



## Correlation between presence of lower limb varicose veins and deep venous thrombosis

### *Correlação entre a presença de varizes de membros inferiores e trombose venosa profunda*

Daniel Guimarães Cacione<sup>1</sup> , Frederico do Carmo Novaes<sup>1</sup>, José Carlos Costa Baptista Silva<sup>1</sup>

**How to cite:** Cacione DG, Novaes FC, Silva JCCB. Correlation between presence of lower limb varicose veins and deep venous thrombosis. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200081. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200081>

The association between presence of lower limb varicose veins and occurrence of deep venous thrombosis (DVT) is a controversial subject in the literature. This issue emerged from studies that attempted to determine the risk factors for DVT (primarily postoperative DVT) to guide use of DVT prophylaxis and, in parallel, from research into superficial venous thrombosis (SVT, also known as superficial thrombophlebitis), since it can course with, or may be linked to, DVT. The controversy arises because the studies that investigated this association were limited by numerous problems that preclude a reasonable degree of certainty. In theory, the most appropriate study design for investigation of the association between a risk factor (e.g., lower limb varicose veins) and a disease (e.g., DVT) is the cohort study. However, this study design has not been used to prove the association. A slightly lower degree of reliability is afforded by control studies, in which we start with patients who have the disease and search for risk factors for its development. This is the design used by the majority of studies into the subject.

Two case-control population studies investigated the association between varicose veins and DVT: Heit et al.<sup>1</sup> and Müller-Bühl et al.,<sup>2</sup> published in 2002 and 2012, respectively. The study by Heit et al.,<sup>1</sup> investigated a total of 1,250 patients over a 25-year follow-up period, divided into two groups: 625 people with DVT and pulmonary embolism (PE) were compared with 625 people in a control group without DVT or PE. Using multivariate logistic analysis, they found an association between presence of varicose veins and development of DVT and/or PE of the order of 4 times for patients under the age of 45 years and 2 times for those over 60 years, although there was no longer an association beyond 75 years of age. The study

defined patients with varicose veins as those who had varicose veins or who had undergone some type of procedure for treatment of varicose veins, such as surgery or sclerotherapy. Unfortunately, the time elapsed between the procedure and detection of DVT and/or PE was not reported. Therefore, what is associated with the increased risk of DVT and PE is not just *presence of varicose veins* at the time of the event, but a previous history of *varicose veins and surgical procedures* because of the condition. It is possible that the discrepancy between the odds ratios for the different age groups may be because of the disproportionate rates of invasive procedures to treat varicose veins, since beyond 60 years the proportion of patients treated with surgery or sclerotherapy reduces because of the risks of surgery. This uncertainty is compounded further because the incidence of DVT after surgery for varicose veins is also unknown, although it is presumed to be below 1%. A 2013 study by Testroote and Wittens,<sup>3</sup> based solely on a systematic search of PubMed, found three prospective studies that tested for DVT during the postoperative period after varicose vein surgery using Doppler ultrasound, but only screened patients with signs and symptoms of DVT. These studies suggested that the incidence of DVT after varicose vein surgery was possibly 5 to 10 times greater than had been presumed.

Müller-Bühl et al.<sup>2</sup> conducted a retrospective study of 83,143 patients, using an ICD (International Classification of Diseases) codes register maintained by a University Hospital in Germany to correlate presence of varicose veins with DVT and SVT. They demonstrated a relationship, detecting DVT incidence rates of 5.6% vs. 0.9% and SVT rates of 2.1% vs. 0.4%, comparing patients with and without varicose veins. Both comparisons were statistically significant.

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Escola Paulista de Medicina – EPM, São Paulo, SP, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: May 21, 2020. Accepted: May 22, 2020.

The study was carried out at Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil.

However, the study's methodological limitations (retrospective and based on ICD data that could be imprecise) and indications that the study population did not reflect the true situation (since just 3% of the total number of individuals assessed were diagnosed with lower limb varicose veins whereas the prevalence is known to be 10 times greater than this in the general population) prevents us from confirming the accuracy of this association with a high degree of certainty.

When discussing this subject, we cannot omit to mention studies that have suggested that presence of varicose veins is a risk factor for DVT when associated with surgical procedures. A 2016 paper by Tan et al.<sup>4</sup> presented a systematic review with meta-analysis of the incidence and risk factors of venous thromboembolism in patients in the postoperative period after orthopedic surgeries below the level of the hips, found a correlation between venous thromboembolism and presence of varicose veins, with a relative risk of 3.07 (range: 1.12 to 8.47). In the review, this result was from two different studies with a moderate degree of heterogeneity, from case-control studies, for which the risk of bias was not analyzed, and with a wide confidence interval as a result. In other words, the evidence generated had low and very low levels of certainty.

Zhang et al.<sup>5</sup> conducted a systematic review with meta-analysis of risk factors for venous thromboembolism, in this case after hip and knee joint replacements, which found a correlation between the presence of varicose veins and symptomatic and asymptomatic venous thromboembolism. In this study, there were also two retrospective studies, with a high degree of heterogeneity and a wide confidence interval, in other words evidence with a very low degree of certainty. Kakkar et al.<sup>6</sup> conducted a study of the incidence of DVT during the postoperative period after gynecological surgery, finding that presence of varicose veins was an independent factor in development of DVT. Sue-Ling et al.<sup>7</sup> studied 128 patients in the postoperative period after abdominal surgery and also listed presence of varicose veins as an independent factor in development of DVT. Clayton et al.<sup>8</sup> studied 124 patients in the postoperative period after gynecological surgery via abdominal and vaginal access, analyzing the incidence of DVT with the aim of identify risk factors and developing a risk score for DVT. The patients studied were not given DVT prophylaxis during the postoperative period. Presence of varicose veins was one of the risk factors related to development of DVT. The studies conducted by Kakkar, Sue-Ling, and Clayton all used radiolabeled anti fibrin antibody for diagnosis of DVT, which is a test that has been abandoned because of low sensitivity,

low specificity, and technical difficulties.<sup>9</sup> When discussing DVT and lower limb varicose veins, we cannot leave out SVT (thrombophlebitis), since it is known that there is a correlation between presence of varicose veins and development of SVT and, in some cases, progression to DVT.

Finally, one option for elucidating this issue would be to conduct a randomized clinical trial recruiting patients with lower limb varicose veins and comparing surgical treatment against conservative treatment with presence of DVT in both groups over the long term as one of the outcomes. This would reveal the incidence of DVT during the postoperative period after varicose vein treatment, the incidence of DVT in a group managed conservatively, and the possible prophylactic effect for DVT and PE of operating on varicose veins and would enable mortality in both groups to be estimated.

## REFERENCES

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>. PMID:10737280.
2. Müller-Bühl U, Leutgeb R, Engesser P, Achankeng EN, Szecsenyi JLG, Laux G. Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa.* 2012;41(5):360-5. <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000222>. PMID:22915533.
3. Testroote MJG, Wittens CHA. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing surgical treatment of varicose veins. *Phlebology.* 2013;28(Suppl 1):86-90. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355512475121>. PMID:23482541.
4. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2016;13(6):1359-71. <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12533>. PMID:26936798.
5. Zhang J, Chen Z, Zhong J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(6):759-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-015-2208-8>. PMID:25854654.
6. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JTG, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg.* 1970;120(4):527-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(70\)80023-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(70)80023-X). PMID:4097038.
7. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, Philips PR, Davies JA. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet.* 1986;1(8491):1173-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91158-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91158-X). PMID:2871419.
8. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. *BMJ.* 1976;2(6041):910-2. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.6041.910>. PMID:974658.
9. Houshmand S, Salavati A, Hess S, Ravina M, Alavi A. The role of molecular imaging in diagnosis of deep vein thrombosis. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;4(5):406-25. PMID:25143860.

---

**Correspondence**

Daniel Guimarães Cacione  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Escola Paulista de  
Medicina – EPM  
Rua Borges Lagoa, 754 - Vila Clementino  
CEP 04038-001 - São Paulo (SP), Brasil  
Tel.: +55 (11) 5576-4848  
E-mail: cacione@unifesp.br

**Author information**

DGC - Affiliate professor, Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular, Departamento de Cirurgia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).  
FCN - 6th-year student of Medicina, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).  
JCCBS - Full professor; Tenured professor; Chief, Departamento de Cirurgia; Member, Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).



# Correlação entre a presença de varizes de membros inferiores e trombose venosa profunda

## *Correlation between presence of lower limb varicose veins and deep venous thrombosis*

Daniel Guimarães Cacione<sup>1</sup> , Frederico do Carmo Novaes<sup>1</sup>, José Carlos Costa Baptista Silva<sup>1</sup>

**Como citar:** Cacione DG, Novaes FC, Silva JCCB. Correlação entre a presença de varizes de membros inferiores e trombose venosa profunda. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200081. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200081>

A associação entre a presença de varizes de membros inferiores (MMII) e a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) é um tema controverso na literatura. A questão sobreveio a partir de estudos que buscavam elencar os fatores de risco para TVP, principalmente em pós-operatórios, para instaurar a profilaxia para TVP e, paralelamente, a partir da pesquisa acerca da trombose venosa superficial (TVS), também conhecida como tromboflebite superficial, uma vez que pode evoluir ou estar relacionada com a TVP. A controvérsia surge porque os estudos que pesquisam a associação apresentam inúmeros problemas que não permitem um grau razoável de certeza. Em teoria, o desenho de estudo mais apropriado para a pesquisa da associação de um fator de risco (ex., varizes de MMII) e uma doença (ex., TVP) é a coorte. No entanto, esse desenho não foi utilizado para provar a associação. Com um grau de confiabilidade um pouco menor, temos os estudos de caso controle, em que partimos dos pacientes com a doença e pesquisamos os fatores de risco para o seu desenvolvimento. É esse formato de estudo que abriga a maioria dos trabalhos acerca do tema.

Dois estudos de caso controle populacionais pesquisam a associação de varizes e TVP: Heit et al.<sup>1</sup> e Müller-Bühl et al.<sup>2</sup>, publicados em 2002 e 2012, respectivamente. No estudo de Heit et al.<sup>1</sup>, um total de 1.250 pacientes, em acompanhamento de 25 anos, foram separados em dois grupos: 625 com TVP e embolia pulmonar (EP) foram comparados com 625 sem TVP ou EP no grupo controle. Após realização de análise logística multivariada, encontrou-se uma associação da presença de varizes e o desenvolvimento de TVP e/ou EP da ordem de 4 vezes para pacientes com menos de 45 anos e de 2 vezes para maiores de 60 anos, não havendo associação acima de 75 anos. Nesse estudo, foram considerados portadores de

varizes aqueles pacientes que apresentavam veias varicosas ou que haviam realizado algum procedimento para o tratamento das varizes, tais como cirurgia e escleroterapia. Infelizmente, o tempo decorrido entre o procedimento e a detecção da TVP e EP não foi divulgado. Assim, o que se associa ao risco aumentado de TVP e EP é não só a presença de varizes no momento do evento, mas a história pregressa de varizes e procedimentos cirúrgicos em decorrência da doença. Talvez a discrepância entre a razão de chances nas diversas faixas etárias possa ser em decorrência da desproporção de procedimentos invasivos para o tratamento das varizes, uma vez que acima de 60 anos diminui-se a proporção de doentes tratados com cirurgia ou escleroterapia por conta do risco cirúrgico. A incerteza se agrava ainda mais uma vez que a incidência de TVP após a cirurgia de varizes também é desconhecida, presumindo-se que esteja abaixo de 1%. O trabalho de Testroote and Wittens<sup>3</sup>, de 2013, em pesquisa sistemática somente na PubMed, encontrou três trabalhos prospectivos em que foi feita a pesquisa de TVP em pós-operatório de cirurgia de varizes através do ultrassom Doppler somente para doentes com sinais e sintomas de TVP. Esses estudos sugerem que a possibilidade da incidência de TVP em pós-operatório de varizes pode ser de 5 a 10 vezes maior que a presumida.

No trabalho de Müller-Bühl et al.<sup>2</sup>, foi realizado um estudo retrospectivo abrangendo 83.143 pacientes, utilizando um banco de CIDs (Código Internacional de Doenças) de um hospital universitário na Alemanha para correlacionar a presença de varizes com TVP e TVS. Os autores demonstram a relação, detectando uma incidência para TVP 5,6% versus 0,9% e, para TVS, 2,1% versus 0,4%, comparando-se pacientes com e sem varizes, sendo ambas as comparações estatisticamente significantes. No entanto, as limitações

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Escola Paulista de Medicina – EPM, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Maio 21, 2020. Aceito em: Maio 22, 2020.

O estudo foi realizado na Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

metodológicas do estudo (retrospectivo, baseado em informações de CID que podem ser imprecisas) e o indício de que a população estudada não reflita a realidade — uma vez que apenas 3% do total de indivíduos avaliados foram diagnosticados com varizes de MMII e tendo em vista que a prevalência é sabidamente 10 vezes maior na população geral — não nos permitem afirmar com alto índice de certeza a veracidade dessa associação.

Nesta discussão, não podemos deixar de citar os estudos que sugerem a presença de varizes como fator de risco para TVP quando associadas a procedimentos cirúrgicos. O trabalho de Tan et al.<sup>4</sup>, de 2016, uma revisão sistemática com metanálise sobre a incidência e fatores de risco para tromboembolismo venoso em pacientes em pós-operatório ortopédico abaixo do nível do quadril, encontrou uma correlação entre tromboembolismo venoso e presença de varizes, com valor de risco relativo de 3,07 (variando de 1,12 até 8,47). Nessa revisão, esse resultado veio de dois estudos, com moderada heterogeneidade entre eles, de estudos caso controle, não se avaliando o risco de viés desses estudos, além do amplo intervalo de confiança resultante. Ou seja, gerou-se uma evidência com baixo a muito baixo grau de certeza.

O estudo de Zhang et al.<sup>5</sup>, também uma revisão sistemática com metanálise sobre fatores de risco para tromboembolismo venoso após artroplastia de quadril e joelho, mostrou uma correlação entre a presença de varizes e tromboembolismo venoso sintomático e assintomático. Aqui, novamente, temos dois estudos retrospectivos, com alta heterogeneidade e intervalo de confiança largo — ou seja, evidência com baixo a muito baixo grau de certeza. No estudo de Kakkar et al.<sup>6</sup> sobre a incidência de TVP em pós-operatório ginecológico, a presença de varizes foi relacionada como fator independente para desenvolvimento de TVP. O estudo de Sue-Ling et al.<sup>7</sup>, com 128 pacientes em pós-operatório abdominal, relacionou a presença de varizes como fator independente para desenvolvimento de TVP. No estudo de Clayton et al.<sup>8</sup>, envolvendo 124 pacientes em pós-operatório ginecológico por via abdominal e vaginal, foram estudados com relação ao aparecimento de TVP, em vistas a identificar fatores de risco e confeccionar um escore de risco para TVP. Os pacientes estudados não utilizaram profilaxia para TVP no pós-operatório. A presença de veias varicosas foi um dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de TVP. Os trabalhos de Kakkar, Sue e Clayton utilizaram como diagnóstico de TVP o uso de anticorpo antifibrinogênio radioativo, exame que foi abandonado por conta da baixa sensibilidade,

baixa especificidade e dificuldades na sua realização<sup>9</sup>. Na discussão de TVP e varizes de MMII, não podemos deixar de falar sobre a TVS (tromboflebite), uma vez que é sabida a correlação entre a presença de varizes e o desenvolvimento da TVS e, em alguns casos, a progressão para TVP.

Por fim, uma possibilidade para esclarecermos a questão seria a realização de um ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com varizes de MMII, comparando o tratamento cirúrgico *versus* conservador e tendo como desfechos a presença de TVP em ambos os grupos a longo prazo. Assim, poderíamos conhecer a incidência de TVP no pós-operatório de varizes, a incidência de TVP no grupo com tratamento conservador e o possível efeito profilático da operação de varizes para a TVP e EP, inclusive com estimativa da mortalidade nos dois grupos.

## ■ REFERÊNCIAS

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>. PMID:10737280.
2. Müller-Bühl U, Leutgeb R, Engesser P, Achankeng EN, Szecsenyi JLC, Laux G. Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa.* 2012;41(5):360-5. <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000222>. PMID:22915533.
3. Testroote MJG, Wittens CHA. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing surgical treatment of varicose veins. *Phlebology.* 2013;28(Suppl 1):86-90. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355512475121>. PMID:23482541.
4. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2016;13(6):1359-71. <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12533>. PMID:26936798.
5. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(6):759-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-015-2208-8>. PMID:25854654.
6. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JTG, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg.* 1970;120(4):527-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(70\)80023-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(70)80023-X). PMID:4097038.
7. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, Philips PR, Davies JA. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet.* 1986;1(8491):1173-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91158-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91158-X). PMID:2871419.
8. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. *BMJ.* 1976;2(6041):910-2. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.6041.910>. PMID:974658.
9. Houshmand S, Salavati A, Hess S, Ravina M, Alavi A. The role of molecular imaging in diagnosis of deep vein thrombosis. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;4(5):406-25. PMID:25143860.

---

**Correspondência**

Daniel Guimarães Cacione  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Escola Paulista de  
Medicina – EPM  
Rua Borges Lagoa, 754 - Vila Clementino  
CEP 04038-001 - São Paulo (SP), Brasil  
Tel: (11) 5576-4848  
E-mail: cacione@unifesp.br

**Informações sobre os autores**

DGC - Professor afiliado, Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular, Departamento de Cirurgia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

FCN - Acadêmico do 6º ano de medicina, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

JCCBS - Professor titular; Livre docente; Chefe, Departamento de Cirurgia; Membro, Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).