gomes PO, de Paula Lima CA – Anestesia em coelhos. *Acta Cir. Bras.* 11(2):82-104,1996