



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Walkyria Yuri de Souza Lima Hara

Avaliação das alterações macro e microcirculatórias dos membros inferiores de mulheres com doença venosa crônica e obesidade, tratadas por escleroterapia com espuma densa, associada ou não ao uso do Pycnogenol®

Rio de Janeiro

2023

Walkyria Yuri de Souza Lima Hara

Avaliação das alterações macro e microcirculatórias dos membros inferiores de mulheres com doença venosa crônica e obesidade, tratadas por escleroterapia com espuma densa, associada ou não ao uso do Pycnogenol®

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Eliete Bouskela

Coorientadora: Prof.^a Dra. Carmen Lucia Lascasas Porto

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

H254 Hara, Walkyria Yuri de Souza Lima.

Avaliação das alterações macro e microcirculatórias dos membros inferiores de mulheres com doença venosa crônica e obesidade, tratadas por escleroterapia com espuma densa, associada ou não ao uso do Pycnogenol® / Walkyria Yuri de Souza Lima Hara. – 2023.

122 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Eliete Bouskela

Coorientadora: Prof.^a Dra. Carmen Lucia Lascasas Porto

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Insuficiência venosa – Tratamento farmacológico – Teses. 2. Escleroterapia – Teses. 3. Preparações Farmacêuticas – Administração & dosagem – Teses. 4. Veias – Doenças – Tratamento – Teses. 5. Obesidade – Mulheres – Teses. I. Bouskela, Eliete. II. Porto, Carmen Lucia Lascasas. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 611.14-055.2

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Walkyria Yuri de Souza Lima Hara

Avaliação das alterações macro e microcirculatórias dos membros inferiores de mulheres com doença venosa crônica e obesidade, tratadas por escleroterapia com espuma densa, associada ou não ao uso do Pycnogenol®

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 02 de outubro de 2023.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Carmen Lucia Lascasas Porto
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof.^a Dra. Eliete Bouskela (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Maria das Graças Coelho de Souza
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof.^a Dra. Marcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição – UERJ

Prof. Dr. Arno von Buettner Ristow
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Paulo Eduardo Ocke Reis
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2023

DEDICATÓRIA

Dedico esse momento de conquista a memória dos meus pais, Toshio e Lindaura, que apesar do breve tempo em que a vida nos permitiu estarmos juntos, me amaram incondicionalmente. Eles me incentivaram desde muito cedo no mundo dos estudos e me deram o alicerce para todos os projetos futuros. Eles sempre serão motivo de orgulho e admiração em minha vida. Agradeço a eles por tudo o que sou.

AGRADECIMENTOS

A meu filho Otávio e meu marido Jorge, pelo amor e carinho ao me apoiarem, e pela infinita paciência durante minha ausência no tempo em que me dediquei ao Doutorado.

Aos meus irmãos, Fúlvio e Rodrigo, pelo apoio e por estarem ao meu lado desde sempre.

À minha mãe de coração, Luci, por toda ajuda e carinho que sempre me deu.

À professora Eliete Bouskela por me dar a oportunidade de ser sua orientanda, abrindo não só o espaço do Laboratório Biovasc para que pudesse realizar parte desta pesquisa, como abrindo novas perspectivas na minha carreira profissional.

À professora Carmen Porto por apostar em mim para um projeto tão importante como este, me apoiando e disponibilizando seu tempo e toda a estrutura da Angiologia/HUPE para realizar minha pesquisa; por todos os ensinamentos profissionais e pessoais ao longo desses anos de convivência. Obrigada pela sua amizade.

Aos *staffs* da Angiologia Marília Panico, Ana Leticia Milhomens e Marcos Arêas, por toda ajuda, durante a minha formação na especialidade, e à Juliana Vieira e Lilian Câmara que, além de também terem sido minhas *staffs*, me ajudaram durante toda essa longa jornada de muito trabalho e muitas emoções, que foi o meu Doutorado.

A todos os residentes, pós-graduandos e funcionários da Angiologia pela ajuda em cada etapa da pesquisa, pois sem vocês o percurso teria sido muito mais difícil.

Aos funcionários do laboratório Biovasc e do Fisclinux, por me receberem com carinho e me ajudarem em tudo o que precisei, em especial à Eliza Ávila e ao Diego Rosas, que sempre se empenharam em me ajudar. À Larissa Porto e ao Bernardo Senra, que estiveram comigo nos primeiros passos no laboratório; ao professor Daniel Bottino, que me socorreu prontamente em todos os momentos de dificuldade com os *softwares* e equipamentos da pesquisa; e à professora Maria das Graças Souza, pela gentileza em aceitar ser a revisora da minha tese.

À Beatriz Oliveira, que mesmo em sua rotina tão corrida, se dispôs a me ajudar com o preparo dos cálculos estatísticos desse trabalho.

Às pacientes que aceitaram participar dessa pesquisa e a todos os pacientes que participaram da minha formação profissional, contribuindo para essa conquista;

A todos que de alguma maneira me ajudaram a chegar até aqui.

A Deus por me permitir tudo isso.

Ao Laboratório Biovasc/UERJ e à Unidade Docente Assistencial de Angiologia/ HUPE, por permitirem o uso de suas instalações para a realização dos atendimentos necessários para essa pesquisa. Agradece ainda às empresas Venosan[®] e FQM Farma[®] pelas doações das meias elásticas de média compressão modelo 6000, e da medicação Flebon[®], respectivamente.

A persistência é o caminho do êxito!

Charles Chaplin

RESUMO

HARA, Walkyria Yuri de Souza Lima. **Avaliação das alterações macro e microcirculatórias dos membros inferiores de mulheres com doença venosa crônica e obesidade, tratadas por escleroterapia com espuma densa, associada ou não ao uso do Pycnogenol®**. 2023. 122 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A doença venosa crônica (DVC) é uma doença multifatorial, crônica e progressiva, bastante prevalente, com baixa mortalidade e alta morbidade. Em estágios mais avançados, a macro e a microcirculação ficam seriamente prejudicadas. Um dos fatores de risco da DVC é a obesidade, mas os mecanismos fisiopatológicos sobre essa associação permanecem pouco claros. Sabe-se que a obesidade piora a hipertensão venosa, além dos processos inflamatórios desencadeados pela síndrome metabólica e pela própria DVC. O objetivo desse trabalho foi avaliar a macro e microcirculação em mulheres com DVC e obesidade, após escleroterapia ecoguiada com espuma densa (EEED), avaliando dois grupos, um com EEED+Pycnogenol® (*Pinus pinaster* Aiton) (Flebon®) na dose de 50 mg 3x/dia, e outro com EEED+placebo. No pós-procedimento, as mulheres usaram meia de compressão elástica por 30 dias e tomaram a medicação/placebo por 90 dias. Os parâmetros microcirculatórios avaliados com o Microscan® foram a densidade capilar funcional (DCF) (número de capilares com fluxo por mm²), o diâmetro da papila dérmica (DPD) (quantifica edema), o diâmetro do novelo capilar (DNC) (o maior diâmetro do novelo capilar avaliando grau de alteração), o diâmetro do capilar (DC) (largura média da coluna de hemácias), e a morfologia capilar (MC) (percentual do número de capilares alterados em relação ao número de capilares observados). Os parâmetros da macrocirculação avaliados pelo Eco Doppler colorido (EDC) foram a ocorrência de oclusão venosa e a melhora do refluxo. A qualidade de vida (QV) foi avaliada com escores e questionário. Para análise estatística foram utilizados os testes Exato de Fischer, U de Mann-Whitney, Postos com Sinais de Wilcoxon com correção de Bonferroni e o tamanho de efeito pelo delta de Cliff. No grupo EEED+Pycnogenol® houve melhora na DCF em relação à diferença das medianas nos períodos analisados ($p < 0,007$). A MC apresentou na comparação de 30 dias, uma tendência de melhora significativa ($p = 0,176$), confirmada nas comparações subsequentes (entrada vs 90 dias e das medidas dos períodos: $p < 0,008$) somente para o grupo EEED+Pycnogenol®. O DPD e o DNC apresentaram redução após 90 dias ($p < 0,001$) enquanto a MC apresentou melhora praticamente significativa ($p = 0,053$). Ainda considerando esses três últimos parâmetros, quando analisadas as diferenças das medidas nos três períodos, observou-se melhora em ambos os grupos ($p < 0,011$). A análise da magnitude de efeito mostrou efeito médio para o DCF pelo delta de Cliff de 0,46 e 0,44 (30 e 90 dias), e uma tendência de significância para o DPD e DNC. Observou-se melhora da macrocirculação em 80% dos pacientes após 30 dias e em mais de 95% em 90 dias. Houve regressão do CEAP de C3 para C2, no grupo EEED+placebo ($p < 0,020$) e no grupo EEED+Pycnogenol® ($p < 0,005$). Os parâmetros da QV apresentaram redução em ambos os grupos. Concluiu-se que a EEED é eficaz para reduzir a hipertensão venosa, impactando na melhora clínica, macro e microcirculatória, bem como na QV de mulheres com obesidade e DVC, e que o Pycnogenol® causou resultados positivos na microcirculação, possivelmente pela redução da inflamação.

Palavras-chave: Doença venosa crônica. Obesidade. Escleroterapia com espuma de polidocanol. Microcirculação. Macrocirculação. Qualidade de vida. Ecografia venosa. Pycnogenol®. Flebon®.

ABSTRACT

HARA, Walkyria Yuri de Souza Lima. *Evaluation of macro and microcirculatory alterations in the lower limbs of women with chronic venous disease and obesity treated by dense foam sclerotherapy, associated or not with the use of Pycnogenol®*. 2023. 122f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Chronic venous disease (CVD) is a quite prevalent multifactorial, chronic and progressive disease, with low mortality and high morbidity. At more advanced levels, both macro and microcirculation are seriously impaired. One of the risk factors for CVD is obesity, but the pathophysiological mechanism over this association remains unclear. It is known that obesity worsens venous hypertension, in addition to the inflammatory processes triggered by the metabolic syndrome and CVD itself. The objective of this study was to evaluate the macro and microcirculation in women with CVD and obesity, after eco-guided sclerotherapy with dense foam (FGE), evaluating two groups, one with EEED+Pycnogenol® (*Pinus pinaster* Aiton) (Flebon®) 50 mg TID and the other with EEED+placebo. Post-procedure, the women wore elastic compression stockings for 30 days and took the medication/placebo for 90 days. The microcirculatory parameters evaluated using Microscan® were the functional capillary density (DCF) (number of capillaries with flow per mm²), the dermal papilla diameter (DPD) (quantifies edema), the capillary bulk diameter (DBC) (the largest capillary bulk diameter evaluating the degree of change), capillary diameter (DC) (mean width of the red blood cell column), and capillary morphology (CM) (percentage of the number of capillaries altered to the number of capillaries observed). The macrocirculation parameters evaluated by Echo Color Doppler (ECD) were venous occlusion and reflux improving. The quality of life (QoL) was evaluated through scores and questionnaires. For statistical analysis were used Fischer's exact test, Mann-Whitney U test, Wilcoxon signed-rank test with Bonferroni correction, and Cliff's delta effect size. In the EEED+Pycnogenol® group, there was a significant improvement in functional capillary density (DCF) in the analyzed periods ($p < 0,007$). The CM showed a significant improvement trend in the 30-day comparison ($p = 0,0176$), which was confirmed in subsequent comparisons (entry vs. 90 days and period measurements: $p < 0,008$) only for the EEED+Pycnogenol® group. The DPD and DBC showed a reduction after 90 days ($p < 0,001$) while the CM showed a practically significant improvement ($p = 0,053$). Still considering these last three parameters, when analyzing the differences in measurements in the three periods, an improvement is observed for all of them, in both groups ($p < 0,011$). The analysis of the magnitude of effect showed for DCF an average effect by Cliff's delta of 0,46 and 0,44 (30 and 90 days) and a trend of significance for the parameters DPD and DBC. An improvement in macrocirculation was observed in 80% of the patients after 30 days and in more than 95% after 90 days. There was CEAP regression from C3 to C2 in the EEED+ Placebo group ($p < 0,020$) and in the EEED+Pycnogenol® group ($P < 0,005$). The QoL parameters showed a reduction in both groups. It was concluded that FGE is effective in reducing venous hypertension, impacting on clinical, macro and microcirculatory improvement, as well as the QoL of women with obesity and CVD, and that the Pycnogenol® caused positive results in the microcirculation, possibly by reducing inflammation.

Keywords: Chronic venous disease. Obesity. Sclerotherapy with polidocanol foam. Microcirculation. Macrocirculation. Quality of life. Venous ultrasound. Pycnogenol®. Flebon®.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Esquema da Papila Dérmica	35
Figura 2 –	Equipamento Microscan ®	36
Figura 3 –	<i>Sidestream Dark Field</i>	36
Figura 4 –	Imagem dos capilares visualizados a partir do Microscan®.....	37
Figura 5 –	Conexão da sonda com o sistema de captura de imagem	37
Figura 6 –	Fluxograma dos possíveis mecanismos de interferência da obesidade na disfunção microcirculatória e alterações cutâneas da DVC	41
Figura 7 –	Realização de mapeamento venoso	49
Figura 8 –	Sala do laboratório BIOVASC	50
Figura 9 –	Máscara com 10 campos	50
Figura 10 –	Suporte para demarcar posição	50
Figura 11 –	Suporte para sonda	51
Figura 12 –	Rótulo dos frascos de medicação/placebo	52
Figura 13 –	Preparo da espuma.....	54
Figura 14 –	Escleroterapia de espuma ecoguiada densa	54
Figura 15 –	Visualização da agulha dentro da veia	54
Figura 16 –	Sombra acústica causada pela passagem da espuma dentro do vaso	54
Figura 17 –	Drenagem de <i>Esclerus</i>	55
Figura 18 –	Parâmetros Microcirculatórios de acordo com os grupos no pré e pós- tratamento.....	64
Figura 19 –	Diferença entre os períodos de análise dos parâmetros microcirculatórios.....	66
Figura 20 –	Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento.....	68
Figura 21 –	Medidas individualizadas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento.....	68
Figura 22 –	Distribuição percentual do resultado da avaliação ecográfica pós- tratamento, em 30 e 90 dias	70
Figura 23 –	Parâmetros de qualidade de vida de acordo com os grupos, no pré e pós-tratamento.....	73

Figura 24 –	Diferença entre os períodos de análise dos parâmetros de qualidade de vida.....	75
Figura 25 –	Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento, em relação a qualidade de vida.....	76
Figura 26 –	Medidas individualizadas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento, em relação a qualidade de vida.....	77
Figura 27 –	Distribuição percentual das categorias clínicas da classificação CEAP na entrada e após 90 dias do tratamento.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	C - Classificação Clínica - CEAP	24
Tabela 2 –	E - Classificação Etiológica – CEAP	24
Tabela 3 –	A - Classificação Anatômica – CEAP	25
Tabela 4 –	P - Classificação Fisiopatológica (<i>Patho-physiological</i>) - CEAP.....	26
Tabela 5 –	<i>Venous Clinical Severity Score</i> revisado	27
Tabela 6 –	Meias elásticas de compressão graduada – Faixas de compressão (mmHg)	32
Tabela 7 –	Classificação de Fitzpatrick	38
Tabela 8 –	Programação de visitas da pesquisa	47
Tabela 9 –	Características sociodemográficas e clínica das pacientes no momento da V1 do estudo, segundo grupos de tratamento.....	59
Tabela 10 –	Distribuição percentual das características relacionadas ao tratamento, de acordo com cada grupo	60
Tabela 11 –	Parâmetros de microcirculação de acordo com os grupos de tratamento na entrada, 30 dias e 90 dias pós-tratamento.....	62
Tabela 12 –	Diferenças entre os períodos de análise dos parâmetros de microcirculação.....	63
Tabela 13 –	Mediana e intervalo interquartil (1º e 3º quartil) para a diferença entre os períodos de análise para os parâmetros da microcirculação, segundo os grupos de tratamento	65
Tabela 14 –	Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento	67
Tabela 15 –	Distribuição percentual das características dos resultados ecográficos do tratamento, de acordo com os grupos de tratamento.....	69
Tabela 16 –	Parâmetros de qualidade de vida, de acordo com os grupos de tratamento na entrada, 30 dias e 90 dias pós-tratamento.....	71
Tabela 17 –	Diferenças entre os períodos de análise dos parâmetros de qualidade de vida.....	72

Tabela 18 – Mediana e intervalo interquartil (1º e 3º quartil) para a diferença entre os períodos de análise para os parâmetros da qualidade de vida, segundo os grupos de tratamento.....	74
Tabela 19 – Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento	76
Tabela 20 – Distribuição percentual das categorias CEAP, de acordo com os grupos de tratamento, nos três momentos de análise da pesquisa.....	78
Tabela 21 – Distribuição percentual dos eventos adversos do tratamento, de acordo com os grupos de tratamento	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>ABC-V</i>	<i>Assessment of Burden in Chronic Venous Disease</i>
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVF	<i>American Venous Forum</i>
CEAP	Clínica / Etiológica / Anatômica / Fisiopatológica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DC	Diâmetro do Capilar
DCF	Densidade Capilar Funcional
DM	Diabetes Mellitus
DNC	Diâmetro do Novelo Capilar
DPD	Diâmetro da Papila Dérmica
DVA	Drogas Venoativas
DVC	Doença Venosa Crônica
EDC	Eco Doppler Colorido
EEED	Escleroterapia Ecoguiada com Espuma Densa
EVAD	Escala Visual Analógica de Dor
FOXC2	<i>Forkhead Box Protein</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HFE	Hemocromatose
HIF	Fator Indutor de Hipóxia
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular-1
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
INF- γ	Interferon Gama
IOTF	<i>International Obesity Task Force</i>
IVC	Insuficiência Venosa Crônica
LEDs	Luz Emissora de Diodo
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos
MEC	Matriz Extracelular

MECG	Meias Elásticas de Compressão Gradual
MIP-1	Proteína Inflamatória de Macrófago 1
MMII	Membros Inferiores
MMPs	Metaloproteinases de matriz
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGI ₂	Prostaciclina
PYC	Pycnogenol
QV	Qualidade de Vida
<i>SDF</i>	<i>Sidestream Dark Field</i>
<i>SQOR-V</i>	<i>Specific Quality of Life and Outcome Response</i>
SS	<i>Symptom Score</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEV	Tromboembolismo Venoso
TIMPS	Inibidores Teciduais Específicos de Metaloproteinases
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TVP	Trombose Venosa Profunda
UDA	Unidade Docente Assistencial
UV	Úlceras Venosas
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular 1
VCSS	<i>Venous Clinical Severity Score</i>
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
<i>VEINES</i>	<i>Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study</i>
VSM	Veia Safena Magna

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
α	Alfa
γ	Gama
>	Maior
<	Menor
cm	Centímetro
s	Segundo
mg	Miligramma
+	Mais
mmHg	Milímetros de mercúrio
μm	Micrômetro
nm	Nanômetro
Kg	Quilograma
m^2	Metro quadrado
\geq	Maior ou igual
\pm	Mais ou menos
Mhz	Mega Hertz
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
ml	Mililitro
DP	Desvio padrão
vs	Versus
\leq	Menor ou igual
=	Igual

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	18
1	REVISÃO DA LITERATURA	19
1.1	Doença venosa crônica	19
1.1.1	<u>Epidemiologia</u>	19
1.1.2	<u>Fisiopatologia</u>	20
1.1.3	<u>Diagnóstico Clínico</u>	23
1.1.4	<u>Classificação</u>	23
1.1.5	<u>Diagnóstico Complementar</u>	28
1.1.6	<u>Tratamento</u>	28
1.2	Microcirculação	34
1.3	Obesidade	39
1.4	Qualidade de vida	42
2	OBJETIVOS	44
2.1	Gerais	44
2.2	Específicos	44
3	PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS	45
3.1	Protocolo	45
3.2	Critérios de Inclusão	45
3.3	Critérios de Exclusão	45
3.4	Pacientes	47
3.5	Doppler vascular	48
3.6	Microscan®	49
3.7	Medicação / Placebo	51
3.8	Escleroterapia Ecoguiada com Espuma Densa	52
3.9	Questionários e Escores complementares	55
3.10	Análises Estatísticas	55
4	RESULTADOS	58
4.1	Pacientes	58
4.2	Parâmetros da microcirculação	61
4.3	Parâmetros da macrocirculação	69

4.4	Parâmetros da qualidade de vida	70
4.5	Parâmetros Clínicos	77
5	DISCUSSÃO	80
	CONCLUSÃO	86
	REFERÊNCIAS	87
	APÊNDICE A - Protocolo de Atendimento do Projeto	96
	APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	117
	APÊNDICE C - Termo de Orientação após escleroterapia com espuma....	120
	ANEXO - Parecer Consubstanciado de Aprovação	121

INTRODUÇÃO

A doença venosa crônica e a obesidade são doenças crônicas, com alta morbidade, levando entre outros desfechos, às alterações clínicas, macro e microcirculatórias, bem como ao declínio na qualidade de vida das pessoas acometidas por essas condições. Esta revisão de literatura tem por objetivo discorrer sobre o referencial teórico para a presente pesquisa.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Doença Venosa Crônica

A DVC é uma doença bastante prevalente na população mundial e que, apesar de negligenciada, contribui significativamente na piora da qualidade de vida dos pacientes⁽¹⁾. A expressão insuficiência venosa crônica (IVC) fica reservado aos casos mais avançados da doença, quando passa a ocorrer a presença de edema de origem venosa⁽²⁾.

1.1.1 Epidemiologia

As estimativas de prevalência da DVC variam muito de acordo com os estudos, chegando a acometer até 56% dos homens e 73% das mulheres da população em geral⁽³⁾. As mulheres são mais acometidas que os homens, na proporção de 5:1⁽⁴⁾. Varizes são a forma mais comum de DVC primária, com prevalência que varia de 20 a 60%, considerando-se a população ocidental⁽⁵⁾.

Apesar de a DVC ter taxa de mortalidade inexpressiva, apresenta alta morbidade, o que reduz significativamente a qualidade de vida (QV) dos pacientes, além de gerar grande impacto socioeconômico, refletindo no comprometimento de 1 a 2,5% dos orçamentos de cuidados médicos em países desenvolvidos^(3,6,7). Em um estudo americano, foi constatado que mais de 25 milhões de pessoas sofriam de algum grau de DVC, sendo que, dessas, em torno de seis milhões encontravam-se em estágios avançados da doença⁽⁸⁾.

É importante a identificação dos possíveis fatores de risco para essa condição, objetivando minimizar, sempre que possível, a progressão da doença. Alguns autores classificam esses fatores como modificáveis (obesidade, tabagismo, sedentarismo, constipação) e não modificáveis (história familiar de DVC, sexo feminino, trombose prévia, gravidez, idade avançada)^(4,7).

Diante da elevação da expectativa de vida da população mundial, do aumento da prevalência da obesidade, bem como das alterações de estilo de vida e das ocupações laborais,

progressivamente mais sedentárias, espera-se que a prevalência da DVC aumente, inclusive, nas formas mais graves como nos quadros de úlceras venosas (UV)⁽²⁾.

1.1.2 Fisiopatologia

A DVC pode acometer, de forma isolada ou associada, as veias dos sistemas profundo, superficial ou perfurante e se manifesta por amplo espectro de apresentações, acometendo principalmente as veias dos membros inferiores (MMII). A pedra fundamental da DVC é a hipertensão venosa, decorrente do acometimento venoso por refluxo, obstrução ou ambos⁽¹⁾.

O sistema venoso é um sistema de baixa pressão; dependente das contrações musculares dos membros para impulsionar o sangue em direção ao coração, contra a gravidade, e, para tal, conta com um sistema com válvulas unidirecionais nas veias, que impedem o refluxo. Quando há qualquer disfunção nesse mecanismo, ocorre, como consequência, a hipertensão venosa, resultando na DVC, que é progressiva e se manifesta a partir dos seguintes sinais e/ou sintomas: varizes, sensação de peso ou cansaço nos MMII, edema, dor, prurido, eczema, hiperpigmentação de pele, atrofia branca, lipodermatoesclerose e, em última instância, o surgimento de UV. A DVC pode estar ligada a componente genético, porém, normalmente, está mais associada a estímulos ambientais. Além disso, os mecanismos envolvidos na suscetibilidade e progressão da DVC, apesar de não serem totalmente compreendidos, parecem estar ligados também à disfunção endotelial, biomoléculas inflamatórias e alterações estruturais da parede venosa^(6,9,10,11).

Várias condições genéticas são relacionadas ao surgimento precoce de varizes, no entanto a maioria delas é rara. Em uma revisão de literatura, sobre as expressões gênicas de importância na DVC foi apontada a relação com o gene *Forkhead Box Protein* (FOXC2), o da hemocromatose (HFE) e o das metaloproteinases de matriz (MMPs)⁽¹¹⁾. O gene VEGFA codifica a proteína do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), que é um regulador crítico da angiogênese e um fator essencial capaz de manter a parede do vaso íntegra e funcional. O aumento da expressão de VEGF-A pode maximizar a permeabilidade da parede venosa, causando edema e diminuição do tônus venoso, o que pode promover a dilatação e estase venosa levando à hipertensão venosa. Além disso, esse aumento de VEGF-A pode afetar o remodelamento da matriz extracelular (MEC), através do desequilíbrio de processos de síntese de enzimas proteolíticas, como as MMPs, que têm as suas atividades controladas pelos

inibidores teciduais específicos de metaloproteinases (TIMPS) de modo a manter a homeostase da MEC que sustenta a integridade da parede do vaso⁽¹²⁾.

A inflamação crônica é determinante no quadro de DVC, causando disfunção endotelial, levando à redução de agentes anti-inflamatórios e ao aumento da expressão de moléculas pró-inflamatórias e pró-trombóticas⁽¹³⁾. Em condições normais, o endotélio possui mecanismos anti-inflamatórios com ação sobre o tônus vascular e a hemostasia, respondendo com vasodilatação ou vasoconstrição, sintetizando substâncias vasoativas tais como o óxido nítrico e a prostaciclina (PGI₂)⁽¹⁴⁾.

A progressão da DVC, com a piora dos sintomas, é decorrente de um ciclo vicioso entre a hipertensão venosa e a inflamação. A hipertensão venosa nos MMII e a diminuição do estresse de cisalhamento do fluxo sanguíneo geram uma alteração biomecânica no sistema venoso, podendo afetar, inclusive, a parede da veia e as válvulas venosas, induzindo a disfunção do endotélio venoso.

A superfície das células endoteliais são recobertas pelo glicocálice, que é, principalmente, composto de proteoglicanos, glicosaminoglicanos e plasma ou glicoproteínas derivadas do endotélio, e é uma estrutura importante na função de impedir a adesão de leucócitos, inflamação e trombose⁽¹¹⁾.

Através de mecanorreceptores, células endoteliais e seus glicocálices, detectam as alterações produzidas pela diminuição do estresse de cisalhamento, estimulando fatores quimiotáticos, como por exemplo a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e o aumento da expressão das moléculas de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e das moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1), que permitem a firme adesão dos leucócitos e ainda, das moléculas de adesão plaquetária / célula endotelial 1 (PECAM-1), que atuam na transmigração de leucócitos para o interstício. Ocorre também a redução da produção do óxido nítrico. Tudo isso amplifica a resposta inflamatória com posterior liberação de mediadores pró-inflamatórios, como as interleucinas (IL) 1, 6 e 8, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o interferon gama (INF- γ), e a proteína inflamatória de macrófago 1 (MIP-1), levando à quimiotaxia de leucócitos (macrófagos, monócitos, linfócitos T) e à sua fixação e transmigração nas paredes venosas, que se propagam para vasos da microcirculação e para tecidos circundantes, induzindo as modificações cutâneas da DVC ^(2,13,15,16).

Os fatores de crescimento secretados induzem os efeitos hipertróficos em células musculares lisas, células endoteliais e MEC, sendo os principais o VEGF, o fator de crescimento derivado de plaquetas, a angiotensina 2, a endotelina 1 e o fator de crescimento de fibroblastos⁽²⁾.

Esse ambiente hemodinâmico e biomecânico anormal leva às alterações histológicas nas válvulas (estiramento, ruptura, afinamento e adesão dos folhetos) e à hipertrofia associada ao enfraquecimento das paredes venosas, causadas pela proliferação das células musculares lisas vasculares, desarranjo da elastina, aumento da síntese de colágeno do tipo I e degradação do colágeno do tipo III, que irão impactar na perda da elasticidade e no aumento da rigidez da veia. (2,17,18).

O estiramento e o conseqüente aumento da tensão da parede venosa, seguido pelo aumento da expressão de fatores indutores de hipóxia (HIF- α 1 e HIF- α 2) levam a um aumento no nível de MMPs, que contribui para a degradação da MEC, para o relaxamento das células musculares lisas vasculares e para a inibição da mobilização de cálcio, acarretando no relaxamento da parede venosa e levando ao desenvolvimento das dilatações venosas (2,16).

Esse desequilíbrio, entre a atividade das MMPs e de TIMPS, resulta na degradação da elastina e do colágeno e isso atua no remodelamento da parede venosa, com segmentos hipertróficos e atroficos, com conseqüente dilatação venosa e afastamento das válvulas, provocando o refluxo e perpetuando a hipertensão venosa, se tornando um processo cíclico⁽¹⁶⁾, que levará novamente à inflamação, que se tornará crônica, degradando ainda mais a integridade e a função venosa, resultando em retorno venoso diminuído, acúmulo de líquido, fibrose tecidual, atrofia e ulceração em casos severos⁽²⁾.

Além do papel da inflamação crônica no desenvolvimento da DVC, acredita-se que a hipertensão venosa transmitida para a microcirculação cause estase venulocapilar com o aumento da permeabilidade endotelial, a abertura dos espaços intercelulares, o extravasamento de líquidos dos capilares e a inundação intersticial, que pode determinar a formação de cápsulas de fibrina no espaço pericapilar, reduzindo as trocas entre sangue oxigenado e os tecidos, contribuindo para a formação de úlceras⁽¹²⁾.

Acredita-se, ainda, que ocorra uma hipervolemia pelo sangue venoso desoxigenado que preenche os capilares cutâneos levando à hipóxia venosa, não por falta de suprimento sanguíneo, mas, sim, por falta de oxigênio em nível capilar, contribuindo para a isquemia microvascular que eventualmente pode levar ao surgimento de UV⁽¹⁹⁾.

Em uma meta-análise de pacientes com DVC, foi mostrado que aproximadamente 4% deles progrediu para uma classificação clínica mais alta a cada ano^(2,20). Em outro estudo, observou-se que cerca da metade dos pacientes, portadores de varizes unilaterais, apresentou progressão da doença no membro contralateral, inicialmente assintomático em um período de cinco anos⁽²¹⁾.

1.1.3 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico da DVC é eminentemente clínico e compreende a realização de uma anamnese e do exame físico, buscando identificar a história evolutiva da doença, sinais e sintomas da doença referidos ou observados durante o atendimento. O exame físico deve ser realizado após alguns minutos com o paciente em posição ortostática⁽²²⁾.

Dentre os sinais, busca-se a presença de edema, varizes, hiperpigmentação, lipodermatoesclerose, atrofia branca e úlceras ativas ou cicatrizadas⁽²³⁾. Já em relação aos sintomas encontrados entre pacientes com DVC estão a sensação de dor e cansaço em peso nas pernas, que pioram ao longo do dia, o edema vespertino, as pernas inquietas, câimbras, o prurido e formigamento nos membros^(24,25).

1.1.4 Classificação

Com o objetivo de padronização da terminologia dos sinais e sintomas, que ocorrem em pacientes com DVC, e visando melhorar o entendimento do assunto entre serviços ou países diferentes, no ano de 1994, no Havaí, foi criada a classificação CEAP^(26, 27), que passou por atualizações *ad-hocs*, sendo a última no *American Venous Forum (AVF)*, em 2020. A classificação CEAP é dividida em quatro grandes categorias, que se acham subdivididas conforme as Tabelas 1, 2, 3 e 4⁽²⁸⁾.

Tabela 1 - C – Classificação Clínica - CEAP

Classificação	Descrição
C 0	Sem sinais ou sintomas de doença venosa
C 1	Telangiectasias ou veias reticulares
C 2	Veias varicosas
C 2 r	Veias varicosas recorrentes
C 3	Edema
C 4	Mudanças na pele e no tecido subcutâneo secundários a DVC
C 4 a	Pigmentação ou eczema
C 4 b	Lipodermatoesclerose ou atrofia branca
C 4 c	Corona flebectásica
C 5	Úlcera cicatrizada
C 6	Úlcera venosa ativa
C 6 r	Úlcera venosa ativa recorrente

Nota: *Cada classe clínica será acrescida da letra *s* (sintomática) ou *a* (assintomática), para designar a presença ou ausência de sintomas atribuíveis à doença venosa.

Fonte: Adaptada Lurie et al. ⁽²⁸⁾.

Tabela 2 – E – Classificação Etiológica – CEAP

Classificação	Descrição
E p	Primária
E s	Secundária
E s i	Secundária – intravenosa
E s e	Secundária – extravenosa
E c	Congênita
E n	Sem causa definida

Fonte: Adaptada Lurie et al. ⁽²⁸⁾.

Tabela 3 – A – Classificação Anatômica - CEAP

Classificação	Descrição
A s	Superficial
A s 1	Tel (Telangiectasia)
A s 1	Ret (Veias reticulares)
A s 2	VSM (Veia safena magna acima do joelho)
A s 3	VSM (Veia safena magna abaixo do joelho)
A s 4	VSP (Veia safena parva)
A s 4	VSAA (Acessória anterior da veia safena)
A s 5	VNS (Veia não safênica)
A d	Profundo
A d 6	VCI (Veia cava inferior)
A d 7	VIC (Veia ilíaca comum)
A d 8	VII (Veia ilíaca interna)
A d 9	VIE (Veia ilíaca externa)
Ad 10	V PELV (Veias pélvicas)
A d 11	VFC (Veia femoral comum)
A d 12	VFP (Veia femoral profunda)
A d 13	VF (Veia femoral)
A d 14	V POP (Veia Poplítea)
A d 15	VFIB (veia fibular)
A d 15	VTA (Veia tibial anterior)
A d 15	VTP (Veia tibial posterior)
A d 16	V MUSC (Veias musculares)
A d 16	V GAST (Veia gastrocnêmia)
A d 16	V SOL (Veia solear)
A p	Perfurantes
A p 17	(Veia perfurante de coxa)
A p 18	(Veia perfurante de panturrilha)
A n	Sem localização definida

Fonte: Adaptada Lurie et al. ⁽²⁸⁾..

Tabela 4 – P – Classificação Fisiopatológica (Patho-physiological) - CEAP

Classificação	Descrição
P r	Refluxo
P o	Obstrução
P r o	Refluxo e Obstrução
P n	Sem fisiopatologia identificada

Fonte: Adaptada Lurie et al. ⁽²⁸⁾.

Apesar de ter sido útil para comparar o estadiamento da DVC, apontado por estudiosos do assunto, a Classificação CEAP mostrou-se menos sensível para sinalizar mudanças na gravidade da doença. Em função disso, no ano de 2000, durante o AVF, foi proposta a criação do *Venous Clinical Severity Score (VCSS)* como outro recurso para promover a avaliação e o acompanhamento do paciente com DVC. Trata-se de um escore de gravidade da doença venosa (Tabela 5) e pode ser usado tanto para avaliar a gravidade da doença quanto para avaliar as mudanças observadas no paciente, que surgem em resposta a determinado tratamento⁽²⁹⁻³¹⁾.

Uma vez realizada a aplicação desse escore, pelo mesmo observador, há concordância tanto sobre a ausência de doença, caracterizada por pontuação menor ou igual a três, quanto pela presença de doença grave, caracterizada por pontuações maiores ou iguais a oito. Sendo assim, a pontuação se mostra confiável, evidenciando boa correlação com a classificação clínica (CEAP)⁽³²⁾.

Em estudo realizado para validar os três componentes do escore VCSS, a saber: gravidade clínica, doença venosa segmentar e incapacidade venosa, encontrou-se uma associação linear do escore com a classificação clínica CEAP. A partir disso, concluiu-se que, embora a classificação clínica (CEAP) seja adequada para a prática clínica diária, os sistemas de pontuação, que avaliam a gravidade da doença venosa, devem ser usados em estudos clínicos para quantificar os resultados⁽³³⁾.

Tabela 5 – *Venous Clinical Severity Score* revisado

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

Fonte: Kakkos et al.⁽³³⁾.

1.1.5 Diagnóstico Complementar

Após a realização da anamnese e do exame físico, dá-se seguimento à investigação diagnóstica fazendo-se uso de exames complementares. Existem muitos exames disponíveis para se avaliar a doença venosa, cada um com suas indicações específicas. Dentre esses exames é possível citar a pletismografia, o Dopplerfluxometria unidirecional, eco Doppler colorido (EDC), angiogramografia, angiorressonância e flebografia. Nessa pesquisa, usou-se exclusivamente do exame de EDC, considerado o “padrão ouro”, por ser capaz de avaliar a anatomia e hemodinâmica do sistema venoso superficial, profundo e perfurante^(7,26,34-36). É um exame seguro, não invasivo, econômico e confiável⁽³⁷⁾.

O EDC do sistema venoso deve ser realizado com o paciente nas posições supina e ortostática⁽³⁵⁾, no entanto, a primeira delas não deve ser usada para fins de avaliação de refluxo, pois pode levar a resultados equivocados, uma vez que a presença do refluxo é dependente da força da gravidade. Para avaliar a veia femoral comum e a junção safeno femoral, a avaliação do refluxo é feita a partir da manobra de Valsalva; quanto às manobras de compressão, devem ser empregadas para avaliar os demais segmentos venosos distais. A caracterização do refluxo se faz pela quantificação do tempo de fluxo de sangue, que retorna, no sentido contrário ao esperado, em determinada veia. Nos segmentos femoral e poplíteo do sistema venoso profundo, o tempo é maior que 1,0 s; no sistema venoso superficial, maior que 0,5 s; e nas veias perfurantes, maior que 0,35 s⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Para o rastreamento de complicações trombóticas, em veias proximais dos MMII, o EDC apresenta altas taxas de sensibilidade e especificidade, chegando a 94% e 98%, respectivamente⁽³⁸⁾.

1.1.6 Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DVC, deve ser traçado um plano de tratamento, individualizado para cada paciente. Dentre as modalidades terapêuticas existem: as medicações flebotônicas, a terapia compressiva, a ablação química (escleroterapia, cola), a ablação térmica (endolaser, radiofrequência e laser transdérmico) e os procedimentos cirúrgicos^(7,40).

As medicações flebotônicas, também chamadas de drogas venoativas (DVA), constituem um arsenal terapêutico variado para o tratamento da DVC. Tais medicações atuam positivamente no tônus e na contratilidade venosa, bem como na redução do edema e da inflamação, e, também, na melhora da microcirculação e cicatrização de UV⁽²⁾.

As DVA são usadas também em associação a tratamentos, como a escleroterapia e cirurgia de varizes, com o objetivo de alívio de sintomas. A maioria dos flebotônicos age reduzindo o extravasamento de líquido, aumentando o tônus venoso e a peristalse linfática, e proporcionando ação anti-inflamatória. Uma meta-análise a partir de dados de estudos clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo com duração de pelo menos quatro semanas, em pacientes recebendo apenas tratamento oral, concluiu que a administração de flebotônicos pode melhorar a sensação de peso nas pernas em pacientes com IVC, além de provocar um aumento na velocidade do fluxo venoso⁽⁴¹⁾.

No rol dos flebotônicos, existem as medicações naturais e as sintéticas. São exemplos de produtos naturais a Diosmina, a Hidrosmina, o extrato de semente de uva, a castanha da índia, o extrato da casca de pinheiro marítimo (*Pinus pinaster Aiton* – Pycnogenol[®] (PYC)), a Rutina, a *Centella asiática*, o *Melilotus officinalis*; no rol dos produtos sintéticos, são exemplos o Dobesilato de Cálcio, o Tribenosídeo, o Sulodexide e a Aminaftona⁽⁴²⁾.

Do conjunto de todas as medicações existentes no mercado, o PYC foi escolhido para essa pesquisa, pois observou-se na prática clínica diária muitos relatos de melhora clínica com o uso dessa substância, o que nos levou a querer avaliar seus efeitos também nos aspectos da macro e microcirculação, bem como da qualidade de vida das pacientes com obesidade e doença venosa crônica.

O PYC é um extrato padronizado da casca do pinheiro marítimo francês, constituído por polifenóis, predominantemente procianidinas e ácidos fenólicos. As procianidinas são biopolímeros de subunidades de catequina e epicatequina, reconhecidas como constituintes importantes na nutrição humana. Os ácidos fenólicos são derivados dos ácidos benzóico e cinâmico. Assim, o PYC contém desde a catequina monomérica e taxifolina até oligômeros com sete ou mais subunidades de flavonóides. Além disso, tem baixa toxicidade aguda e crônica, com efeitos indesejados leves, que ocorrem em pequena porcentagem de pacientes, após sua administração oral. Estudos clínicos indicam que, dentre vários benefícios, o PYC é eficaz no tratamento da IVC, protege contra o estresse oxidativo, tem atividade anti-inflamatória e antagoniza a vasoconstrição, aumentando a atividade da enzima responsável pela síntese do óxido nítrico, que é a óxido nítrico-sintase⁽⁴³⁾.

Em um estudo com 40 pacientes, randomizado e duplo-cego, com o objetivo de investigar os efeitos do tratamento com PYC, na sintomatologia e no fluxo sanguíneo venoso de MMII, de pacientes com IVC clinicamente evidente, foi demonstrado que a redução no edema subcutâneo e na sensação de dor nas pernas, após 30 e 60 dias, foi de 7% no grupo placebo contra 64% no grupo dos pacientes que usaram PYC na dose de 100 mg 3x/dia pelo período de dois meses. Em relação ao fluxo venoso, avaliado pelo EDC, não foi observado nenhum efeito nos grupos experimentais⁽⁴⁴⁾.

Em estudo, para investigar a eficácia clínica do PYC oral, em pacientes com IVC, foi proposta a dose de 50 mg, dividida em 3x/dia, por um período de oito semanas, para 21 pacientes em contraposição ao grupo controle - 18 pacientes sem tratamento. Na avaliação pós-tratamento, o uso de PYC se mostrou benéfico, conforme evidenciado pelas avaliações clínicas e da microcirculação, constatado pela melhora da microangiopatia e pela diminuição significativa da filtração capilar, associada à melhora no escore de sintomas e redução do edema⁽⁴⁵⁾.

Em estudo comparativo entre o uso do PYC e do Daflon[®] cuja substância é a Diosmina + Hesperidina, os pacientes com IVC grave foram divididos em três grupos com as seguintes medicações e dosagens: o primeiro e o segundo receberam, respectivamente, 150 mg/dia e 300 mg/dia de PYC; o terceiro, 1000 mg/dia de Daflon[®]. O período de duração de exposição aos medicamentos foi de oito semanas e, no experimento, não houve o uso de meias elásticas de compressão gradual (MECG) associada. Ao final do período, foi encontrado resultado superior com o uso do PYC em relação ao uso do Daflon[®], observada pela melhora dos sinais e sintomas da IVC, e dos parâmetros microcirculatórios. Houve, ainda, uma superioridade nas taxas de melhora nos pacientes que se utilizaram da maior dose de PYC. O estudo não registrou nenhum efeito colateral devido ao uso das medicações⁽⁴⁶⁾.

Em outro estudo, que objetivou avaliar a eficácia clínica do PYC, em pacientes com IVC grave, os 98 indivíduos participantes foram randomizados em três grupos: para o primeiro, foi administrada a dose de 150 mg/dia de PYC; para o segundo, recomendado apenas o uso da MECG; para o terceiro, a mesma dose de PYC, atribuída ao primeiro grupo, mas associada ao uso de MECG. O tratamento foi proposto pelo período de oito semanas e os resultados evidenciaram melhora nos grupos, sendo o resultado significativamente superior no grupo que recebeu tratamento combinado, seguido daquele que fez uso do PYC isoladamente, confirmando a eficácia do PYC em pacientes com IVC e microangiopatia⁽⁴⁷⁾.

Durante o período de verão, em estudo realizado com 142 pacientes, distribuídos em três grupos, foi avaliada a eficácia do PYC, tendo em vista o controle dos sintomas de IVC e

dos parâmetros microcirculatórios. Os tratamentos administrados aos participantes foram os mesmos do estudo anterior. Após oito semanas, os resultados indicaram melhora significativa dos pacientes, confirmando a eficácia clínica e microcirculatória do PYC, na IVC e na microangiopatia venosa, a partir tanto do uso do PYC isolado, quanto em associação com a MECG⁽⁴⁸⁾.

A terapia de compressão é uma modalidade de tratamento amplamente difundida na DVC e, basicamente, consiste em quatro modalidades: MECG, bandagens elásticas e inelásticas, dispositivos de compressão ajustáveis e dispositivos de compressão pneumática. As MECG exercem uma pressão de compressão graduada, sendo a pressão, ao nível do tornozelo, mais alta do que ao nível da panturrilha^(10,49).

Os mecanismos de ação das MECG promovem a melhora da microcirculação e da oxigenação cutânea, o aumento da velocidade e do volume de fluxo sanguíneo venoso, devido à eficiência da bomba musculoesquelética e à redução do diâmetro da veia, a melhora da drenagem linfática, a redução do refluxo venoso, devido à melhora da função valvular, a redução do edema e da inflamação, além de reduzir o risco de tromboembolismo venoso (TEV)⁽⁵⁰⁾. As classificações estabelecidas para as MECG apresentam padrões variados⁽⁵¹⁾, conforme observados na Tabela 6.

A terapia compressiva tem como contraindicação a doença aterosclerótica grave (ITB < 0,6 e/ou pressão de tornozelo < 60 mmHg), a derivação arterial extra anatômica ou superficialmente tunelizada no local da compressão, a insuficiência cardíaca classe IV da *New York Heart Association* (NYHA), a insuficiência cardíaca classe III da NYHA, de maneira rotineira e sem que haja monitoramento de alterações clínicas e hemodinâmicas, a alergia confirmada ao material da compressão e a neuropatia diabética grave com perda sensorial ou microangiopatia com risco de necrose cutânea^(49, 52). Os efeitos adversos são descritos, de acordo com a frequência de ocorrência: comuns (irritação cutânea e dor ou desconforto); raros (edema ou linfedema de antepé); muito raros (reação alérgica cutânea, infecção bacteriana ou fúngica, danos ou necrose dos tecidos moles, danos aos nervos, comprometimento arterial, tromboembolismo venoso e descompensação cardíaca)⁽⁵²⁾.

Tabela 6 – Meias Elásticas de Compressão Graduada – Faixas de compressão (mmHg)

Padrões	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Britânico	14-17	18-24	23-35	N/A
Alemão	28-21	23-32	34-46	> 49
Francês	10-15	15-20	20-36	> 36
Europeu (protótipo)	15-21	23-32	34-46	> 49
Americano	15-20	20-30	30-40	N/A

Fonte: Palfreyman ⁽⁵¹⁾.

Em revisão sistemática, incluindo 11 estudos clínicos randomizados, 12 estudos não randomizados e duas diretrizes, observou-se que o uso da compressão elástica tem efeito benéfico nos sintomas da DVC, no entanto, não houve evidências positivas em relação ao retardo ou à prevenção da progressão da doença⁽⁵¹⁾.

O detalhamento da terapia compressiva será feito em relação apenas ao uso de MECG, pois corresponde à terapia utilizada nesta pesquisa.

Após a escleroterapia, a compressão é um consenso na prática clínica, na medida em que reduz o risco de TVP, edema e flebite superficial, e potencializa a esclerose da veia diminuindo a formação de trombos^(53,54). Após procedimentos de escleroterapia, as MECG com altura até a coxa (7/8), ou meia calça, são preferíveis para diminuir o risco de TVP por comprimirem o segmento venoso tratado, ao longo de todo seu trajeto.

No quesito graduação da compressão das MECG, os estudos mostraram que não houve diferença nos benefícios obtidos entre o uso de meias de 20-30 mmHg e de 30-40mmHg, o que sugere ser a indicação das meias de 20-30 mmHg preferível, pois, sendo mais toleráveis ao uso, promovem uma maior adesão do paciente⁽⁵³⁾. Visando um melhor resultado, as MECG, quando indicadas imediatamente após o procedimento de EEED, têm nível de evidência 2C, o que representa uma recomendação fraca, pois é baseado em estudos observacionais e séries de casos, demonstrando incertezas nas estimativas de riscos x benefícios. Em relação ao tempo de duração da terapia compressiva, não há evidências convincentes na literatura, sendo recomendado um melhor julgamento clínico para essa determinação⁽⁵⁴⁾.

Em relação aos tratamentos invasivos, aqui será detalhada somente a ablação química realizada pela EEED, por ter sido a técnica escolhida para o tratamento da DVC nessa pesquisa.

Acredita-se que a primeira experiência de escleroterapia tenha sido descrita na Suíça, em 1682, por Zollikofer de Saint Gallen, que a anunciou após injetar um ácido em uma veia, criando um “trombo” ou cicatriz. Em 1894, num congresso médico, Delore expôs as primeiras

descrições da fisiopatologia dos medicamentos esclerosantes. A primeira publicação sobre escleroterapia com espuma densa foi feita em 1950, quando Orbach comparou a eficácia dos esclerosantes líquidos com a dos esclerosantes misturados com o ar atmosférico, tendo conseguido cicatrizar, com mais sucesso, veias de calibre maior. Em 1963, Lunkeinheimer, foi o primeiro médico a usar o polidocanol como esclerosante, que inicialmente era utilizado como anestésico local. Atualmente é a substância esclerosante mais usada no tratamento da IVC⁽⁵⁵⁾.

Os principais agentes esclerosantes são agrupados em detergentes, osmóticos e químicos. O polidocanol se enquadra na categoria dos agentes de ação detergente⁽⁵⁶⁾ e está disponível, para comercialização, nas concentrações de 0,25%, 0,5%, 1%, 2% e 3%⁽⁵⁷⁾; seu mecanismo de ação produz dano endotelial, causando inflamação e endofibrose⁽⁵⁸⁾.

Várias técnicas foram desenvolvidas para a produção da espuma densa, usada no tratamento escleroterápico, sendo a técnica de Tessari a mais utilizada atualmente. Nela, duas seringas são conectadas por meio de uma torneira de três vias e, a partir do ciclo de bombeamento entre as seringas, ocorre a mistura do esclerosante com o ar atmosférico. A principal vantagem dessa técnica é a de poder ser facilmente reproduzida, a partir de recursos básicos comumente disponíveis na prática clínica para uso imediato⁽⁵⁹⁾.

O uso do esclerosante na forma de espuma, é mais eficaz e superior que o uso do esclerosante na forma líquida, permitindo ação mais demorada em toda a luz do endotélio venoso e proporcionando, por isso, maior taxa de eliminação do refluxo. A estabilidade da espuma produzida é dependente de duas variáveis: concentração do polidocanol e tempo de aplicação, após o seu preparo. No primeiro caso, quanto maior a concentração do polidocanol, maior será a estabilidade; no segundo, quanto mais imediata for a aplicação da espuma, após o seu preparo, maior a garantia de sua estabilidade⁽⁵⁸⁾.

A EEED é uma opção alternativa à cirurgia convencional, pois é um método rápido, de baixo custo e possui um espectro amplo de indicações⁽⁶⁰⁾. Essa técnica é recomendada preferencialmente à escleroterapia líquida, para o tratamento de veias safenas (Recomendação 1A), malformações venosas (Recomendação 2B) e varizes recorrentes, após tratamento prévio, varizes de safenas acessórias, varizes não safênicas e veias perfurantes incompetentes (Recomendação 1C)⁽⁶¹⁾.

A maioria das veias tratadas com EEED oclui com apenas uma sessão de tratamento, mas o paciente deve ser avisado sobre a possibilidade de nova sessão, para alcançar o sucesso secundário. Além disso, a taxa de oclusão varia de acordo com diâmetro da veia, da concentração do agente esclerosante e do volume de espuma injetada⁽⁶²⁾. Em comparação com outras técnicas, como a cirurgia convencional e a ablação térmica endovenosa, a EEED se

mostra com taxas maiores de recanalização⁽⁶¹⁾, mas, contudo, foi associada a uma recuperação pós-procedimento mais rápida e com menos dor no pós procedimento⁽⁶³⁾.

As complicações, após o tratamento com EEED, são raras e, em geral, menos frequentes que nos tratamentos com esclerosantes na forma líquida, provavelmente devido ao menor volume aplicado. Dentre as possibilidades relatadas, estão anafilaxia, reações anafilactóides, trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar, eventos neurológicos (visuais, enxaqueca, acidente vascular encefálico (AVE) e acidente isquêmico transitório (AIT)), necrose cutânea por extravasamento da espuma ou acometimento do leito arterial (injeção inadvertida em leito arterial ou fístula arteriovenosa não identificada), lesão de nervos (geralmente transitórias), edema ou linfedema, surgimento de *matting*, hiperpigmentação, irritação cutânea, hematomas e formação de *esclerus* ⁽⁶⁴⁾.

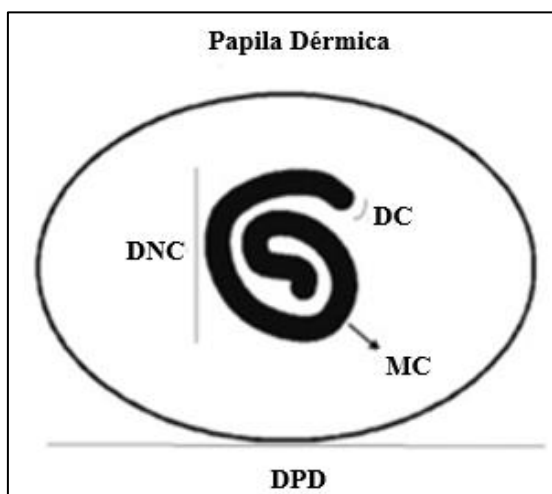
Em síntese, a DVC é uma doença progressiva e passível de complicações, dentre as quais citam-se a TVP, a embolia pulmonar, a síndrome pós trombótica e a UV, cuja prevalência varia entre 0,06 e 2% ^(7,38).

Além das possibilidades dos tratamentos invasivos existentes, sugere-se o incentivo ao paciente a associar medidas de mudanças no estilo de vida, a fim de que atuem sobre os fatores de risco modificáveis ⁽⁴⁰⁾.

1.2 Microcirculação

A microcirculação é a responsável pela oferta de nutrientes e trocas de substâncias entre o sangue e o tecido⁽⁶⁵⁾, primariamente, ao nível capilar⁽⁶⁶⁾. Os principais componentes da microcirculação são arteríolas, vênulas e capilares, que não ultrapassam o diâmetro de 100 μm ⁽⁶⁵⁾. Os parâmetros da microcirculação, avaliados nesta pesquisa, foram a densidade capilar funcional (DCF), que representa o número de capilares com fluxo de glóbulos vermelhos por mm^2 , o diâmetro da papila dérmica (DPD), que quantifica o edema, o diâmetro do novelo capilar (DNC), que representa o maior diâmetro do novelo capilar, avaliando seu grau de alteração, o diâmetro da alça do capilar (DC), que corresponde à largura média da coluna de hemácias em micrômetros, e a morfologia capilar (MC), definida como o percentual do número de capilares alterados em relação ao número de capilares observados⁽⁶⁷⁾. A Figura 1 representa o esquema de uma papila dérmica e os parâmetros microcirculatórios.

Figura 1 – Esquema da Papila Dérmica



Legenda: Diâmetro da Papila Dérmica (DPD); Diâmetro do Novelo Capilar (DNC); Diâmetro do Capilar (DC); Morfologia Capilar (MC).
 Fonte: Virgini-Magalhães et al. ⁽⁷⁴⁾.

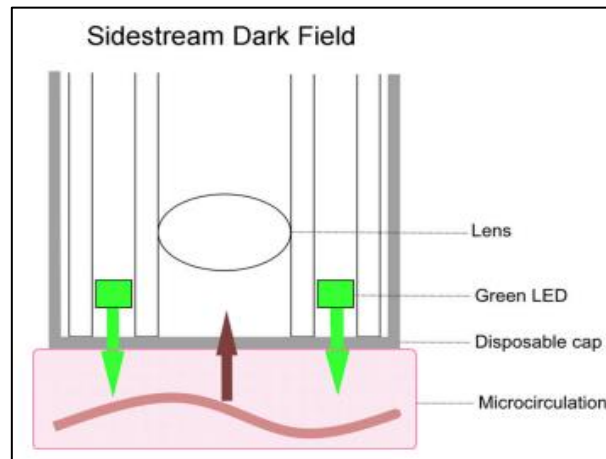
O remodelamento vascular e a perda concomitante de vasodilatadores, derivados do endotélio, incluindo o óxido nítrico, podem ser os achados patológicos mais precoces associados às doenças cardiovasculares. Já há algum tempo, a circulação cutânea é considerada como um leito vascular acessível e potencialmente representativo, para examinar os mecanismos funcionais e a disfunção microcirculatória, que pode espelhar a disfunção vascular sistêmica ⁽⁶⁸⁾.

As arteríolas e as vênulas da microcirculação cutânea se organizam em dois plexos na derme, sendo um plexo horizontal superior, com alças capilares nutritivas nas papilas dérmicas ortogonais à pele, e um plexo horizontal inferior, que corresponde à interface dérmica subcutânea, formada por vasos perfurantes dos músculos subjacentes e gordura subcutânea. Nesse plexo, existem arteríolas e vênulas, que se conectam diretamente com o plexo horizontal superior e fornecem tributárias responsáveis por suprir os bulbos capilares e as glândulas sudoríparas ⁽⁶⁹⁾.

A avaliação da microcirculação cutânea pode ser feita através de várias técnicas. Nesta pesquisa, utilizou-se o equipamento Microscan[®] (Figura 2), da empresa Microvision Medical, que é um microscópio portátil, com imagem *Sidestream dark field (SDF)*, produzido em Amsterdã-Holanda, que possibilita a observação transcutânea não invasiva a partir de imagem de campo escuro de fluxo lateral, conforme esquema da Figura 3 ⁽⁷⁰⁾.

Figura 2 – Equipamento Microscan[®]

Fonte: Coppel et al. (71).

Figura 3 – *Sidestream Dark Field*

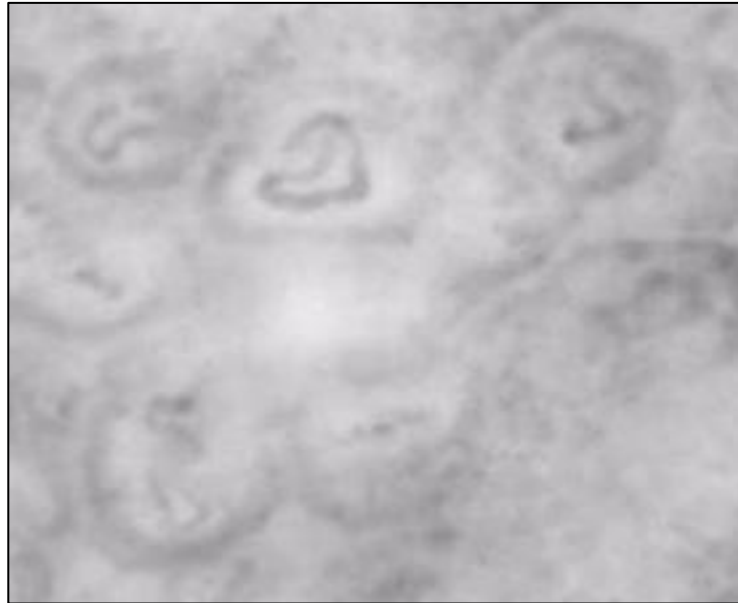
Fonte: Van Elteren et al. (72).

O sistema de imagem do equipamento dispõe de uma sonda com iluminação central com pontos de LED (Luz Emissoras de Diodo) ao redor, organizadas concentricamente, com espectro de absorção de 530 nm de comprimento de onda, equiparável ao espectro de absorção da oxihemoglobina e da desoxihemoglobina. A sonda fornece iluminação pulsada evitando a distorção da imagem, em caso de movimento, ocasionado pelo fluxo das hemácias ou do movimento dos capilares, captando imagem na qual as hemácias são representadas como glóbulos escuros em movimento, contra fundo branco/acinzentado (Figura 4).

O sistema de lentes no núcleo do guia de luz é opticamente isolado do anel externo de iluminação, evitando que a imagem microcirculatória seja contaminada por reflexos da superfície do tecido. O equipamento conta com uma lente objetiva de 5x e uma câmera de vídeo

analógica, conectada a um monitor de vídeo (notebook), para captura das imagens a serem analisadas posteriormente (Figura 5). Antes de as imagens serem gravadas, é necessário o ajuste do foco e da intensidade da iluminação, no próprio Microscan[®], para que se obtenha imagem mais nítida e contrastante, permitindo melhor análise posterior ^(70, 73).

Figura 4 – Imagem dos capilares visualizados a partir do Microscan[®]



Fonte: A autora, 2023.

Figura 5 – Conexão da sonda com o sistema de captura de imagem



Fonte: A autora, 2023.

Para que se realize a avaliação da microcirculação cutânea, utilizando-se do Microscan[®], deve-se observar o fototipo da pele a ser examinada, pois quanto mais alto for o fototipo da paciente, menor será possibilidade de leitura adequada de sua microcirculação, uma vez que a melanina absorve luz num comprimento de onda semelhante ao da hemoglobina⁽⁷⁴⁾. A classificação atual de Fitzpatrick (Tabela 7), utilizada para classificar em fototipos, tem como principal parâmetro a capacidade de bronzeamento quando exposto à radiação ultravioleta⁽⁷⁵⁾.

Tabela 7 – Classificação de Fitzpatrick

Fototipo	Correlação com o potencial de bronzeamento
I	Sempre queima, nunca bronzeia
II	Geralmente queima, bronzeamento mínimo
III	Ocasionalmente queima, geralmente bronzeia uniformemente
IV	Raramente queima, sempre bronzeia bem
V	Muito raramente queima, bronzeia muito facilmente
VI	Nunca queima, sempre bronzeia

Fonte: Adaptada de Goon et al.⁽⁷⁵⁾.

Em paralelo às alterações macrocirculatórias, que ocorrem na DVC, acontecem também alterações microcirculatórias, devido à transmissão da hipertensão venosa, para as estruturas da microcirculação, acarretando, em última instância, em lesão inflamatória⁽⁹⁾.

Nos pacientes com DVC, observa-se a redução gradativa da quantidade de capilares cutâneos nas categorias mais avançadas da classificação CEAP. Nas etapas anteriores à rarefação ou ao desaparecimento total dos capilares, encontram-se o aumento das alças capilares e das papilas dérmicas, por causa do edema, bem como a deformação de capilares cutâneos, que se tornam mais dilatados e tortuosos, progressivamente, chegando a formar enovelados semelhante a glomérulos. Em trabalhos anteriores, foi demonstrado que os dois parâmetros mais alterados na DVC são a morfologia e o diâmetro do capilar⁽⁷⁶⁾.

O comprometimento microcirculatório, observado em pacientes obesos pode ser um fator causal importante nas desordens relacionadas à obesidade, a exemplo da resistência à insulina e da hipertensão⁽⁶⁵⁾.

1.3 Obesidade

Assim como a DVC, a obesidade também é um problema de saúde pública mundial, acometendo até ¼ da população adulta, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Estima-se que, até 2030, 51% da população adulta, dos Estados Unidos da América, seja de obesos^(77,78).

Em 1997, com a colaboração do *Rowett Research Institute* e do *International Obesity Task Force (IOTF)*, a OMS promoveu reunião em Genebra com o objetivo de revisar as informações epidemiológicas sobre a obesidade e elaborar recomendações para o desenvolvimento de políticas e programas de saúde pública, capazes de prevenir e promover o manejo da obesidade – ameaça crescente à saúde mundial e risco para outras doenças crônicas, prevalente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, que afeta crianças e adultos, e apresenta taxas mais altas no público feminino⁽⁷⁹⁾.

Para a OMS, no adulto, a obesidade é estabelecida quando o índice de massa corpórea (IMC) for maior que 30 kg/m² (quilogramas / metro quadrado)⁽⁸⁰⁾. O IMC é o método mais usado para classificar um indivíduo com sobrepeso ou obesidade, representando o resultado da divisão do peso corporal pelo quadrado de sua altura, e permitindo a determinação das seguintes faixas de obesidade: Grau I – IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m²; Grau II – IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m²; Grau III – IMC ≥ a 40,0 kg/m²⁽⁸¹⁾.

A obesidade tem etiologia complexa, envolve múltiplas causas e, embora influenciada pela genética, parece ser impulsionada pelo comportamento do indivíduo (dietas altamente calóricas e sedentarismo) e por fatores ambientais, que proporcionam situações favoráveis à perpetuação do comportamento individual⁽⁸²⁾.

Considerada uma patologia de alta morbi-mortalidade, a obesidade é, também, um dos fatores de risco associados ao desenvolvimento e à progressão da DVC. Em geral, os pacientes com obesidade são mais sintomáticos e apresentam maior risco de estase venosa, principalmente nos graus mais avançados da doença⁽⁸³⁾. Em relação à disfunção endotelial, observa-se que a sua ocorrência é mais precoce na presença de obesidade, principalmente visceral. O comprometimento microcirculatório, observado no paciente com obesidade, pode aumentar os níveis de estresse oxidativo, as citocinas inflamatórias ou a atividade do sistema renina angiotensina, sugerindo associação entre a obesidade, a resistência à insulina e a hipertensão⁽⁶⁵⁾.

Os possíveis mecanismos de interferência da obesidade, no desenvolvimento da disfunção da microcirculação, e das conseqüentes alterações cutâneas, encontradas na DVC, foram mostrados na Figura 6, conforme adaptação do fluxograma proposto por Meulendijks et al. ⁽⁸⁴⁾.

A obesidade é reconhecidamente causa de baixa qualidade de vida, devido às suas associações à síndrome metabólica, à piora do retorno venoso e ao aumento do risco de TVP. Ainda pode causar exclusão social, tanto pelos padrões estéticos atuais, quanto pela necessidade de espaços especiais nos ambientes sociais ^(83,85).

Tem sido mostrada prevalência significativamente maior de TEV em pacientes obesos, quando comparados a não obesos. Em contrapartida, em um estudo retrospectivo, realizado com pacientes que tiveram TVP, entre 2008 e 2012, foi encontrada taxa de mortalidade significativamente maior entre os pacientes não obesos, gerando um paradoxo para a relação da obesidade com a TVP que carece de estudos para esclarecimento ⁽⁸⁶⁾.

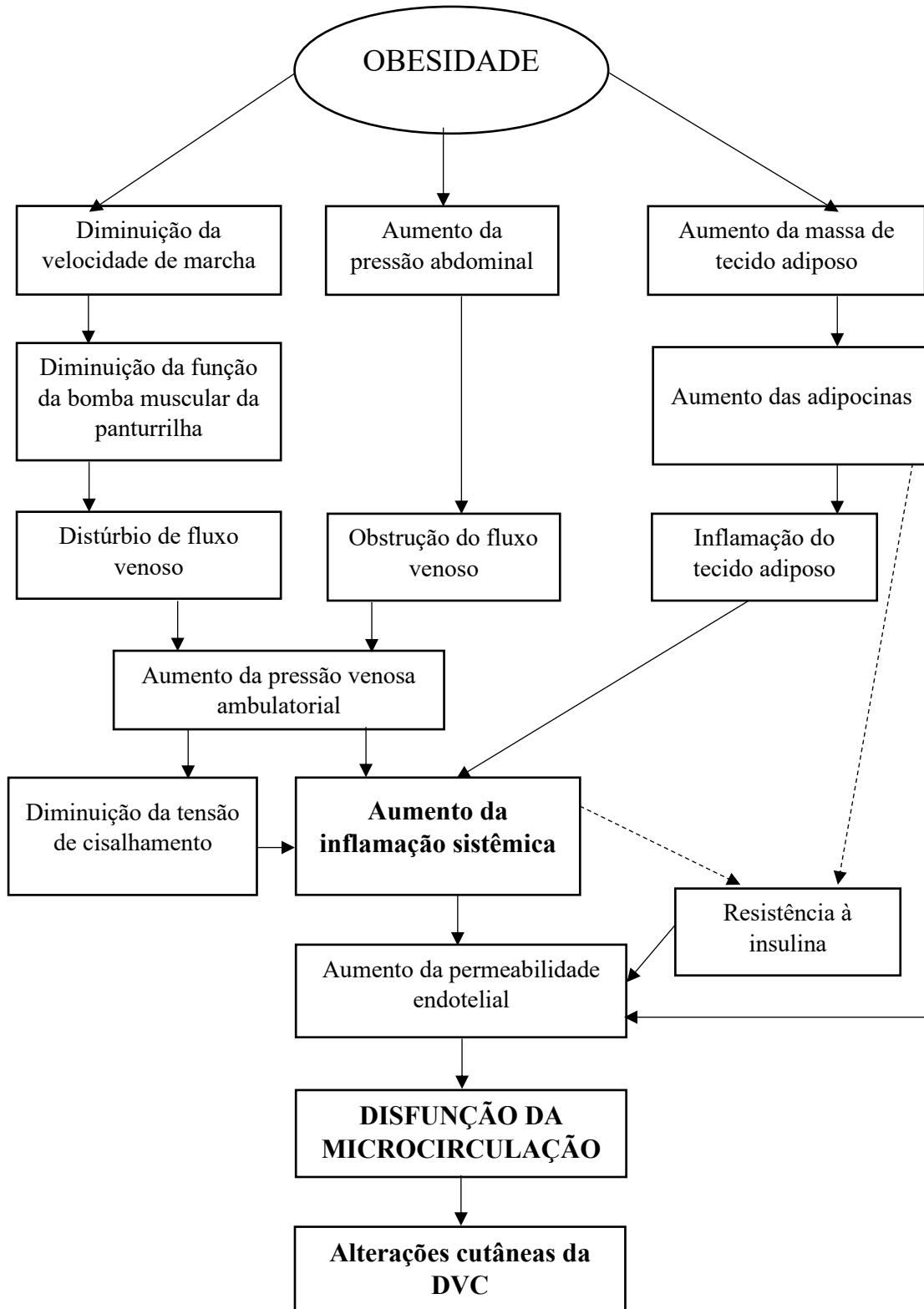
Em estudo realizado na Índia, entre os meses de março de 2015 e 2016, observou-se correlação positiva e significativa entre os IMC mais altos e os escores clínicos de DVC, também mais altos, corroborando os estudos anteriores ⁽⁸⁷⁾. Em estudo Sérvio, realizado em 2011, já tinha sido demonstrada a associação positiva e estatisticamente significativa, entre as categorias clínicas da CEAP, com sobrepeso e obesidade ⁽⁸⁸⁾.

A insuficiência do sistema venoso superficial, caracterizada principalmente pela insuficiência da veia safena magna (VSM), também é responsável pela hipertensão venosa e corresponde à causa mais frequente das alterações morfofuncionais, responsabilizando-se por cerca de 40 a 60% das lesões tróficas perimaleolares dos portadores de varizes primárias de membros inferiores ^(1,9,89).

Ao avaliar 36 membros, em 23 indivíduos não obesos e 44 membros, em 22 indivíduos obesos, observou-se a partir de um estudo que os parâmetros do fluxo venoso dos membros inferiores eram significativamente diferentes entre esses dois grupos de pacientes, justificando admitir que o papel mecânico do tecido adiposo abdominal possa implicar em risco elevado para IVC e TVP ⁽⁹⁰⁾.

No perfil de pacientes obesos, ocorre um aumento da pressão intra-abdominal, que frequentemente é relacionado como causador de maior refluxo, dilatação e pressão venosa, e diminuição do “*vis a fronte*”, que compõe parte do tripé da fisiologia do retorno venoso ⁽⁹¹⁾. Outra característica do paciente obeso a ser considerada é o esperado sedentarismo, que leva à diminuição da bomba muscular da panturrilha, afetando diretamente o processo de esvaziamento venoso local ^(85,92).

Figura 6 – Fluxograma dos possíveis mecanismos de interferência da obesidade na disfunção microcirculatória e alterações cutâneas da DVC



Fonte: Adaptada de Meulendijks et al.⁽⁸⁴⁾.

Em estudo retrospectivo, realizado com dados de 482 pacientes, os autores buscaram correlacionar as classes clínicas (CEAP) da DVC, de acordo com o IMC, para comparar a gravidade da doença em obesos e não obesos. O resultado evidenciou correlação significativa entre o IMC e classes clínicas de DVC somente em mulheres, e ainda, comprovou o impacto negativo da obesidade na gravidade clínica da DVC⁽⁹³⁾.

Outros estudos sugerem que, além do aumento da pressão venosa, os processos inflamatórios também desempenham papel importante na determinação de danos da parede venosa, afetando, inclusive, as válvulas venosas e proporcionando piora do refluxo⁽⁹⁴⁾. Também evidenciam que aumentos progressivos no IMC afetam negativamente os resultados dos tratamentos relacionados à DVC⁽⁹⁵⁾.

Diante desse cenário, não é difícil prever que a DVC e a obesidade, associadas em um mesmo indivíduo, possam impactar negativamente na sua qualidade de vida. Em geral, ambas as condições são negligenciadas e, a depender da gravidade da DVC, a piora do edema, com consequente degradação do subcutâneo, podem levar à ulceração do membro inferior, gerando grande dificuldade de cicatrização e agravando a qualidade de vida desses pacientes⁽⁹⁶⁾.

1.4 Qualidade de Vida

A qualidade de vida é um dado subjetivo, diretamente relacionado à maneira como o indivíduo experimenta o resultado do seu contexto de vida, requerendo o uso de ferramentas de avaliação. Nesta pesquisa, os instrumentos de avaliação usados foram os seguintes escores e questionário, já traduzidos e validados, sendo aplicados no pré e pós-tratamento:

- 1) *Venous Clinical Severity Score (VCSS)*: escore de gravidade clínica da doença^(29, 30);
- 2) *Assessment of Burden in Chronic Venous Disease (ABC-V)*: avalia a carga que a doença venosa causa sobre a qualidade de vida do paciente⁽⁹⁷⁾;
- 3) Escala visual analógica de dor (EVAD): quantifica a dor, que depende exclusivamente do indivíduo que a está sentindo⁽⁹⁸⁾. A EVAD é uma ferramenta de medida válida e confiável para avaliar a intensidade da dor crônica⁽⁹⁹⁾.

Nesta pesquisa, a dor em peso e em queimação avaliada foi caracterizada como sintoma da DVC e, para isso, foram excluídos seus diagnósticos diferenciais. Um estudo identificou a

dor como fator prejudicial significativo na qualidade de vida, entre pacientes com CEAP igual ou superior a C3, em comparação com os indivíduos controle^(23, 100).

A DVC está associada à diminuição da qualidade de vida dos pacientes acometidos, que piora⁽¹⁰⁾, proporcionalmente, com a progressão da doença, envolvendo alterações físicas, emocionais e mentais, o que demonstra não ser um problema estético mas, sim, uma doença tão impactante na qualidade de vida, como tantas outras doenças crônicas⁽¹⁰⁰⁾.

Em estudo de coorte prospectivo, que avaliou 150 pacientes com classe clínica C2 a C4 de DVC primária, durante um ano, constatou que o tratamento conservador da DVC resultou em melhora no escore de sintomas (*Symptom Score - SS*) e na avaliação de qualidade de vida, verificada a partir do questionário *Specific Quality of Life and Outcome Response (SQOR-V)*. Apesar desses resultados, a maioria dos pacientes escolheu complementar o tratamento com procedimento cirúrgico, elevando os percentuais analisados anteriormente, no que tange aos sintomas e à qualidade de vida, passando de 57% e 74%, para 80% e 94%, respectivamente⁽¹⁰¹⁾.

Revisão sistemática que analisou dados publicados de 2012 a 2022, objetivando avaliar os impactos na qualidade de vida ou o desfecho clínico de pacientes com IVC, submetidos à EEED, observou que essa técnica se relaciona às boas taxas de sucesso terapêutico no tratamento de pacientes com IVC avançada e, também, se destaca devido ao seu impacto na qualidade de vida e na gravidade da doença, demonstrados a partir do uso do questionário *Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study (VEINES)* e da cicatrização de UV, após o procedimento⁽¹⁰²⁾.

Sendo assim, no cenário da IVC, os instrumentos de avaliação da qualidade de vida têm sido usados não só como valiosas ferramentas que refinam a tomada de decisão, em relação ao encaminhamento do paciente para serviços especializados, mas que também contribuem para avaliar o efeito das intervenções realizadas na população estudada. Apesar dos benefícios do uso dessas ferramentas, a avaliação da qualidade de vida em pacientes com IVC é complexa, pois a expressão clínica varia desde fatores estéticos até componentes funcionais⁽¹⁰³⁾.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Avaliar o real impacto causado pela melhora (interrupção/redução) da hipertensão venosa sobre as alterações macro e microcirculatórias e sobre a melhoria da qualidade de vida de mulheres, com obesidade e doença venosa crônica (DVC), após abordagem terapêutica pela escleroterapia ecoguiada, com espuma densa (EEED), associada à placebo ou à medicação flebotônica Pycnogenol[®] (Extrato seco de *Pinus pinaster* Aiton) (Flebon[®]).

2.2 Específicos

Os objetivos específicos são:

- a) avaliar as alterações macro e microcirculatórias, para diagnosticar a cura parcial ou total do refluxo venoso em MMII, o aumento da DCF e a redução dos parâmetros de MC, DPD, DNC e DC;
- b) verificar a ocorrência de regressão do quadro clínico da paciente na classificação CEAP; e
- c) identificar melhoria da qualidade de vida da paciente, após realização do procedimento proposto.

3 PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Protocolo

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo como instituição proponente o Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) / Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), e aprovado conforme Parecer Consubstanciado de nº 3.461.365, e CAAE nº 10521919.0.0000.5259 (ANEXO A), na data de 18 de julho de 2019. Trata-se de um estudo clínico randomizado, prospectivo e duplo cego. Os critérios de seleção para a pesquisa foram os seguintes:

3.2 Critérios de Inclusão

Foram definidos como critérios de inclusão:

- a) mulheres;
- b) maiores de 18 anos;
- c) $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, capazes de se manterem em ortostatismo sem ajuda;
- d) classificação clínica CEAP C2 até C5, quando a transparência da pele ao Microscan® permitir avaliação; e
- e) presença de insuficiência de veias safenas, caracterizadas pela presença de refluxo, com duração maior que 0,5 segundo, e que tivessem diâmetro maior que 6mm.

3.3 Critérios de Exclusão

Foram definidos como critérios de exclusão:

- a) gestantes ou lactantes;
- b) menores de 18 anos;
- c) CEAP < C2 ou > C5;
- d) fototipo V ou VI pela classificação de Fitzpatrick;
- e) IMC < 30 kg/m²;
- f) história de TEV prévia ou atual, presença de forame oval patente, qualquer tipo de neoplasia ativa ou portadores de trombofilia, declaradas na entrevista;
- g) pacientes acamadas ou com restrição de deambulação;
- h) alergia conhecida ao Polidocanol ou ao Pycnogenol[®] (Flebon[®]);e
- i) portadores de doença arterial periférica, observada pela ausência de pulsos distais em membros inferiores ou por ITB < 0,8).

Foi realizado estudo, em conjunto com estatístico, a partir do qual, o resultado do cálculo amostral identificou que seria necessário um total de 25 indivíduos, em cada um dos dois grupos de estudo, para se ter nível de significância de 5%, com poder de teste de 80 % e efeito de tamanho esperado como grande. Diante disso, determinou-se que a amostra total seria constituída de 50 pacientes, que foram randomizadas, usando, como ferramenta, a função “aleatório” do *software* Excel.

O protocolo de avaliação (APÊNDICE A) estabelecido para essa pesquisa, englobou aspectos da anamnese, do exame físico, exame ecográfico vascular, exame da microcirculação e da aplicação de escores e questionário. Para a realização da pesquisa, foram programadas seis visitas obrigatórias para atendimento das pacientes (Tabela 8) e, a cada visita, foi preenchida a ficha do protocolo de atendimento das pacientes.

Tabela 8 – Programação de visitas da pesquisa

	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6
				7d após V3 (+/- 2d)	30d após V3 (+/- 4d)	90d após V3 (+/- 7d)
Eco Doppler colorido	+			+	+	+
Avaliação da microcirculação		+			+	+
EEED			+			
Drenagem de <i>esclerus</i>					+	
Assinatura do TCLE	+					
Verificação do Peso	+				+	+
Questionários		+			+	+
Avaliação tamanho da MECG	+					
Preenchimento do protocolo	+	+	+	+	+	+
Entrega da medicação/placebo			+		+	
Recolhimento dos frascos					+	+
Entrega da MECG			+			

Fonte: A autora, 2023.

3.4 Pacientes

A captação das pacientes se deu por meio de divulgação em unidades de saúde, incluindo o ambulatório de atendimento geral da Unidade Docente Assistencial (UDA) de Angiologia do HUPE. Foram avaliadas para a seleção, mulheres que apresentavam obesidade associada à DVC. Após a captação, as pacientes foram submetidas a exame de EDC dos MMII, para triagem daquelas que apresentavam a DVC com indicação de tratamento escleroterápico, com espuma de polidocanol a 3%.

As pacientes foram informadas sobre os termos da pesquisa e, após aceitarem participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B). Além disso, receberam orientações detalhadas, tanto verbalmente quanto por escrito (APÊNDICE C), sobre o procedimento e a conduta a ser tomada, em caso de complicações decorrentes do procedimento. As pacientes foram orientadas a não modificar o estilo de vida, nem realizar

qualquer tipo de suplementação alimentar, durante o período de seu acompanhamento na pesquisa.

3.5 Doppler Vascular

O equipamento de EDC foi utilizado com dois objetivos: realizar os exames ultrassonográficos e guiar os procedimentos de EEED.

Foram realizados os exames de ecografia vascular venosa dos membros inferiores das pacientes, na UDA de Angiologia/HUPE, com o uso do aparelho de ultrassonografia marca Philips modelo Epic 7, com sondas lineares L12-3 e L18-4 Mhz. Após escolhido o membro a ser tratado, durante essa pesquisa, foi registrada a cartografia venosa, decorrente desses mapeamentos, na ficha de protocolo de cada paciente.

O exame venoso contemplou a avaliação do sistema venoso profundo (Veia Femoral Comum, Veia Femoral, Veia Femoral Profunda, Veia Poplítea, Veias musculares (Gastrocnêmias e Soleares), Veias Tibiais Posteriores e Veias Fibulares), do sistema venoso superficial (Veias Safenas, tributárias) e Veias do sistema perforante.

Os exames de mapeamento venoso foram realizados com a paciente em ortostatismo (Figura 6), para avaliar a insuficiência e calibre das veias. Já os exames de rastreamento de complicação por TVP, foram realizados com a paciente em decúbito dorsal, com a compressão a cada 2 cm, de todo o membro inferior, e com a avaliação do fluxo da Veia Femoral Comum e da Veia Poplítea.

Os exames foram realizados em momentos pré-determinados da pesquisa: rastreamento inicial para inclusão da paciente na pesquisa, mapeamento venoso do membro escolhido para tratamento, rastreamento de complicação por TVP após uma semana de realização do procedimento, reavaliação do segmento tratado após um e três meses do procedimento. Além dos exames previstos no protocolo da pesquisa, sempre que houve necessidade, a reavaliação foi realizada com o auxílio desse método diagnóstico por imagem.

O objetivo final da realização do EDC foi avaliar o segmento tratado quanto à perviedade, oclusão parcial ou total, redução do calibre venoso e presença ou não de refluxo.

Figura 7 – Realização de mapeamento venoso



Fonte: A autora, 2023.

3.6 **Microscan**[®]

A avaliação da microcirculação, foi realizada no Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (Biovasc) da UERJ. O exame foi realizado em sala do laboratório (Figura 7), com temperatura do ambiente controlada em 23°C, com as pacientes em posição de ortostatismo, posicionadas em cima de uma escada com plataforma. As pacientes foram avaliadas sempre no mesmo período do dia e após um repouso de 30 minutos, prévio ao exame. Todas as três avaliações da microcirculação foram realizadas com o mesmo aparelho.

Figura 8 – Sala do Laboratório BIOVASC



Fonte: A autora, 2023.

A visualização da microcirculação transcutânea foi feita com o uso do aparelho Microscan[®] da Microvision Medical (Amsterdã, Holanda), com tecnologia *SDF* com imagem de campo escuro lateral, que permite a visualização direta da microcirculação. A captura das imagens foi realizada com a utilização dos softwares CamStudio[®] e VideoView[®].

Para determinar os campos de leitura na paciente, foi usada uma máscara com 10 campos demarcados, colocada na região supra maleolar medial do membro a ser tratado (Figura 8), correspondendo ao local de maior hipertensão venosa. Para reprodutibilidade da área demarcada com o uso da máscara, foi usado, em cada avaliação da microcirculação, um suporte para demarcar a posição (Figura 9) a partir de dois eixos de distâncias, sendo um na vertical e outro na horizontal, conforme medidas registradas na primeira avaliação.

Figura 9 – Máscara com 10 campos



Fonte: A autora, 2023.

Figura 10 – Suporte para demarcar posição



Fonte: A autora, 2023.

Com o objetivo de promover o contato da sonda com a pele, a área a ser examinada foi higienizada com álcool a 70% e aplicado óleo mineral em todos os campos de leitura. A sonda foi colocada perpendicularmente à pele e suportada por braço mecânico (Figura 10) e as imagens, coletadas por gravação de vídeo de, no mínimo, 10 segundos em cada campo.

Figura 11 – Suporte para a sonda



Fonte: A autora, 2023.

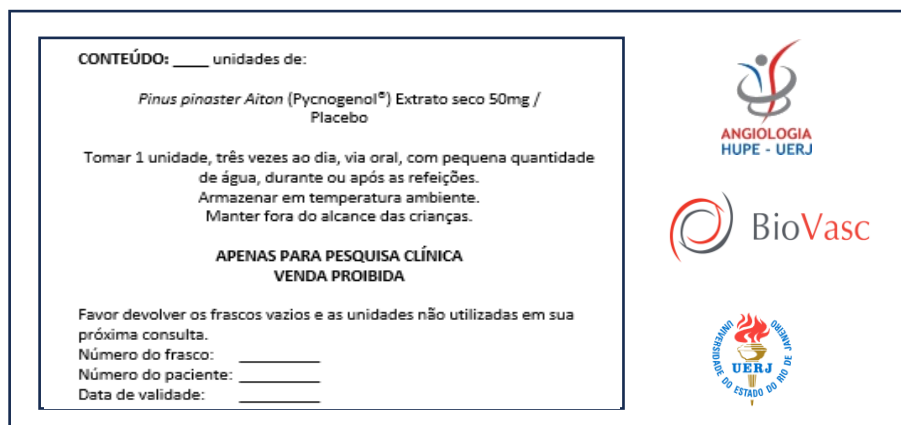
Os parâmetros da microcirculação avaliados por esse método foram os seguintes: DCF, MC, DPD, DNC e DC. As análises foram feitas com a utilização do *software* SAM[®] (Sistema de Avaliação da Microcirculação), desenvolvido pelo Professor e Pesquisador Daniel Bottino, do próprio Laboratório Biovasc.

3.7 Medicação / Placebo

A randomização das pacientes quanto ao uso da medicação escolhida ou do placebo, se deu de maneira duplo-cega.

De acordo com sua randomização, todas as pacientes receberam os frascos de medicação ou placebo, que eram iguais entre si e identificados por rótulo único (Figura 11), contendo as orientações a serem informadas às pacientes, sem quebra do cego do estudo.

Figura 12 – Rótulo dos frascos de medicação / placebo



Fonte: A autora, 2023.

A paciente foi orientada a devolver o frasco em visita pré-determinada, mesmo que ainda houvesse unidades dentro dele. O recebimento coube à funcionária da UDA de Angiologia e no caso de haver unidades restantes, seriam contadas para checar o uso regular do tratamento proposto.

A medicação usada na pesquisa foi o Pycnogenol® (*Pinus pinaster* Aiton), cujo nome comercial do produto usado é Flebon®. Foi prescrito na dose de 50 mg 3x/dia, conforme recomendação usual contida na bula do medicamento, e foi fornecido pela empresa FQM Farma® que produz esse medicamento. Tem como indicação o tratamento da fragilidade dos vasos e do edema de membros inferiores, na prevenção das complicações causadas por problemas circulatórios venosos e na prevenção da síndrome do viajante, conforme descrito na bula da medicação.

3.8 Escleroterapia com Espuma Densa Ecoguiada

Os dois grupos foram submetidos ao tratamento com escleroterapia, usando espuma de polidocanol com a concentração de 3%, manipulado e comercializado pela empresa Victalab. Todos os procedimentos foram realizados no ambulatório do setor de Angiologia pela médica pesquisadora.

Para esse procedimento, a técnica usada foi a de Tessari⁽¹⁰⁴⁾, na qual a proporção de mistura, para o preparo da espuma, é de 1 ml de polidocanol a 3% e 4 ml de ar, entre uma seringa de 3 ml e outra de 5 ml conectadas por meio de um sistema de torneira de três vias

(Figura 12). Após isso, por meio de movimentos repetitivos dos êmbolos das seringas geram-se ciclos de bombeamento entre o líquido e o ar, em torno de 20 vezes, obtendo-se como resultado, uma espuma mais estável para ser aplicada. A aplicação da espuma (Figura 13) foi feita imediatamente após sua produção, e realizada com a paciente em decúbito dorsal, a partir de uma ou duas punções diretas, guiadas por equipamento de ultrassom (Figuras 14 e 15), no segmento venoso a ser tratado, seguido de curativo local. O volume de espuma aplicado não ultrapassou 10 ml por sessão.

As pacientes receberam gratuitamente um par de MECG, fornecido pela empresa Venosan, com as seguintes especificações: modelo 6000, compressão de 20-30 mmHg, comprimento 7/8 e tamanho de acordo com as medidas do membro de cada uma. Seu uso foi indicado imediatamente após o procedimento proposto de escleroterapia ecoguiada, sendo a paciente orientada a permanecer com a meia, por 24 horas ininterruptas, e nos dias subsequentes, por um período de 30 dias, mantendo seu uso somente durante o período diurno, não devendo mais dormir com ela.

Após o procedimento era checado e registrado qualquer tipo de efeito adverso imediato, entregue, por escrito, o termo de orientações pós-procedimento e feita a liberação da paciente do ambiente hospitalar para casa, sem a necessidade de repouso.

Na revisão de 30 dias, foi realizado o EDC para avaliar o tratamento proposto e, ainda, o procedimento de drenagem de *esclerus* (Figura 16) sempre que necessário. No caso de haver indicação de nova sessão de escleroterapia, a paciente recebia as orientações pertinentes e o procedimento era agendado.

Figura 13 – Preparo da espuma



Fonte: A autora, 2023.

Figura 14 – Escleroterapia ecoguiada de espuma densa



Fonte: A autora, 2023.

Figura 15 – Visualização da agulha dentro da veia



Fonte: A autora, 2023.

Figura 16 – Sombra acústica causada pela passagem da espuma dentro do vaso



Fonte: A autora, 2023.

Figura 17 – Drenagem de *esclerus*

Fonte: A autora, 2023.

3.9 Questionários e Escores Complementares

Para a análise do perfil de qualidade de vida das pacientes, foram propostos escores e questionário complementares: *ABC-V*, *EVAD* e o *VCSS*. Esses instrumentos foram integralmente descritos, no Apêndice B, dentro do formulário de Protocolo de Atendimento do Projeto.

Cada um deles foi preenchido nos três momentos da pesquisa, com cada paciente, sendo o primeiro no pré procedimento e os seguintes após 30 e 90 dias do procedimento. A análise foi feita baseando-se no escore de pontuação de cada um dos questionários, comparando os três momentos de cada paciente além do panorama do resultado geral da amostra.

3.10 Análises Estatísticas

Neste estudo foram realizadas as seguintes estratégias de análise:

- a) **análise exploratória:** descrição das características demográficas, sociais, história patológica progressiva, hábitos de vida, tratamento e dos parâmetros referentes a microcirculação, macrocirculação e qualidade de vida, de acordo com os grupos de tratamento. Para a análise das variáveis qualitativas

categóricas, foi usada a distribuição percentual, enquanto para as variáveis quantitativas, foram usadas as medidas de tendência central (mediana) e dispersão (intervalo interquartil representado pelo 1º e 3º quartil). Para verificar se a distribuição das variáveis quantitativas em estudo se aproximava de uma distribuição normal, aplicou-se o teste de normalidade Shapiro-Wilk. Exceto o parâmetro DCF, que apresentou normalidade apenas para V2 (entrada – pré-procedimento) e V5 (30 dias pós-tratamento), todas as variáveis apresentaram distribuição não paramétrica. A comparação entre os percentuais foi realizada por meio do Teste Exato de Fisher (Qui-Quadrado) com correção de continuidade aplicado em amostras de tamanho pequeno;

- b) **comparação dos parâmetros da microcirculação e da qualidade de vida entre os grupos de tratamento:** a comparação entre os grupos EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol[®], para cada período de estudo (entrada (V2) pré-procedimento, 30 dias (V5) e 90 dias (V6) pós-procedimento) foi realizada por meio do Teste U de Mann-Whitney – também conhecido por Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon, para amostras independentes. Este é um teste não paramétrico e adequado para amostras pequenas que não apresentam distribuição normal;
- c) **comparação dos parâmetros da microcirculação e da qualidade de vida, para cada grupo de tratamento no tempo:** a comparação dos parâmetros da microcirculação e qualidade de vida entre os períodos (entrada (V2) pré-procedimento; 30 dias (V5) e 90 dias (V6) pós-procedimento) foi realizada por meio do Teste de Friedman, que corresponde a um teste não paramétrico para medidas repetidas. Além disso, foi realizada a comparação múltipla para comparar os tempos diferentes entre si (entrada vs. 30 dias e/ou entrada vs. 90 dias) e, nesta situação, foi aplicado o Teste de Postos com Sinais de Wilcoxon, para amostras pareadas com correção de Bonferroni;
- d) **comparação das diferenças dos parâmetros de microcirculação e da qualidade de vida entre os períodos, de acordo com os grupos de tratamento:** foi realizada a diferença dos parâmetros entre período 30 dias e entrada e 90 dias e entrada. Neste caso, esperava-se um aumento da DCF e a redução dos parâmetros MC, DPD, DNC, DC, ABC-V, VCSS e EVAD. As diferenças de 30 dias vs. entrada e 90 dias vs. entrada foram comparadas

por meio do Teste U de Mann-Whitney ou Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon; e

- e) **tamanho do efeito:** o efeito da EEED+Pycnogenol[®], em relação a EEED+Placebo, foi avaliado pelas medidas de magnitude do efeito que são medidas alternativas aos testes baseados ao valor de “*p*”. Fornecem a dimensão das diferenças entre as duas intervenções propostas, podendo informar a direção dessas diferenças, o grau em que diferem, a força e a porcentagem de variação explicativa entre as intervenções. A medida de efeito aplicada neste estudo é denominada delta de Cliff (“*d*”) e foca na magnitude das diferenças. No estudo, o delta de Cliff foi usado, por ser uma medida não paramétrica e permitir quantificar a magnitude da diferença em dois grupos de observação, que não atendem aos pressupostos da normalidade (105). A faixa de valores do delta de Cliff e os níveis de eficácia correspondente são: $\text{delta} \geq 0,474$ (grande); $0,33 \leq \text{delta} < 0,474$ (média); $0,147 \leq \text{delta} < 0,33$ (pequena); e $e < 0,147$ (desprezível) ⁽¹⁰⁶⁾.

As análises estatísticas foram realizadas pelo software R (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria; <http://www.r-project.org>) com os pacotes *gmodels*, *epiDisplay*, *ggplot2*, *ggpubr* e *effectsize*, e foi considerado o nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes

No período de agosto de 2019 a março de 2020, foram avaliadas 106 pacientes, sendo selecionadas 85 para serem submetidas ao EDC. Dessas, 28 pacientes preencheram os critérios de inclusão para participação. O protocolo da pesquisa foi iniciado em cinco dessas pacientes, mas houve perda de seguimento por causa da pandemia. A pesquisa precisou ser interrompida, pelo período de março de 2020 à março de 2021, por causa da pandemia pelo COVID-19, por restrições legais que se fizeram necessárias diante da situação estabelecida, inclusive com uma limitação a mais, em relação a realização do procedimento de EEED, para o tratamento de varizes, que tem caráter totalmente eletivo, o que levou o Conselho Federal de Medicina e a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare, a recomendar que o procedimento fosse adiado para um momento com maior segurança para todos os envolvidos no processo.

A pesquisa só pode ser retomada em março de 2021. A partir daí, foram avaliadas mais 382 pacientes até dezembro de 2022. Dessa forma, foram avaliadas um total de 488 mulheres, das quais: 409 realizaram EDC, para triagem dos critérios da pesquisa; 61 pacientes foram incluídas na pesquisa; 11 tiveram perda de seguimento (cinco devido à pandemia e seis, por abandono com alegações de motivos pessoais); e 50 pacientes (mulheres com obesidade) finalizaram a pesquisa, sendo 25 incluídas no grupo submetido a EEED e receberam Placebo (EEED+Placebo) e as outras 25, foram submetidas a EEED e receberam medicação (EEED+Pycnogenol[®]).

As características sociodemográficas e de saúde, no momento de entrada do estudo, segundo os grupos de tratamento, foram incluídas na Tabela 9. A idade média das pacientes foi de 49 anos (SD 9,3 anos), 66% apresentaram Grau I de obesidade e 64% tinham o ensino médio ou superior. Em relação às comorbidades, 28% tinham Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e 14% Diabetes Mellitus (DM). No momento da entrada todas eram sintomáticas e com CEAP maior ou igual a C3. A dor, queimação e edema foram os sintomas e sinais mais reportados.

Entre as características avaliadas, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento, o que reflete uma amostra homogênea para o estudo.

Tabela 9 - Características sociodemográficas e clínicas das pacientes no momento da V1 do estudo, segundo grupos de tratamento

	EEED+Placebo (N=25)	EEED+Pycnogenol® (N=25)	Total (N=50)	p-valor
	Média (SD) ou N (%)	Média (SD) ou N (%)	Média (SD) ou N (%)	
Idade	47,8 (7,9)	50,3 (9,3)	49,1 (8,7)	0,327
Escolaridade				1,000
Analfabeta e/ou Fundamental	09 (36%)	09 (36%)	18 (36%)	
Ens. Médio e/ou Superior	16 (64%)	16 (64%)	32 (64%)	
Obesidade				0,891
Grau I	16 (64%)	17 (68%)	33 (66%)	
Grau II	06 (24%)	06 (24%)	12 (24%)	
Grau III	03 (12%)	02 (8%)	05 (10%)	
Tabagismo				
Prévio	04 (16%)	10 (40%)	14 (28%)	0,114
Atual	00 (0,0%)	02 (8%)	02 (4%)	0,489
Comorbidades				
Hipertensão	07 (28%)	07 (28%)	14 (28%)	1,000
Diabetes	02 (8%)	05 (20%)	07 (14%)	0,417
Status Hormonal				
Menopausa	10 (40%)	12 (48%)	22 (44%)	0,776
Medicação Hormonal	02 (8%)	07 (28%)	09 (18%)	0,138
Sintomas				
Sintomática	25 (100%)	25 (100%)	50 (100%)	--
Queixas principais				
Dor (tipo venosa)	24 (96%)	24 (96%)	48 (96%)	1,000
Queimação	21 (84%)	19 (76%)	40 (80%)	0,725
Varicorrágia	01 (04%)	01 (04%)	02 (04%)	1,000
Edema	25 (100%)	22 (88%)	47 (94%)	0,234
Câimbras	17 (68%)	17 (68%)	34 (68%)	1,000
Estética	10 (40%)	12 (48%)	22 (44%)	0,776
Tratamento prévio				
Sim	15 (60%)	11 (44%)	26 (52%)	0,396
Tipo de tratamento				
Cirurgia	08 (32%)	04 (16%)	12 (24%)	0,320
Esclero	04 (16%)	06 (24%)	10 (20%)	0,725
Flebotônico	12 (48%)	08 (32%)	20 (40%)	0,386
História gestacional				
Gestação	23 (92%)	25 (100%)	48 (96%)	0,480
Nº de gestação	3,0 (1,62)	3,0 (1,80)	3,0 (1,69)	0,976

Nota: Para valores numéricos, diferenças estatísticas foram realizadas por meio do Teste U de Mann-Whitney (também conhecido por Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon). Para o cálculo das diferenças percentuais foi aplicado o Teste Exato de Fisher ou Teste do Qui-Quadrado com correção de continuidade.

Fonte: A autora, 2023.

Na Tabela 10 é apresentada a distribuição percentual das características do tratamento, realizado durante o estudo, de acordo com os grupos de tratamento. O tratamento foi efetuado, em sua maioria, no MID (54%), 96% das pacientes estavam classificadas em CEAP C3 e 50% foram submetidas ao procedimento de EEED com 5 a 9 ml de volume de espuma na sessão. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

Tabela 10 - Distribuição percentual de características relacionadas ao tratamento, de acordo com cada grupo

	EEED+Placebo (N=25)	EEED+Pycnogenol® (N=25)	Total (N=50)	p-valor
	N (%)	N (%)	N (%)	
Membro tratado				0,570
MID	15 (60%)	12 (48%)	27 (54%)	
MIE	10 (40%)	13 (52%)	23 (46%)	
CEAP				
C3	25 (100%)	23 (92%)	48 (96%)	0,489
C4	00 (00%)	03 (12%)	03 (06%)	0,235
C5	00 (00%)	01 (04%)	01 (02%)	1,000
Volume de espuma injetado por sessão				0,960
< 5 ml	01 (04%)	1 (04%)	02 (04%)	
5 a 9 ml	13 (52%)	12 (48%)	25 (50%)	
10 ml	11 (44%)	12 (48%)	23 (46%)	
Uso de meia				0,609
Irregular	03 (12%)	01 (04%)	04 (08%)	
Regular	22 (88%)	24 (96%)	46 (92%)	
Medicação				1,000
Irregular	03 (12%)	03 (12%)	06 (12%)	
Regular	22 (88%)	22 (88%)	44 (88%)	

Nota: Para as diferenças percentual foi aplicado o Teste Exato de Fisher ou Teste do Qui-Quadrado com correção de continuidade.

Fonte: A autora, 2023.

4.2 Parâmetros da microcirculação

Na Tabela 11, são apresentadas as medidas resumo dos parâmetros da microcirculação, de acordo com os grupos de tratamento e os períodos de análise. No período entrada (V2) pré-procedimento e na visita V5 (30 dias), nenhuma diferença entre os grupos de tratamento foi observada, enquanto na visita V6 (90 dias), verificaram-se diferenças significativas entre os grupos de tratamento em relação aos parâmetros DPD e DNC ($p < 0,05$), e constatando-se uma diferença muito próxima de ser significativa, para o parâmetro de MC ($p = 0,053$).

Os valores da mediana dos parâmetros de microcirculação, de acordo com os grupos de tratamento na entrada (pré-tratamento), 30 dias e 90 dias (pós-tratamento), foram apresentados na Tabela 12. Nessa análise, foram avaliadas as diferenças estatísticas entre os períodos entrada vs. 30 dias pós-tratamento (p-valor¹), entrada vs. 90 dias pós-tratamento (p-valor²) e as diferenças das medidas repetidas nos três períodos (p-valor³). Em ambos os grupos de análise, considerando os três períodos de análise, observou-se redução significativa do DPD e DNC. O DC apresentou redução significativa ($p < 0,01$) nos períodos avaliados, exceto em relação a entrada vs V5 (30d) na qual se observou uma redução, com $p = 0,179$, para o grupo EEED+Placebo e $p = 0,062$ para o grupo EEED+Pycnogenol[®], o que representou a tendência a ser significativa, que foi confirmada na comparação dos períodos subsequentes.

Os parâmetros DCF e MC apresentaram melhora somente para o grupo EEED+Pycnogenol[®]. O DCF apresentou aumento nos três períodos de estudo no grupo ($p < 0,007$), enquanto o parâmetro da MC apresentou comportamento semelhante, exceto na comparação da entrada vs V5 (30d) quando não se observou aumento com significância estatística ($p = 0,176$), apesar da tendência a tê-la, confirmada nas comparações subsequentes.

Tabela 11 – Parâmetros de microcirculação de acordo com os grupos de tratamento na entrada, 30 dias e 90 dias pós-tratamento

	EEED+Placebo			EEED+Pycnogenol [®]			p-valor
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
V2 – Entrada (pré-tratamento)							
DCF	61,4	49,2	71,7	53,2	45,1	69,7	0,382
MC	7,9	6,1	9,8	7,0	5,7	9,4	0,396
DPD	143,3	137,7	155	136,6	128,8	145,0	0,052
DNC	79,0	71,5	85,5	72,7	67,5	79,3	0,101
DC	9,3	8,5	9,6	9,2	8,4	10,0	0,907
V5 (30 dias) (pós-tratamento)							
DCF	61,0	46,3	71,2	68,8	50,6	79,9	0,256
MC	6,4	5,8	8,1	6,4	4,9	7,7	0,273
DPD	122,8	116,3	135,8	120,2	102,4	133,9	0,290
DNC	67,6	61,7	73,1	66,0	56,0	76,1	0,398
DC	9,1	8,3	9,5	9,0	8,0	9,5	0,712
V6 (90 dias) (pós-tratamento)							
DCF	66,8	50,7	73,6	72,2	59,5	83,4	0,210
MC	6,7	5,7	8,8	5,2	4,3	8,5	0,053
DPD	128,5	117,6	131,7	101,2	97,4	118,2	<0,001
DNC	69,4	61,6	73,1	57,4	49,6	64,6	<0,001
DC	8,6	8,2	9,5	8,5	8,1	8,9	0,294

Nota: Comparação dos grupos EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol[®] realizadas por meio do Teste U de Mann-Whitney (Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon) para amostras independentes. Os valores da mediana, P25 e P75 correspondem a unidade de medida de μm .

Fonte: A autora, 2023.

A Figura 18 mostra visualmente o comportamento dos parâmetros da microcirculação nos períodos de análise. Visualmente, e em coerência com dados apresentados na Tabela 12, no grupo EEED+Placebo observou-se redução dos valores da mediana 30 dias, após o tratamento para DPD e DNC, mas aumento 90 dias após a sua realização. Em contraste, no grupo EEED+Pycnogenol[®] esses dois parâmetros mantiveram a tendência de redução, após 90

dias do tratamento. Ainda no grupo EEED+Pycnogenol[®], verificou-se aumento no parâmetro DCF, mais acentuado após 30 dias do tratamento e manteve-se em aumento após 90 dias, enquanto no grupo EEED+Placebo, o aumento ocorre após 90 dias de tratamento, porém sem significância estatística.

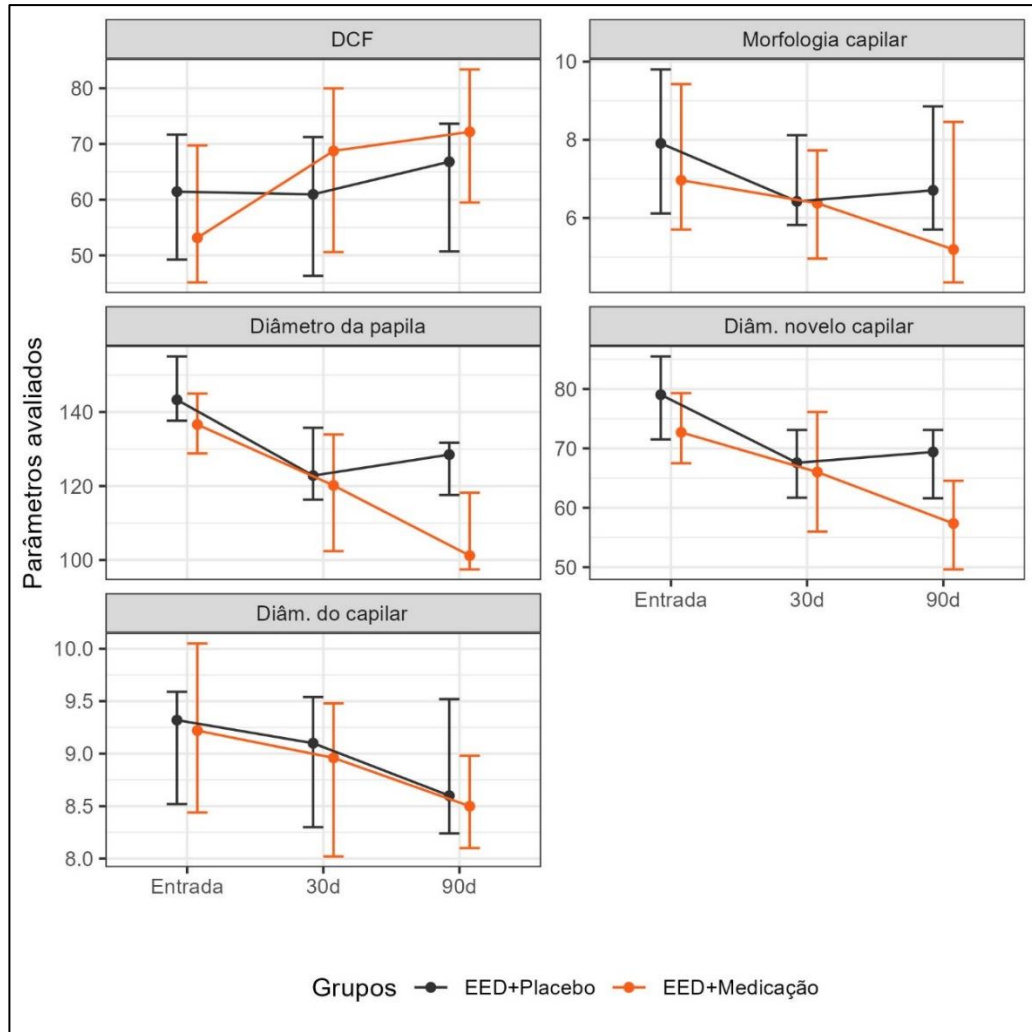
Tabela 12 – Diferenças entre os períodos de análise dos parâmetros de microcirculação

		Períodos de análise					
		Entrada	30 dias	90 dias	p-valor ¹	p-valor ²	p-valor ³
EEED+Placebo							
DCF	Mediana	61,4	61,0	66,8	1,000	0,850	0,825
	P25 – P75	49 – 72	46 – 61	51 -74			
MC	Mediana	7,9	6,4	6,7	0,061	0,660	0,368
	P25 – P75	6,1 – 9,8	5,8 – 8,1	5,7 – 8,6			
DPD	Mediana	143,3	122,8	128,5	<0,001	<0,001	<0,001
	P25 – P75	138 – 155	116 – 136	117 – 132			
DNC	Mediana	79,0	67,6	69,4	0,002	<0,001	<0,001
	P25 – P75	71 – 85	62 – 73	62 – 73			
DC	Mediana	9,3	9,1	8,6	0,179	0,011	<0,001
	P25 – P75	8,5 – 9,6	8,3 – 9,0	8,2 – 9,5			
EEED+Pycnogenol[®]							
DCF	Mediana	53,2	68,8	72,2	0,003	<0,001	<0,007
	P25 – P75	45 – 70	50 – 80	59 – 83			
MC	Mediana	7,0	6,4	5,2	0,176	0,007	0,008
	P25 – P75	5,7 – 9,4	4,9 -7,7	4,3 – 8,5			
DPD	Mediana	136,6	120,2	101,2	0,005	<0,001	<0,001
	P25 – P75	129 - 145	102 – 134	97 – 119			
DNC	Mediana	72,7	66,0	57,4	0,037	<0,001	<0,001
	P25 – P75	67 – 79	56 – 76	49 – 65			
DC	Mediana	9,2	9,0	8,5	0,062	0,001	0,002
	P25 – P75	8,4 – 10	8,0 – 9,5	8,1 – 8,9			

Nota: P-valor¹ e P-valor²: diferenças estatísticas entre os períodos entrada vs. 30 dias pós-tratamento e entrada vs. 90 dias pós-tratamento realizadas por meio do teste de comparações múltiplas usando o Teste de Posto sinalizado de Wilcoxon para amostras pareadas com correção de continuidade pelo método de Bonferroni. P-valor³: diferenças estatísticas das medidas nos três períodos de análise realizada por meio do Teste de Friedman que corresponde a um teste não paramétrico para medidas repetidas. Os valores da mediana, P25 e P75 correspondem a unidade de medida de μm .

Fonte: A autora, 2023.

Figura 18 – Parâmetros Microcirculatorios de acordo com os grupos no pré e pós-tratamento



Nota: Mediana e intervalo entre 1º quartil e 3º quartil dos parâmetros da microcirculação entre os grupos de tratamento nos períodos: entrada, 30 dias e 90 dias após o tratamento. Os valores da mediana, P25 e P75 correspondem a unidade de medida de μm .

Fonte: A autora, 2023.

Além da análise comparativa de cada grupo, nos períodos entrada (pré-tratamento) 30 dias e 90 dias (pós-tratamento), realizou-se também uma avaliação das diferenças entre o período entrada vs. V5 (30 dias) pós-tratamento e entrada vs. V6 (90 dias) pós-tratamento (Tabela 13). Para essa análise compararam-se as diferenças da mediana, onde os valores positivos indicam aumento pós-tratamento e negativos, redução do parâmetro. Após o tratamento, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos, para o DCF, com aumento maior para o grupo EEED+Pycnogenol[®], tanto em 30 dias ($p = 0,005$) quanto em 90 dias ($p = 0,006$).

Tabela 13 – Mediana e intervalo interquartil (1º e 3º quartil) para a diferença entre os períodos de análise para os parâmetros da microcirculação, segundo os grupos de tratamento

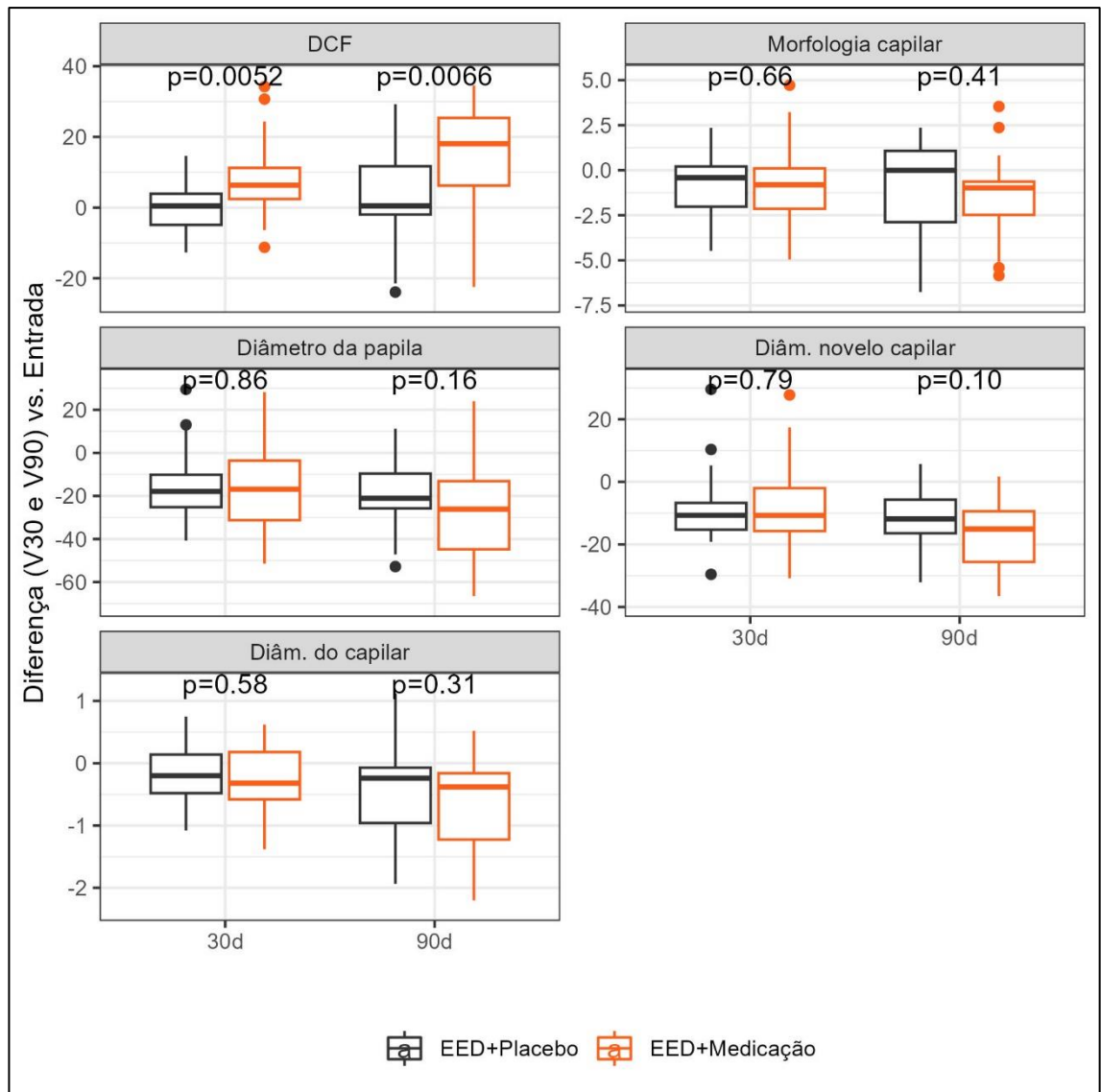
	Diferença entre Pré e Pós						
	EEED+Placebo			EEED+Pycnogenol [®]			p-valor
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
V5 (30 dias) (pós-tratamento)							
DCF	0,47	-4,9	3,9	6,34	2,4	11,2	0,005
MC	-0,41	-2,0	0,21	-0,81	-2,1	0,10	0,658
DPD	-17,9	-25	-10	-16,9	-31	-3,6	0,862
DNC	-10,7	-15	-6,7	-10,7	-15	-2,0	0,788
DC	-0,20	-0,5	0,14	-0,32	-0,6	-0,2	0,580
V6 (90 dias) (pós-tratamento)							
DCF	0,48	-1,9	11,7	18,1	6,3	25,4	0,006
MC	-0,01	-2,9	1,1	-0,98	-2,5	-0,6	0,407
DPD	-21,1	-25	-9,6	-26,1	-45	-13,1	0,163
DNC	-11,8	-16	-5,7	-15,1	-25	-9,4	0,103
DC	-0,24	-0,9	-0,1	-0,38	-1,2	-0,2	0,308

Nota: Comparação das diferenças entre os grupos de tratamento realizada por meio do Teste U de Mann-Whitney (também conhecido por Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon).

Fonte: A autora, 2023.

A distribuição das diferenças, entre os períodos entrada vs. V5 (30 dias) pós-tratamento e entrada vs. V6 (90 dias) pós-tratamento, para os grupos foram visualmente apresentadas na Figura 19. Observou-se diferenças positivas e maiores, para o DCF e no grupo EEED+Pycnogenol[®].

Figura 19 – Diferença entre os períodos de análise dos parâmetros microcirculatórios



Nota: Distribuição das diferenças entre os períodos entrada, 30 dias e 90 dias pós-tratamento, de acordo com cada grupo. Comparação das diferenças entre os grupos de tratamento realizada por meio do Teste U de Mann-Whitney (também conhecido por Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon).

Fonte: A autora, 2023.

Na Tabela 14 são apresentadas as medidas de magnitude de efeito, comparando-se os grupos de análise no período de 30 dias e 90 dias, após o tratamento. Notou-se um efeito positivo maior, para o DCF no grupo EEED+Pycnogenol[®] na V5 (30 dias), pós-tratamento, com tamanho de efeito 0,46 (IC95% 0,17 – 0,67) e de 0,44 (IC95%: 0,15 – 0,66) na V6 (90 dias), pós-tratamento. Além disso, notou-se uma tendência de redução maior entre o grupo EEED+Pycnogenol[®], para os parâmetros DPD ($p = 0,163$) e DNC ($p = 0,103$). Além da tabela, esses resultados foram apresentados nas Figuras 20 e 21.

Tabela 14 - Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento

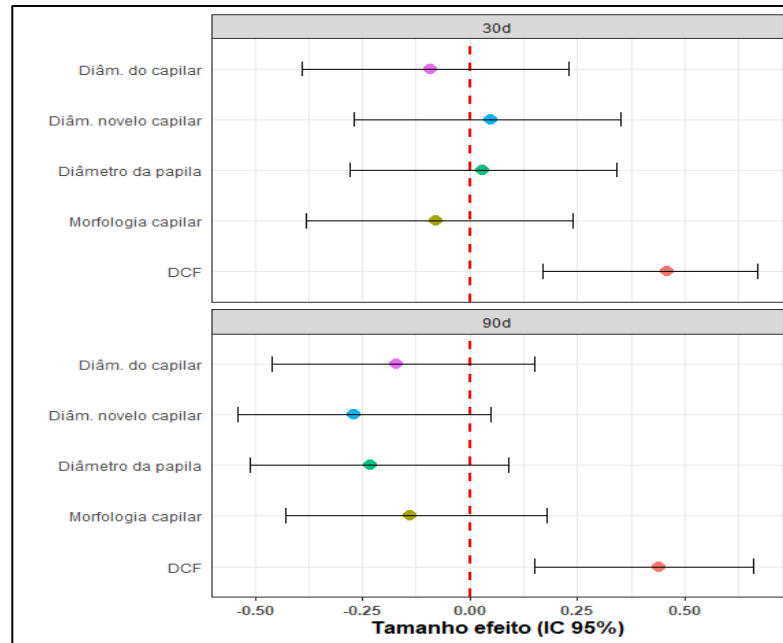
	Diferença EEED+Placebo			Diferença EEED+Pycnogenol®			Tamanho do efeito			p- valor
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	TE	IC95%		
								Inf.	Sup.	
V5 (30 dias) (pós-tratamento)										
DCF	0,47	-4,9	3,9	6,34	2,4	11,2	0,46	0,17	0,67	0,005
MC	-0,41	-2,0	0,21	-0,81	-2,1	0,10	-0,08	-0,16	0,45	0,322
DPD	-17,9	-25	-10	-16,9	-31	-3,6	0,03	-0,28	0,34	0,862
DNC	-10,7	-15	-6,7	-10,7	-15	-2,0	0,05	-0,27	0,35	0,788
DC	-0,20	-0,5	0,14	-0,32	-0,6	-0,2	-0,09	-0,39	0,23	0,580
V6 (90 dias) (pós-tratamento)										
DCF	0,48	-1,9	11,7	18,1	6,3	25,4	0,44	0,15	0,66	0,006
MC	-0,01	-2,9	1,1	-0,98	-2,5	-0,6	-0,14	-0,43	0,18	0,407
DPD	-21,1	-25	-9,6	-26,1	-45	-13,1	-0,23	-0,51	0,09	0,163
DNC	-11,8	-16	-5,7	-15,1	-25	-9,4	-0,27	-0,54	0,05	0,103
DC	-0,24	-0,9	-0,1	-0,38	-1,2	-0,2	-0,17	-0,46	0,15	0,308

Legenda: Tamanho do efeito (TE); Intervalo de confiança (IC).

Nota: Tamanho do efeito (TE) usando o delta de Cliff - que é uma medida não paramétrica e permite quantificar a magnitude da diferença em dois grupos de observação que não atendem aos pressupostos da normalidade.

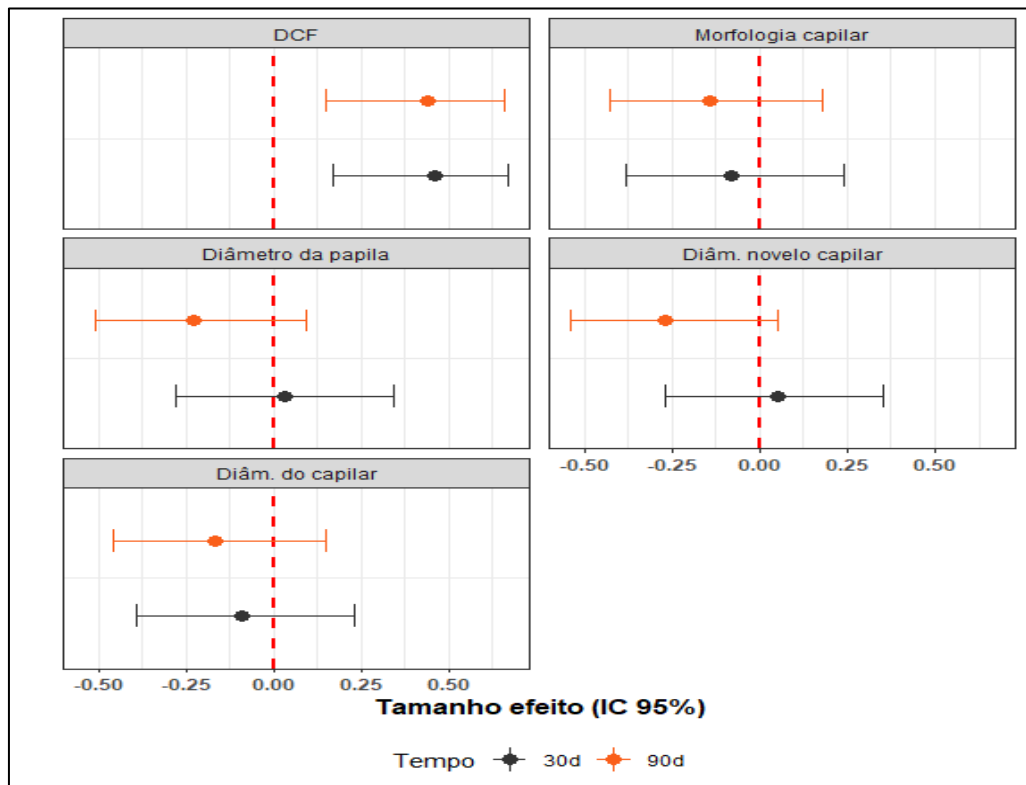
Fonte: A autora, 2023.

Figura 20 - Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento



Fonte: A autora, 2023.

Figura 21 - Medidas individualizadas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento



Fonte: A autora, 2023.

4.3 Parâmetros da macrocirculação

A Tabela 15 mostra que, na visita V5 (30 dias) pós-procedimento, 46% tiveram oclusão total e, na visita V6 (90 dias) pós-procedimento, esse percentual foi de 28%, demonstrando um processo de recanalização do vaso tratado. Em relação ao refluxo, observou-se uma melhora em 80% das pacientes já com 30 dias, passando a 98% na visita, após 90 dias do procedimento.

Tabela 15 - Distribuição percentual das características dos resultados ecográficos do tratamento, de acordo com os grupos de tratamento

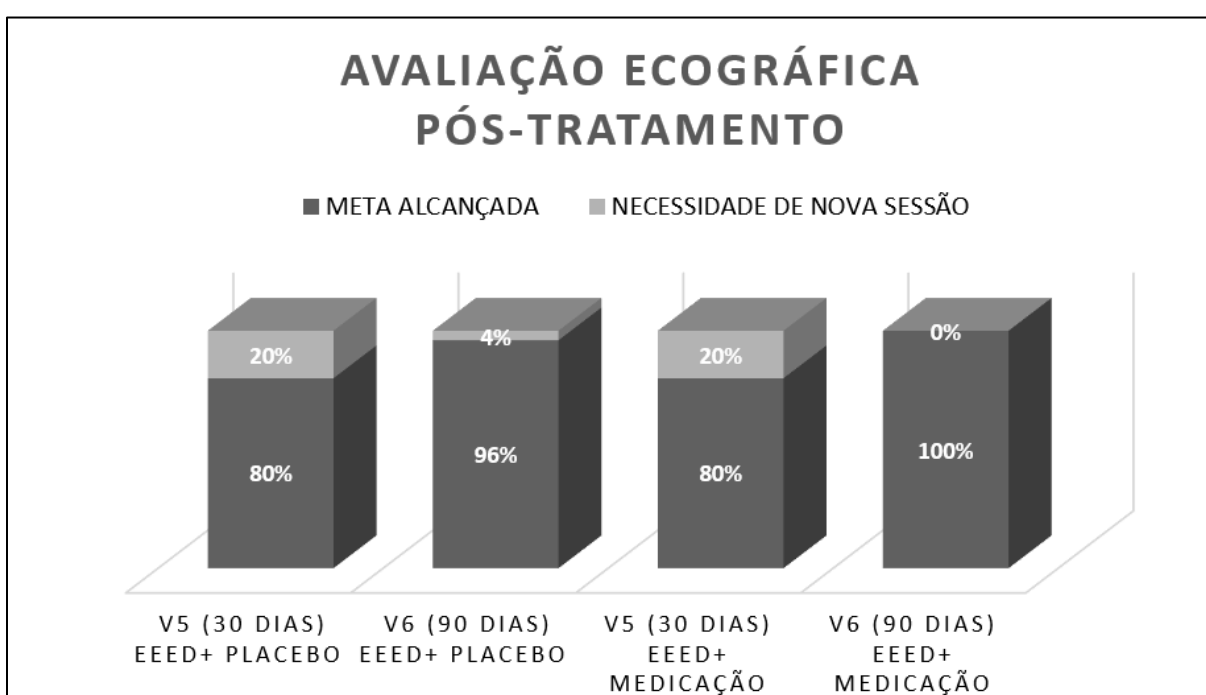
	EEED+Placebo (N=25)	EEED+Pycnogenol® (N=25)	Total (N=50)	p-valor
	N (%)	N (%)	N (%)	
V5 (30 dias) (pós-tratamento)				
Drenagem	22 (88%)	22 (88%)	44 (88%)	1,000
Oclusão total	11 (44%)	12 (48%)	23 (46%)	1,000
Oclusão segmentar	14 (56%)	13 (48%)	27 (52%)	1,000
Refluxo	05 (20%)	05 (20%)	10 (20%)	1,000
Redução calibre	23 (96%)	23 (96%)	46 (92%)	1,000
Reaplicação	05 (20%)	05 (20%)	10 (20%)	1,000
V6 (90 dias) (pós-tratamento)				
Recanalização parcial	11 (44%)	06 (24%)	17 (34%)	0,232
Oclusão total	05 (20%)	09 (36%)	14 (28%)	0,345
Oclusão segmentar	20 (80%)	16 (64%)	36 (72%)	0,345
Refluxo	01 (04%)	00 (00%)	01 (02%)	1,000
Redução calibre	23 (96%)	23 (96%)	46 (92%)	1,000

Nota: Para as diferenças percentual foi aplicado o Teste Exato de Fisher ou Teste do Qui-Quadrado com correção de continuidade.

Fonte: A autora, 2023.

A Figura 22 mostra a distribuição percentual do resultado da avaliação ecográfica, para determinar, se após o tratamento proposto, a meta foi alcançada ou se havia necessidade de nova sessão do procedimento de EEED. Foram considerados os parâmetros macrocirculatórios comparativamente entre as visitas V5 e V6, nas quais observou-se um resultado positivo para ambos os grupos, sendo a meta alcançada em 80% dos casos, após 30 dias, para ambos os grupos e após 90 dias, de 96% e 100% para o grupo EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol[®], respectivamente.

Figura 22 – Distribuição percentual do resultado da avaliação ecográfica pós-tratamento, em 30 e 90 dias



Fonte: A autora, 2023.

4.4 Parâmetros da qualidade de vida

Na Tabela 16, são apresentadas as medidas resumo dos parâmetros usados na avaliação da QV, de acordo com os grupos de tratamento e nos períodos de análise. No período de entrada e após 30 dias, os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos parâmetros, enquanto nas análises após 90 dias, verificaram-se diferenças significativas entre todos os parâmetros avaliados.

São apresentados, na Tabela 17, os valores da mediana dos parâmetros de qualidade de vida, de acordo com os grupos de tratamento na entrada, 30 dias e 90 dias pós-tratamento. A análise foi realizada pelo cálculo das diferenças estatísticas entre os períodos entrada vs. V5 (30 dias) pós-tratamento (p-valor¹), entrada vs. V6 (90 dias) pós-tratamento (p-valor²) e as diferenças das medidas repetidas nos três períodos (p-valor³). Observou-se que nos dois grupos de análise, considerando-se os três períodos, houve redução estatisticamente significativa da pontuação do questionário ABC-V e escores VCSS e EVAD, o que reflete uma melhora na QV.

Tabela 16 – Parâmetros de qualidade de vida, de acordo com os grupos de tratamento na entrada, 30 dias e 90 dias pós-tratamento

	EEED+Placebo			EEED+Pycnogenol [®]			p-valor
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
V2 – Entrada (pré-tratamento)							
ABCV	47,0	38	65	52,0	37	68	0,655
VCSS	8,0	7,0	9,0	8,0	7,0	8,0	0,776
EVAD	8,0	7,0	9,0	8,0	7,0	9,0	0,373
V5 (30 dias) (pós-tratamento)							
ABCV	15,0	12	19	18,0	15	21	0,072
VCSS	6,0	5,0	7,0	6,0	4,0	6,0	0,442
EVAD	2,0	1,0	3,0	2,0	1,0	2,0	0,871
V6 (90 dias) (pós-tratamento)							
ABCV	19,0	11	25	7,0	6,0	10	0,001
VCSS	3,0	2,0	4,0	2,0	1,0	3,0	0,018
EVAD	3,0	2,0	4,0	1,0	0,0	4,0	<0,001

Nota: Comparação dos grupos EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol[®] realizadas por meio do Teste U de Mann-Whitney (Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon) para amostras independentes. Os valores da mediana, P25 e P75 correspondem a unidade de medida de μm .

Fonte: A autora, 2023.

O comportamento dos parâmetros da qualidade de vida, ao longo dos três momentos de análise, é apresentado visualmente na Figura 23 e, em coerência com dados apresentados na Tabela 17, no grupo EEED+Placebo, observou-se uma redução dos valores da mediana 30 dias

após o tratamento para ABC-V, VCSS e EVAD, sendo mantida essa redução apenas no VCSS. Em contraste, no grupo EEED+Pycnogenol[®], todos os parâmetros mantiveram uma redução contínua da mediana, acontecendo tanto no momento da V5 (30 dias) quanto da V6 (90 dias) pós-tratamento.

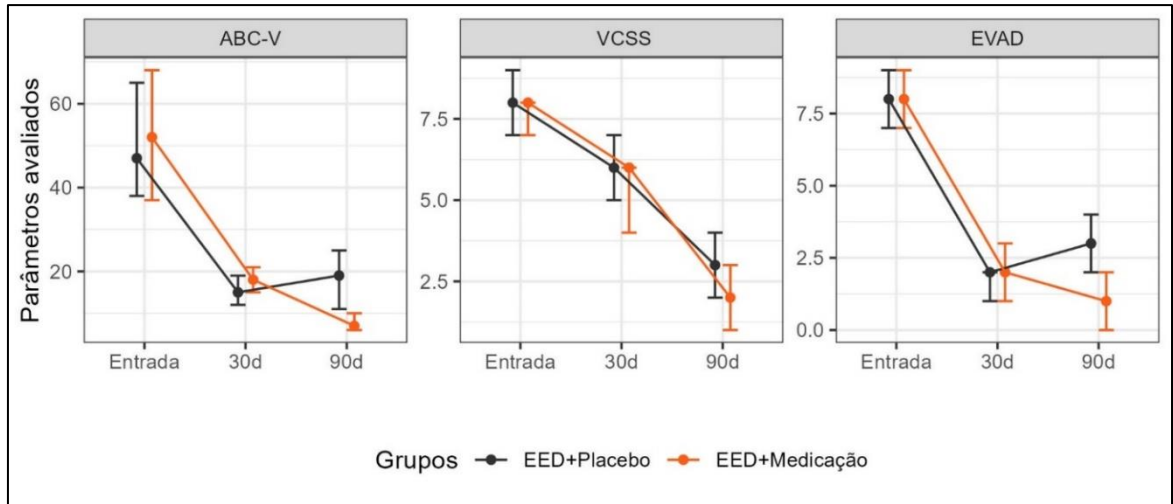
Tabela 17 – Diferenças entre os períodos de análise dos parâmetros de qualidade de vida

		Períodos de análise					
		Entrada	30 dias	90 dias	p-valor ¹	p-valor ²	p-valor ³
EEED+Placebo							
ABCV	Mediana	47,0	15,0	19,0	<0,001	<0,001	<0,001
	P25 -P75	38 – 65	12 – 19	11 – 25			
VCSS	Mediana	8,0	6,0	3,0	<0,001	<0,001	<0,001
	P25 -P75	7,0 – 9,0	5,0 – 7,0	2,0 – 4,0			
EVAD	Mediana	8,0	2,0	3,0	<0,001	<0,001	0,021
	P25 -P75	7,0 – 9,0	1,0 – 3,0	2,0 – 4,0			
EEED+Pycnogenol[®]							
ABCV	Mediana	52,0	18,0	7,0	<0,001	<0,001	<0,001
	P25 -P75	37 – 68	15 – 21	6,0 – 10			
VCSS	Mediana	8,0	6,0	2,0	<0,001	<0,001	<0,001
	P25 -P75	7,0 – 8,0	4,0 – 6,0	1,0 – 3,0			
EVAD	Mediana	8,0	2,0	1,0	<0,001	<0,001	<0,001
	P25 -P75	7,0 – 9,0	1,0 – 2,0	0,0 – 4,0			

Nota: P-valor¹ e P-valor²: diferenças estatísticas entre os períodos entrada vs. 30 dias pós-tratamento e entrada vs. 90 dias pós-tratamento realizadas por meio do teste de comparações múltiplas usando o Teste de Posto sinalizado de Wilcoxon para amostras pareadas com correção de continuidade pelo método de Bonferroni. P-valor³: diferenças estatísticas das medidas nos três períodos de análise realizada por meio do Teste de Friedman que corresponde a um teste não paramétrico para medidas repetidas. Os valores da mediana, P25 e P75 correspondem a unidade de medida de μm .

Fonte: A autora, 2023.

Figura 23 – Parâmetros de qualidade de vida de acordo com os grupos, no pré e pós-tratamento



Nota: Mediana e intervalo entre 1º quartil e 3º quartil dos parâmetros da qualidade de vida entre os grupos de tratamento nos períodos: entrada, 30 dias e 90 dias após o tratamento. Os valores da mediana, P25 e P75 correspondem a unidade de medida de μm .

Fonte: A autora, 2023.

A análise das diferenças, entre o período entrada vs. V5 (30 dias) pós-tratamento e entrada vs. V6 (90 dias) pós-tratamento, está apresentada na Tabela 18. Para tal, foi realizada a comparação entre as diferenças da mediana, em que valores positivos indicam aumento pós-tratamento e os negativos, uma redução do parâmetro. Após 30 dias do tratamento, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Já na V6 (90 dias) pós-tratamento, uma redução estatisticamente significativa é observada em todos os parâmetros de qualidade de vida.

Tabela 18 – Mediana e intervalos interquartil (1º e 3º quartil) para a diferença entre os períodos de análise para os parâmetros da qualidade de vida, segundo os grupos de tratamento

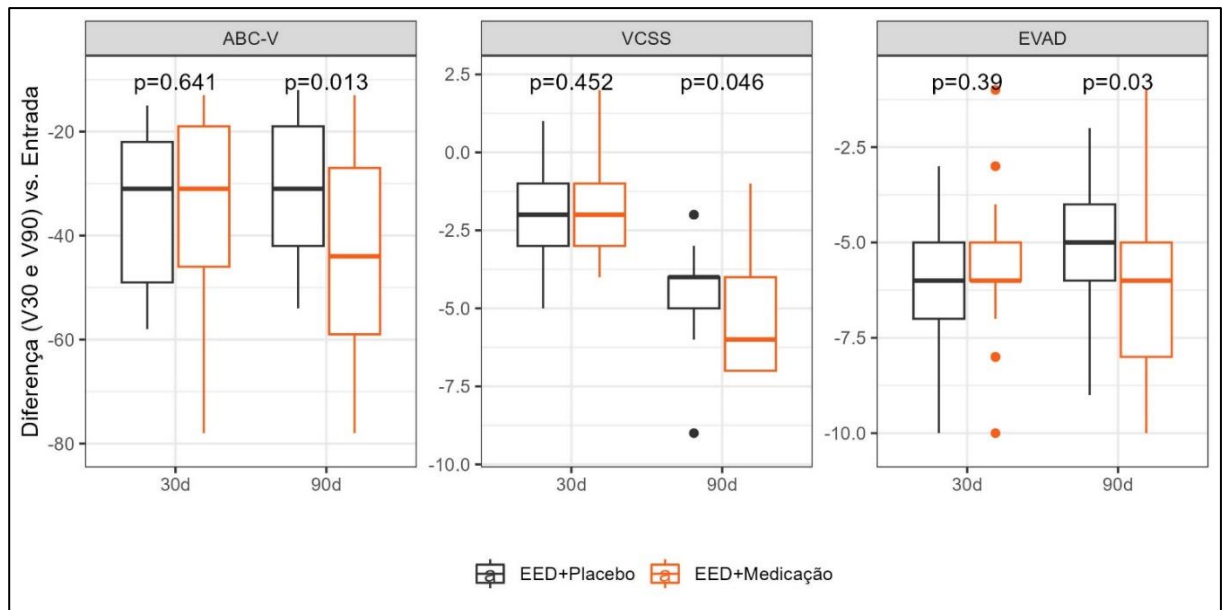
	Diferença entre Pré e Pós						
	EEED+Placebo			EEED+Pycnogenol [®]			p-valor
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
V5 (30 dias) (pós-tratamento)							
ABCV	-31,0	-49	-22	-31,0	-46	-19	0,641
VCSS	-2,00	-3,0	-1,0	-2,00	-3,0	-1,0	0,451
EVAD	-6,00	-7,0	-5,0	-6,00	-6,0	-5,0	0,388
V6 (90 dias) (pós-tratamento)							
ABCV	-31,0	-42	-19	-44,0	-59	-27	0,012
VCSS	-4,00	-5,0	-4,0	-6,00	-7,0	-4,0	0,045
EVAD	-5,00	-6,0	-4,0	-6,00	-8,0	-5,0	0,030

Nota: Comparação das diferenças entre os grupos de tratamento realizada por meio do Teste U de Mann-Whitney (também conhecido por Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon).

Fonte: A autora, 2023.

A Figura 24 apresenta a distribuição das diferenças, entre os períodos entrada vs. V5 (30 dias) pós-tratamento e entrada vs. V6 (90 dias) pós-tratamento, para os grupos analisados. Observa-se uma redução significativa dos parâmetros ABC-V, VCSS e EVAD, para o grupo EEED+Pycnogenol[®], após 90 dias de tratamento.

Figura 24 – Diferença entre os períodos de análise dos parâmetros de qualidade de vida



Nota: Distribuição das diferenças entre os períodos entrada, 30 dias e 90 dias pós-tratamento, de acordo com os grupos de tratamento. Comparação das diferenças entre os grupos de tratamento realizada por meio do Teste U de Mann-Whitney (também conhecido por Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon).

Fonte: A autora, 2023.

Na Tabela 19 e nas Figuras 25 e 26, estão apresentados os resultados das medidas de magnitude de efeito, comparando os grupos de análise no período de 30 e 90 dias após o tratamento. No grupo EED+Pycnogenol[®] somente após 90 dias, observou-se um efeito de redução maior para ABC-V (-0,41; IC95% -0,64 – -0,12), VCSS (-0,32; IC95% -0,58 – -0,01) e EVAD (-0,35; IC95% -0,60 – -0,05).

Tabela 19 - Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento

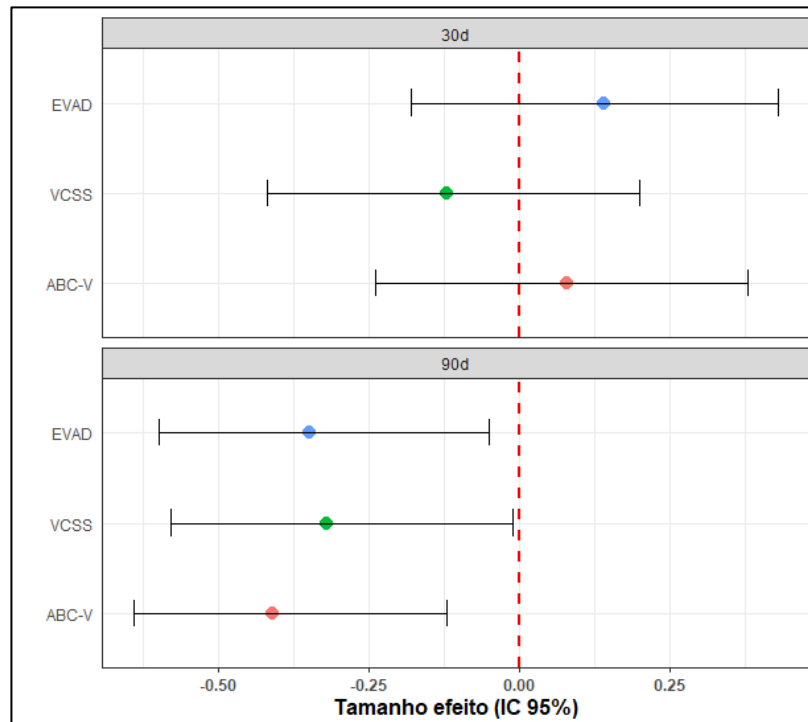
	Diferença			Diferença			Tamanho do efeito		p-valor	
	EEED+Placebo			EEED+Pycnogenol®			TE	IC 95%		
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		Inf.		Sup.
30 dias										
ABC-V	-31,0	-49	-22	-31,0	-46	-19	0,08	-0,24	0,38	0,641
VCSS	-2,00	-3,0	-1,0	-2,00	-3,0	-1,0	-0,12	-0,42	0,20	0,451
EVAD	-6,00	-7,0	-5,0	-6,00	-6,0	-5,0	0,14	-0,18	0,43	0,388
90 dias										
ABC-V	-31,0	-42	-19	-44,0	-59	-27	-0,41	-0,64	-0,12	0,012
VCSS	-4,00	-5,0	-4,0	-6,00	-7,0	-4,0	-0,32	-0,58	-0,01	0,045
EVAD	-5,00	-6,0	-4,0	-6,00	-8,0	-5,0	-0,35	-0,60	-0,05	0,030

Legenda: Tamanho do efeito (TE); Intervalo de confiança (IC).

Nota: Tamanho do efeito (TE) usando o delta de Cliff - que é uma medida não paramétrica e permite quantificar a magnitude da diferença em dois grupos de observação que não atendem aos pressupostos da normalidade

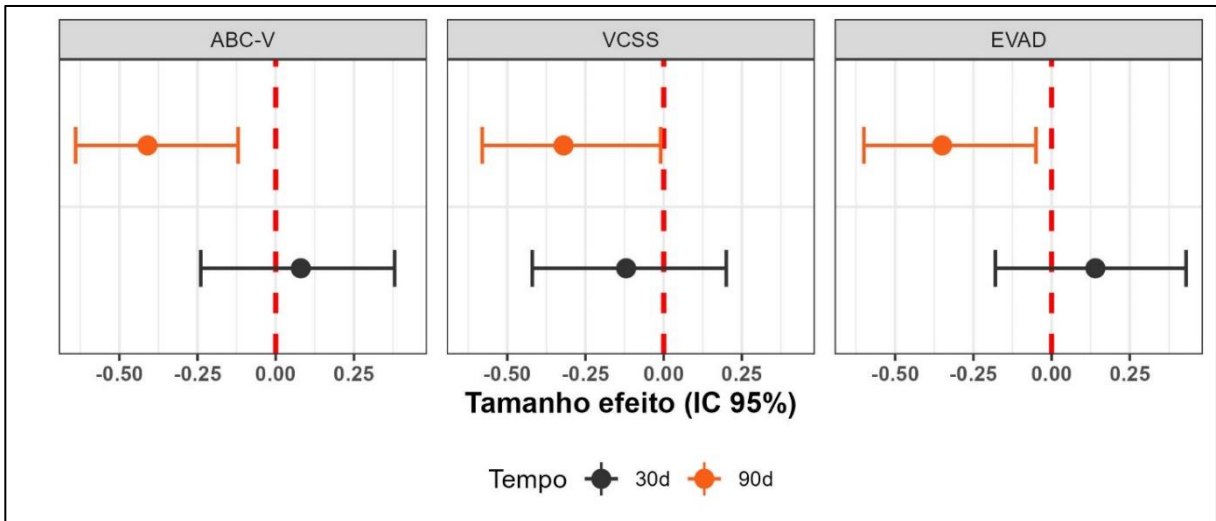
Fonte: A autora, 2023.

Figura 25 - Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento, em relação a qualidade de vida



Fonte: A autora, 2023.

Figura 26 – Medidas individualizadas da magnitude de efeito entre os grupos de tratamento para o período de 30 dias e 90 dias após tratamento, em relação a qualidade de vida



Fonte: A autora, 2023.

4.5 Parâmetros Clínicos

Para análise dos parâmetros clínicos, foi considerada a avaliação da categorização clínica das pacientes, conforme a classificação CEAP, comparativamente nos três momentos de análise do estudo: entrada, 30 e 90 dias. Os resultados encontrados estão apresentados na Tabela 20, evidenciando melhora em ambos os grupos. A partir da análise de medidas repetidas, comparou-se o número de pacientes que estavam na categoria C3 e melhoraram, passando a ser reclassificados na categoria C2, no momento da visita V5 (30d) e depois na visita V6 (90d). Ambos os grupos apresentaram melhora, com diferença estatisticamente significativa (EEED+Placebo: 30 dias – $p = 0,007$ e 90 dias – $p = 0,020$; EEED+Pycnogenol[®]: 30dias – $p = 0,002$ e 90 dias – $p = 0,005$).

No Figura 27 é apresentada de forma visual, a classificação clínica CEAP das pacientes na entrada, após 30 e 90 dias do tratamento. No gráfico, também se observa que a regressão clínica no grupo EEED+Placebo, após 30 dias, teve a distribuição de 64% de pacientes, na categoria CEAP C3, e 36% na CEAP C2, enquanto no grupo EEED+Pycnogenol[®], a distribuição foi de 40% de pacientes, na categoria CEAP C3, seguidos de 44%, em C2. Após 90 dias, observou-se que a regressão do CEAP permanece no grupo que usou a medicação

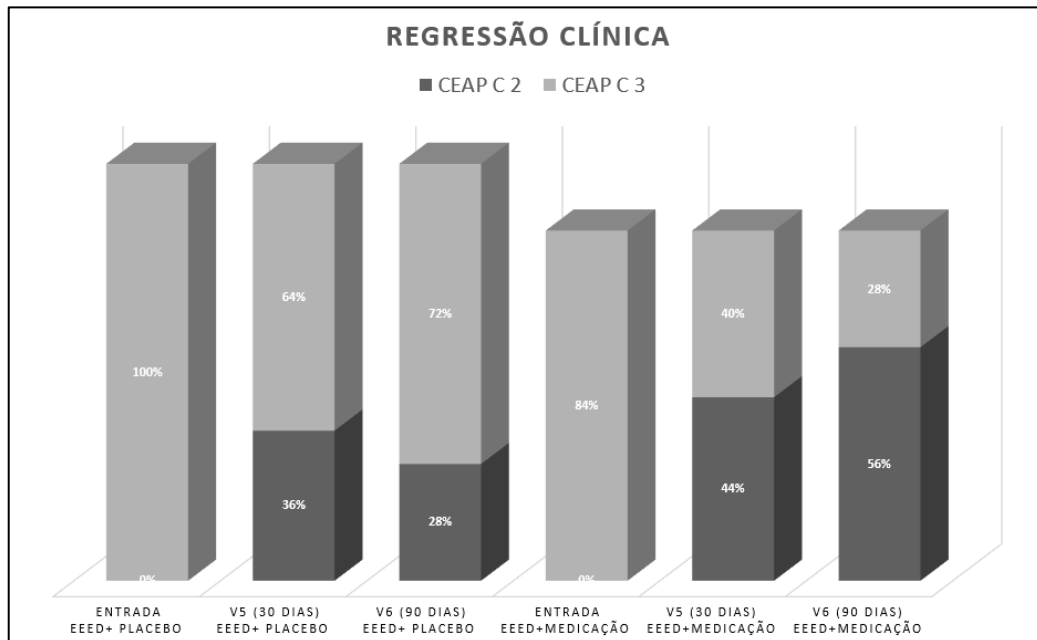
enquanto no grupo Placebo, apresenta uma leve piora. As categorias CEAP C4 e C5 foram encontradas somente no grupo EEED+Pycnogenol® e não apresentaram regressão após 90 dias.

Tabela 20 - Distribuição percentual das categorias CEAP, de acordo com os grupos de tratamento, nos três momentos de análise da pesquisa

CEAP	EEED+Placebo			EEED+Pycnogenol®		
	Entrada	V5 (30 dias)	V6 (90 dias)	Entrada	V5 (30 dias)	V6 (90 dias)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
C 2	00 (00%)	09 (36%)	07 (28%)	00 (00%)	11 (44%)	14 (56%)
C 3	25 (100%)	16 (64%)	18 (72%)	21 (84%)	10 (40%)	07 (28%)
C 4	00 (0%)	00 (00%)	00 (00%)	03 (12%)	03 (12%)	03 (12%)
C 5	00 (0%)	00 (00%)	00 (00%)	01 (04%)	01 (04%)	01 (04%)

Fonte: A autora, 2023.

Figura 27 – Distribuição percentual das categorias clínicas da classificação CEAP na entrada e após 90 dias do tratamento



Fonte: A autora, 2023.

Considerando o total da amostra apresentado na Tabela 21, 84% das pacientes reportaram ter tido algum efeito adverso, sendo os mais frequentes a hiperpigmentação (74%) e a dor local (24%). Houve três casos de TVP, em segmento distal de membros, identificados apenas no rastreio após 7 dias do procedimento, que correspondeu a 6% do total da amostra (4% no grupo EEED+Placebo e 8% no grupo EEED+Pycnogenol[®]), não sendo observada progressão da TVP nos exames de EDC subsequentes, realizados na V5 e na V6. Não foi observada diferença entre a análise dos grupos EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol[®], no que tange aos efeitos adversos.

Tabela 21 - Distribuição percentual dos eventos adversos do tratamento, de acordo com os grupos de tratamento

	EEED+Placebo (N=25)	EEED+Pycnogenol[®] (N=25)	Total (N=50)	p-valor
	N (%)	N (%)	N (%)	
Efeitos Adversos	20 (80%)	22 (88%)	42 (84%)	0,701
Dor local	05 (20%)	07 (28%)	12 (24%)	0,742
Prurido	02 (08%)	02 (08%)	04 (08%)	1,000
Flebite	00 (00%)	01 (04%)	01 (02%)	1,000
Pigmentação	19 (76%)	18 (72%)	37 (74%)	1,000
Matting	02 (08%)	00 (00%)	02 (04%)	0,489
Eritema	04 (16%)	03 (12%)	07 (14%)	1,000
TVP distal	01 (04 %)	02 (08%)	03 (06%)	1,000

Nota: Para as diferenças percentual foi aplicado o Teste Exato de Fisher ou Teste do Qui-Quadrado com correção de continuidade.

Fonte: A autora, 2023.

5 DISCUSSÃO

A DVC é uma patologia complexa, progressiva e que pode impactar substancialmente de forma negativa a QV do paciente⁽¹⁰⁷⁾. Todavia, se for implementado o tratamento adequado, pode haver melhora significativa na QV, conforme mostram os resultados encontrados e discutidos no estudo.

A escolha da amostra, composta por mulheres com obesidade e DVC, foi feita em virtude do conhecimento de que a associação entre essas duas doenças tem grande impacto mundial⁽⁷⁷⁾, agrava o quadro clínico e o prognóstico da DVC, sendo grande problema de saúde pública^(95,108,109) para o qual não há muitos estudos na literatura mundial sobre o perfil microcirculatório dos membros inferiores desse tipo de paciente.

Com os resultados obtidos nesta pesquisa, comprovou-se que houve melhora significativa sobre a macro e a microcirculação, além da melhora da QV, após o tratamento para a interrupção/redução da hipertensão venosa em mulheres com obesidade e DVC.

A partir do perfil da amostra, é possível identificar uma distribuição homogênea entre os grupos EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol[®], o que é uma condição favorável para a análise dos resultados. A maior parte das pacientes tinham grau I de obesidade (66%), e apresentavam percentuais da amostra total de 28% para tabagismo e HAS e de 14% para DM.

Todas as pacientes da amostra tinham indicação para tratamento da DVC e o relato de tratamento prévio correspondeu a um total 52% considerando-se a amostra total, o que reforça o conceito de que a DVC é uma doença crônica e progressiva, com necessidade de acompanhamento permanente e de sucessivos tratamentos, cujo objetivo do tratamento deixa de ser a cura e passa a ser a melhora da qualidade de vida^(10,101).

Os parâmetros da microcirculação escolhidos para avaliação, pelo método utilizado nesse estudo, foram a DCF, a MC, o DPD, o DNC e o DC, para os quais esperava-se que houvesse modificação a partir do tratamento da hipertensão venosa, conforme estudo de Lascasas Porto et al., realizado em 2008⁽⁶⁶⁾.

Os resultados mostraram que o DPD e o DNC apresentaram melhora pela evidência de redução dos diâmetros, mas somente após 90 dias do tratamento proposto, momento em que foi possível observar uma diferença significativa ($p < 0,001$) entre os grupos EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol[®], a partir da análise das medidas de tendência central (mediana) e de dispersão (intervalo interquartil representado pelo 1º e 3º quartil). Sob essa mesma análise, a

MC, após os 90 dias, também apresentou uma melhora praticamente com significância estatística ($p = 0,053$).

Quando analisadas as diferenças das medianas, entre os períodos de entrada, 30 e 90 dias pós-tratamento, também se observou a melhora dos parâmetros DPD e DNC. O DC foi um parâmetro que também apresentou melhora significativa na comparação de entrada vs 90 dias e na comparação das diferenças dos três períodos, embora na comparação da entrada vs 30 dias já tenha apresentado uma tendência de redução em ambos os grupos ($p = 0,179$, no grupo EEED+Placebo e $p = 0,062$ no grupo EEED+Pycnogenol[®]).

Em relação à análise dos valores da mediana do parâmetro de DCF, identificou-se melhora, evidenciada pelo seu aumento, com diferenças significativas para o grupo EEED+Pycnogenol[®], não sendo o resultado, encontrado no grupo EEED+ Placebo. Já em relação à MC, também sob o aspecto de análise dos valores da mediana, e comparando-se os três períodos, observou-se comportamento semelhante de melhora desse parâmetro, para o grupo EEED+Pycnogenol[®], apesar da comparação entrada vs 30d ter apresentado apenas uma tendência de melhora significativa ($p = 0,176$).

Ao analisar o comportamento desses parâmetros, ao longo dos tempos de avaliação, foi possível perceber que a melhora dos parâmetros MC, DPD e DNC acontece de maneira semelhante nos dois grupos, até 30 dias após o procedimento, quando passa a apresentar tendências diferentes, tendo o grupo EEED+Pycnogenol[®] uma tendência linear de melhora e, ao contrário, do grupo EEED+Placebo passa a apresentar tendência de leve piora ou estagnação. Esse comportamento faz sentido, quando se leva em conta o desenho do estudo, pois as pacientes fizeram uso da MECG somente até os 30 dias pós-tratamento, o que poderia justificar a melhora apresentada nesse período, mas que não se manteve na visita V6 com 90 dias pós-procedimento, no grupo EEED+Placebo, o que seria o esperado tanto pelo possível efeito placebo, quanto pelo conhecido efeito benéfico devido ao uso da compressão e das medicações flebotônicas sobre os membros inferiores.

Em relação ao comportamento do parâmetro DCF, ao longo dos tempos avaliados, observa-se uma expressiva melhora, após 30 dias, para o grupo que usou a medicação, seguida de certa estabilização nessa curva, mantendo o aumento compatível com a melhora desse parâmetro, evidenciada nas outras análises; e, em relação ao DC, a melhora ao longo do tempo é semelhante em ambos os grupos.

Ao avaliar a diferença entre os períodos usando-se a média dos campos, foi confirmado o aumento significativo da diferença para o DCF, com diferença positiva maior para o grupo

EEED+Pycnogenol[®], tanto na comparação com 30 dias ($p = 0,005$) quanto aos 90 dias ($p = 0,006$), demonstrando a influência positiva decorrente do uso da medicação.

Considerando-se os resultados encontrados, para os parâmetros avaliados, é possível identificar que houve um padrão de melhora na microcirculação cutânea das pacientes, pois na presença de DVC, o esperado com a progressão da doença é ocorrer a diminuição da DCF e o aumento dos outros parâmetros analisados ⁽¹¹⁰⁾.

A magnitude do efeito do uso da medicação foi de 0,46 (IC 95% 0,17 – 0,67), na V5 (30 dias) e de 0,44 (IC 95% 0,15 – 0,66), na V6 (90 dias), com $p = 0,005$ e $0,006$ respectivamente, o que significa dizer que houve um efeito positivo maior para o DCF, no grupo EEED+Pycnogenol[®], e com faixa de eficácia média (delta de Cliff). Esses dados refletem uma melhora da perfusão tecidual no grupo EEED+Pycnogenol[®]. Apesar de não ter sido possível observar tamanho do efeito significativo estatisticamente, notou-se uma tendência de redução maior entre o grupo EEED+Pycnogenol[®], também, para os parâmetros DPD ($p = 0,163$) e DNC ($p = 0,103$).

Em relação aos parâmetros da macrocirculação, evidenciados pela ecografia, foi observada uma homogeneidade, pois não houve diferença significativa entre os grupos. Observou-se redução de calibre do vaso tratado em 92% das pacientes em ambos os grupos. Em relação à oclusão total, foi obtido sucesso em 44% dos casos no grupo EEED+Placebo e 48%, no grupo EEED+Pycnogenol[®] já na avaliação de 30 dias, foi observado menor percentual de recanalização no grupo que usou a medicação.

O perfil considerado como meta de tratamento alcançado, foi o de resultados com oclusão total do vaso tratado ou oclusão parcial, sem evidência de refluxo venoso patológico associado. Sendo assim, observou-se uma boa resposta ao tratamento, pois a meta foi alcançada em 80% dos casos, após 30 dias, em ambos os grupos, e após 90 dias, esse percentual subiu para 96% e 100%, para os grupos EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol[®], respectivamente. Assim, fica evidente o impacto do procedimento de EEED sobre o resultado dos parâmetros da macrocirculação, decorrente da ação do esclerosante no endotélio venoso, causando inflamação local, formação de trombo químico e posterior fibrose do vaso ⁽⁵⁸⁾.

A partir disso, houve redução da hipertensão venosa distal, o que levou à melhora clínica podendo até ser identificada por sua reclassificação em categoria menos avançada da classificação CEAP. No entanto, sabe-se que as categorias clínicas da classificação CEAP C4 e C5 não são passíveis de regressão, pois denotam alterações na pele e tecido subcutâneo que são secundárias à DVC (pigmentação, eczema, lipodermatoesclerose, atrofia branca, corona flebectásica e úlcera cicatrizada), que não deixarão de existir, mesmo com a melhora clínica do

paciente e da hipertensão venosa ⁽²⁸⁾, como observado na pesquisa, com a manutenção dos percentuais de pacientes com categoria C4 e C5 ao longo dos momentos de análise.

No entanto, a categoria clínica CEAP C3 representa a presença de edema de origem venosa, o que possibilita a regressão do paciente para uma categoria menos avançada como a C2, nos casos em que a houver melhora clínica do edema, após o tratamento. Os resultados encontrados nesta pesquisa mostram que, no grupo EEED+Placebo, a reclassificação para CEAP C2 aconteceu em 36% das pacientes, em 30 dias ($p = 0,007$), e em 28%, em 90 dias ($p = 0,020$). Em contraposição, no grupo EEED+Pycnogenol[®], a reclassificação aconteceu em 44% após 30 dias ($p = 0,002$) e após 90 dias, aumentou para 56% ($p = 0,005$) do total de pacientes do grupo, mostrando um melhor resultado nas pacientes que fizeram uso do Pycnogenol[®] principalmente, após 90 dias.

Além da redução da hipertensão venosa, também foi analisada na pesquisa a distribuição percentual dos eventos adversos decorrentes do procedimento de EEED. Os mais frequentes foram a hiperpigmentação (74%) e a dor local (24%), o que é compatível com o processo inflamatório que ocorre após a EEED.

A EEED é considerada uma opção de procedimento para o tratamento de varizes, porém sem compromisso com resultados estéticos pelo risco de hiperpigmentação, que corresponde à complicação comum após o procedimento⁽⁵⁷⁾. No entanto, quando a hiperpigmentação pós-procedimento ocorre, espera-se que possa desaparecer ou amenizar, ao longo do primeiro ano, sendo passível ainda de abordagem para tratamentos dermatológicos com o objetivo de revertê-la o mais precocemente possível ⁽¹¹¹⁾.

A dor local, em geral, acontece devido à reação inflamatória causada pela ação do esclerosante no vaso, que leva a formação do trombo químico e ao endurecimento no trajeto do vaso tratado, principalmente quando o vaso é mais superficial, causando a distensão da pele.

A EEED pode apresentar complicações mais graves, como necrose tecidual, danos nervosos, eventos tromboembólicos (TVP e TEP) e neurológicos (AIT e AVE). De acordo com a literatura, apesar de preocupantes, esses eventos não são tão frequentes, podendo o procedimento ser considerado seguro⁽⁶⁴⁾.

Os dados de publicações variam quanto ao percentual de TVP, após procedimento de EEED, sendo encontrados valores percentuais que variam de 0,3% (112) até 3,2% ⁽⁶²⁾. Dentre essas complicações suspeitadas e confirmadas, ao longo deste estudo, houve ocorrência de três casos de TVP no total da amostra, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com acometimento de veias gastrocnêmias e de segmento distal de veia tibial, não ocorrendo nenhum episódio de TVP proximal. As pacientes foram tratadas com o anticoagulante

Rivaroxabana (Xarelto®)⁽¹¹³⁾ na dose usual de 15 mg 12/12h, por 21 dias, e de 20 mg 1x/dia até completar o período de três meses do diagnóstico. Não foi observada nenhuma complicação em função do tratamento e, ao final, os vasos estavam recanalizados.

Por último, foi realizada a análise dos resultados do questionário (ABC-V) e escores (VCSS e EVAD) usados para avaliação da QV.

O ABC-V é um questionário traduzido para a língua portuguesa e adaptado para a população brasileira. Propõe-se a avaliar a melhora da qualidade de vida em pacientes com DVC⁽⁹⁷⁾. O VCSS é um escore de avaliação da gravidade clínica da doença, que pode ser usado para fins de acompanhamento das mudanças apresentadas pelo paciente, quanto em função de algum tratamento⁽³⁰⁾. A EVAD é um instrumento útil na medida em que quantifica a dor sob a visão exclusiva do paciente que a está sentindo⁽⁹⁸⁾, sendo considerado confiável e validado em maiores de 18 anos⁽¹¹⁴⁾.

Todos os parâmetros de avaliação para a QV apresentaram uma diferença estatisticamente significativa pela análise das medidas de tendência central e de dispersão somente na V6 (90 dias), de acordo com os grupos EEED+Placebo e EEED+Pycnogenol®. Em relação à análise das diferenças das medianas nos três períodos de comparação (entrada vs V5, entrada vs V6 e diferenças das medidas repetidas nos três períodos), também foi observada uma redução com significância estatística para ambos os grupos de tratamento, e um comportamento mais acentuado de melhora na avaliação com 30 dias pós-tratamento, pois no período, a paciente sofreu impacto positivo do sucesso do procedimento, associado ao uso da MECG.

Ao longo dos tempos de avaliação, o comportamento se mostra semelhante com queda linear do parâmetro VCSS, enquanto para os demais parâmetros, após 30 dias, inicia-se uma dissociação entre as curvas, com piora discreta no grupo que usou placebo em comparação ao grupo que fez uso da medicação, o que nos leva a acreditar que caso fosse feita uma análise futura, essa diferença entre os dois grupos tenderia a se tornar estatisticamente significativa, no momento em que o uso da medicação se fizesse a única diferença na intervenção.

Diante dos resultados do estudo é possível afirmar que o procedimento de EEED é eficaz no controle da DVC e que impacta, positivamente, nos parâmetros de QV, corroborando o observado por Polimanti et al. (2019), que mostrou a influência benéfica da escleroterapia com espuma de polidocanol na qualidade de vida na IVC nos MMII, usando, como parâmetros de análises, os resultados do ABC-V e do VCSS⁽¹¹⁵⁾.

A partir do cálculo da magnitude do efeito do uso da medicação, observou-se que, após 90 dias foi encontrado um efeito de redução maior, no grupo EEED+Pycnogenol®, para os parâmetros ABC-V (-0,41; IC95% -0,64 – -0,12), VCSS (-0,32; IC95% -0,58 – -0,01) e EVAD

(-0,35; IC95% -0,60 – -0,05), com faixa de eficácia (delta de Cliff) estratificada em pequena, para o VCSS e média para ABC-V e EVAD, corroborando a melhora na QV das pacientes, após o tratamento proposto, com efeito maior para o grupo que fez uso do Pycnogenol[®].

CONCLUSÕES

O tratamento com escleroterapia com espuma associada à compressão elástica em pacientes com doença venosa crônica e obesidade associadas, proporcionou melhora da hipertensão venosa e, conseqüentemente, melhora dos parâmetros clínicos, macro e microcirculatórios, bem como da qualidade de vida. O uso do Pycnogenol® causou um incremento positivo ao tratamento proposto, refletindo melhora nos parâmetros da microcirculação e nos parâmetros de qualidade de vida.

Diante disso, foi confirmada a importância do tratamento da DVC, que pode ser feito pelo método da EEED e que, apesar de não ser considerado o padrão ouro, mostra-se de grande ajuda para o perfil do público estudado, pois, em geral, as pacientes com obesidade, que não têm acesso ao serviço privado, encontram dificuldade de acesso a outros tipos de tratamentos, ofertados pela rede pública de saúde. Além disso, o uso da medicação flebotônica Pycnogenol® apresentou benefícios nos resultados, o que nos permite considerar conveniente promover a sua associação no tratamento proposto para as pacientes com DVC e obesidade.

Certamente, a DVC associada à obesidade representa um cenário preocupante para as pessoas acometidas e para os sistemas de saúde, principalmente, para o setor público. Contudo, necessitam-se de mais estudos, com amostras e períodos de acompanhamento maiores, para que se possam estabelecer afirmações com grau de evidência maiores e condutas mais definidas.

REFERÊNCIAS

1. Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, Eklof B, Eriksson I, Goldman MP, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;12(4):487-91.
2. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoprotective Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1669. DOI: 10.3390/ijms19061669
3. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005;15(3):175-84.
4. Silva Pupo M, del Risco Turiño A, González Moya A. Caracterización de la insuficiencia venosa crónica profunda por reflujo valvular. *Arch. Méd. Camagüey.* 2014;18(1):30-41.
5. García-Honduvilla N, Asúnsolo Á, Ortega MA, Sainz F, Leal J, Lopez-Hervas P, et al. Increase and Redistribution of Sex Hormone Receptors in Premenopausal Women Are Associated with Varicose Vein Remodelling. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:3974026. DOI: 10.1155/2018/3974026
6. Varaki ES, Gargiulo GD, Penkala S, Breen PP. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed Eng Online.* 2018;17(1):61. DOI: 10.1186/s12938-018-0494-4
7. Barajas Colón JÁ, Granados-Romero JJ, Barrera-Mera B, Banegas-Ruiz R, Vargas-Morales JJ, Barrera-Calva E, et al. Chronic venous insufficiency: a review. *J Res Med Sci.* 2021;9(6):1808. DOI:10.18203/2320-6012.ijrms20211928
8. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2014;130(4):333-46.
9. Pappas PJ, Lal BK, Cerveira JJ, Padberg FT Jr., Duran WN. Causes of severe chronic venous insufficiency. *Semin Vasc Surg.* 2005;18(1):30-5.
10. Rabe E, Regnier C, Goron F, Salmat G, Pannier F. The prevalence, disease characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web-based survey. *J Comp Eff Res.* 2020;9(17):1205-18.
11. Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg Clin North Am.* 2018;98(2):337-47.
12. Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroberto P, Bracale UM, et al. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1928. DOI:10.3390/ijms24031928.

13. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380-93. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.06.131
14. Szmítko PE, Wang C-H, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II. *Circulation.* 2003;108(17):2041-8.
15. Nicolaides AN, Labropoulos N. Burden and suffering in chronic venous disease. *Adv Ther.* 2019;36(1):1-4.
16. Manolache N, Stoleriu G, Brănișteanu DE, Robu S, Diaconu C, Costache DO. New pathophysiological aspects in chronic venous disease. *Rom J.* 2022;125(4):721. DOI: 10.55453/rjmm.2022.125.4.25
17. Gastaldi G, Pannier F, Roztočil K, Lugli M, Mansilha A, Haller H, et al. Chronic venous disease and diabetic microangiopathy: pathophysiology and commonalities. *Int Angiol.* 2021;40(6):457-69.
18. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355:488-98. DOI: 10.1056/NEJMra055289
19. Mutlak O, Aslam M, Standfield NJ. Chronic venous insufficiency: a new concept to understand pathophysiology at the microvascular level - a pilot study. *Perfusion.* 2019 ;34(1):84-9.
20. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):18-26.
21. Pannier F, Rabe E. The relevance of the natural history of varicose veins and refunded care. *Phlebology.* 2012;27(1):23-6.
22. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic Venous Insufficiency. *Circulation.* 2005;111(18):2398-409.
23. Orhurhu V, Chu R, Xie K, Kamanyi GN, Salisu B, Salisu-Orhurhu M, et al. Management of Lower Extremity Pain from Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Review. *Cardiol Ther.* 2021;10(1):111-40.
24. 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 (7180):353-6.
25. Seidel AC, Coelho RL, Coelho ML, Belczak CEQ. Is vein damage the only cause of clinical signs of lower limb chronic venous insufficiency? *J Vasc Bras.* 2014;13(3):162-7.

26. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg*. 1995;21(4):635-45.
27. Myers KA. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement. *Aust N Z J Surg*. 1995;65(11):769-72.
28. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(3):342-52.
29. Rutherford RB, Padberg FT Jr., Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg*. 2000;31(6):1307-12.
30. Passman MA, McLafferty RB, Lentz MF, Nagre SB, Iafrati MD, Bohannon WT, et al. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program. *J Vasc Surg*. 2011;54(6 Suppl):2S-9S.
31. Vasquez MA, Munschauer CE. Revised venous clinical severity score: a facile measurement of outcomes in venous disease. *Phlebology*. 2012;27(1):119-29.
32. Meissner MH, Natiello C, Nicholls SC. Performance characteristics of the venous clinical severity score. *J Vasc Surg*. 2002;36(5):889-95.
33. Kakkos SK, Rivera MA, Matsagas MI, Lazarides MK, Robless P, Belcaro G, et al. Validation of the new venous severity scoring system in varicose vein surgery. *J Vasc Surg*. 2003;38(2):224-8.
34. Engelhorn C, Picheth F, Castro Jr N, Dabul Jr N, Gomes C. Estudo do sistema venoso superficial com o Duplex Scan a cores. *Cir Vasc Angiol*. 1996;12:12-4.
35. 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. *Phlebology*. 2006;21(4):158-67.
36. Saliba Jr OA, Giannini M, Rollo HA. Métodos de diagnóstico não-invasivos para avaliação da insuficiência venosa dos membros inferiores. *J Vasc Bras*. 2007;6(3):266-75.
37. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2011;53(5):2-48.
38. Nardino EP, Santos JEM, Ribeiro BJ, Brandão GMS, Bordinhon TS, Couto VAP. Consenso sobre duplex scan (ultrassom doppler colorido) para avaliação da doença venosa crônica dos membros inferiores. SBACV-SP/CBR. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.

39. Zygmunt J, Sloves J, Almeida JJ. Duplex Ultrasound technical considerations for lower extremity venous disease. *Endovasc Today*. 2020;19(3):50-9.
40. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):269-83.
41. Boada JN, Nazco GJ. Therapeutic effect of venotonics in chronic venous insufficiency: a meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 1999;18:413-32. DOI:10.2165/00044011-199918060-00001
42. Luccas GC, Menezes FH, Barel EV, Freire LMD. Varizes de Membros Inferiores - Tratamento. In: Brito CJ. *Cirurgia Vascul: Cirurgia Endovascular - Angiologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações; 2020. p.1590-606.
43. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002;40(4):158-68.
44. Arcangeli P. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia*. 2000 ;71(3):236-44.
45. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, et al. Rapid relief of signs/symptoms in chronic venous microangiopathy with pycnogenol: a prospective, controlled study. *Angiology*. 2006;57(5):569-76.
46. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, et al. Comparison of Pycnogenol and Daflon in treating chronic venous insufficiency: a prospective, controlled study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(2):205-12.
47. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, et al. Improvement of signs and symptoms of chronic venous insufficiency and microangiopathy with Pycnogenol: a prospective, controlled study. *Phytomedicine*. 2010;17(11):835-9.
48. Cesarone MR, Belcaro G, Agus GB, Ippolito E, Dugall M, Hosoi M, et al. Chronic venous insufficiency and venous microangiopathy: management with compression and Pycnogenol®. *Minerva Cardioangiol*. 2019;67(4):280-7.
49. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(2):184-267.
50. Lim CS, Davies AH. Graduated compression stockings. *CMAJ*. 2014;186(10):E391-8.
51. Palfreyman SJ, Michaels JA. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Phlebology*. 2009;24:13-33. DOI: 10.1258/phleb.2009.09s003

52. Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, et al. Risks and contraindications of medical compression treatment - A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology*. 2020;35(7):447-60.
53. Mann MW. Sclerotherapy: it is back and better. *Clin Plast Surg*. 2011;38(3):475-87.
54. Lurie F, Lal BK, Antignani PL, Blebea J, Bush R, Caprini J, et al. Compression therapy after invasive treatment of superficial veins of the lower extremities: Clinical practice guidelines of the American Venous Forum, Society for Vascular Surgery, American College of Phlebology, Society for Vascular Medicine, and International Union of Phlebology. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019;7(1):17-28.
55. Bastos FR, Oliveira CCAd, Paiva ACdO. A história da escleroterapia. *Rev Med Minas Gerais*. 2016;26:e1807. DOI:10.5935/2238-3182.20160107
56. Figueiredo M, Figueiredo MF. Pesquisa sobre escleroterapia líquida em varizes dos membros inferiores. *J Vasc Bras*. 2013;12(1):10-5.
57. Bossart S, Daneluzzi C, Cazzaniga S, Ramelet AA, Uthoff H, Seyed Jafari SM, et al. Skin hyperpigmentation after sclerotherapy with polidocanol: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):274-83.
58. Van Deurzen B, Ceulen RP, Tellings SS, Van Der Geld C, Nijsten T. Polidocanol concentration and time affect the properties of foam used for sclerotherapy. *Dermatol Surg*. 2011;37(10):1448-55.
59. Alos J, Carreno P, López J, Estadella B, Serra-Prat M, Marinel-Lo J. Efficacy and safety of sclerotherapy using polidocanol foam: a controlled clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(1):101-7.
60. Hamel-Desnos C, Desnos P, Wollmann JC, Ouvry P, Mako S, Allaert FA. Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results. *Dermatol Surg*. 2003;29(12):1170-5.
61. Pannier Fa, Rabe E, for the Guideline Group. Results from RCTs in Sclerotherapy: European Guidelines for Sclerotherapy in Chronic Venous Disorders. *Phlebology*. 2014;29:39-44. DOI:10.1177/0268355514528133
62. Myers K, Jolley D, Clough A, Kirwan J. Outcome of ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins: medium-term results assessed by ultrasound surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(1):116-21.
63. Rasmussen L, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*. 2011;98(8):1079-87.

64. Cavezzi A, Parsi K. Complications of foam sclerotherapy. *Phlebology*. 2012;27(1):46-51.
65. Villela NR, Kramer-Aguiar LG, Bottino DA, Wiernsperger N, Bouskela E. Metabolic disturbances linked to obesity: the role of impaired tissue perfusion. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):238-45.
66. Lascasas-Porto CL, Milhomens ALM, Virgini-Magalhães CE, Fernandes FF, Sicuro FL, Bouskela E. Use of microcirculatory parameters to evaluate clinical treatments of chronic venous disorder (CVD). *Microvasc Res*. 2008;76(1):66-72.
67. Virgini-Magalhaes CE, Lascasas-Porto CL, Fernandes FF, Dorigo DM, Bottino DA, Bouskela E. Quantification of microangiopathy in chronic venous disease. *Phlebolympology*. 2007;14(3):129-34.
68. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370-2.
69. Braverman IM, editor *The cutaneous microcirculation*. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):3-9.
70. Bottino DA, Bouskela E. Non-invasive techniques to access in vivo the skin microcirculation in patients. *Front Med*. 2023;9:1099107. DOI: 10.3389/fmed.2022.1099107
71. Coppel J, Bountziouka V, Martin D, Gilbert-Kawai E. A comparison of the quality of image acquisition between two different sidestream dark field video-microscopes. *J Clin Monit Comput*. 2021;35:577-583 DOI: 10.1007/s10877-020-00514-x
72. van Elteren HA, Ince C, Tibboel D, Reiss IK, de Jonge RC. Cutaneous microcirculation in preterm neonates: comparison between sidestream dark field (SDF) and incident dark field (IDF) imaging. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(5):543-548.
73. Goedhart P, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 2007;15(23):15101-14.
74. Machado LCMP. Estudo da microcirculação na hanseníase usando videomicroscopia (Microscan[®] e laser-Doppler associado à iontoforese: um modelo de disautonomia vascular por denervação. 113f. Dissertação [Mestrado em Biociências] - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; 2013.
75. Goon P, Banfield C, Bello O, Levell N. Skin cancers in skin types IV–VI: does the Fitzpatrick scale give a false sense of security? *Skin Health Dis*. 2021;1(3):e40. DOI: 10.1002/ski2.40
76. Virgini-Magalhães CE, Porto CL, Fernandes FF, Dorigo DM, Bottino DA, Bouskela E. Use of microcirculatory parameters to evaluate chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2006;43(5):1037-44.

77. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease - The epidemic of phlebesity. *Phlebology*. 2017;32(4):227-33.
78. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*. 2012;42(6):563-70.
79. Report of a WHO consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
80. Ageno W, Piantanida E, Dentali F, Steidl L, Mera V, Squizzato A, et al. Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2003;89(2):305-9.
81. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther*. 2003;83(3):276-88.
82. Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos RC, Vieira P, et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev de Nutr*. 2000;13(1):17-28.
83. Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, Kellum Jr JM, Schweitzer MA, DeMaria EJ. Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease. *Ann Surg*. 2001;234(1):41-6.
84. Meulendijks AM, Franssen WMA, Schoonhoven L, Neumann HAM. A scoping review on Chronic Venous Disease and the development of a Venous Leg Ulcer: The role of obesity and mobility. *J Tissue Viability*. 2020;29(3):190-6.
85. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *J Vasc Surg*. 1995;22(5):622-8.
86. El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. Obesity paradox in patients with deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(6):986-92.
87. Mahapatra S, Ramakrishna P, Gupta B, Anusha A, Para MA. Correlation of obesity & comorbid conditions with chronic venous insufficiency: Results of a single-centre study. *Indian J Med Res*. 2018;147(5):471-6.
88. Vlajinac HD, Marinkovic JM, Maksimovic MZ, Matic PA, Radak DJ. Body mass index and primary chronic venous disease—a cross-sectional study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(3):293-8.
89. Andrade ART, Pitta GBB, Castro AA, Miranda Júnior F. Avaliação do refluxo venoso superficial ao mapeamento dúplex em portadores de varizes primárias de membros inferiores: correlação com a gravidade clínica da classificação CEAP. *J Vasc Bras*. 2009;8(1):14-20.
90. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, Jacomella V, Thalhammer C, Diehm N, et al. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2010; 52(3):664-8.

91. van Rij AM, De Alwis CS, Jiang P, Christie RA, Hill GB, Dutton SJ, et al. Obesity and impaired venous function. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(6):739-44.
92. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2002;36(4):271-6.
93. Seidel AC, Belczak CE, Campos MB, Campos RB, Harada DS. The impact of obesity on venous insufficiency. *Phlebology.* 2015;30(7):475-80.
94. Wiewiora M, Piecuch J, Glück M, Slowinska-Lozynska L, Sosada K. Impact of Weight Loss Due to Sleeve Gastrectomy on Shear Stress of the Femoral Vein in Morbid Obesity. *Obes Surg.* 2014;24(5):806-12.
95. Deol ZK, Lakhanpal S, Franzon G, Pappas PJ. Effect of obesity on chronic venous insufficiency treatment outcomes. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):617-28. e1.
96. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1248-52.
97. Almeida RC, Zachêu PRZ, Diniz MT, Dias MCCPO, Guiguer IC, Almeida RC, et al. Portuguese translation and Brazilian cultural adaptation of the Assessment of Burden in Chronic Venous Disease questionnaire (ABC-V). *J Hum Growth Dev.* 2018;28(1):89-94.
98. Sousa F, Da Silva JA. A métrica da dor (dormetria): Problemas teóricos e metodológicos. *Rev Dor.* 2005;6(1):469-513.
99. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med.* 2001;8(12):1153-7.
100. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, Martini R, D'Eri A, Andreozzi F, et al. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. *Int Angiol.* 2005;24(3):272-7.
101. Lurie F, Kistner RL. Trends in patient reported outcomes of conservative and surgical treatment of primary chronic venous disease contradict current practices. *Ann Surg.* 2011;254(2):363-7.
102. Diógenes LG, Bastos TR, Macedo LF, Brito CVB, Reale Neto HB. Os impactos da escleroterapia com espuma densa no tratamento da insuficiência venosa crônica: Uma revisão sistemática. *Rev CPAQV.* 2022;14(3):1-10.
103. Almeida ILGI, Figueiredo PHS, Silva WT, Mendonça VA, Lacerda ACR, Lima VP et al. Reliability and validity of specific quality of life assessment questionnaires related to chronic venous insufficiency: a systematic review. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210229. DOI: 10.1590/1677-5449.202102292

104. Coleridge Smith P. Foam and liquid sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology*. 2009;24(1):62-72.
105. Cardoso TSG, Mello CB, Freitas PM. Uso de medidas quantitativas de eficácia em reabilitação neuropsicológica. *Psicol Pesq*. 2013;7(1):121-31.
106. Chen D, Chen X, Li H, Xie J, Mu Y. DeepCPDP: Deep Learning Based Cross-Project Defect Prediction. *IEEE Access*. 2019;7:184832-48. DOI:10.1109/ACCESS.2019.2961129
107. Seidel AC, Mangolim AS, Rossetti LP, Gomes JR, Miranda Jr F. Prevalência de insuficiência venosa superficial dos membros inferiores em pacientes obesos e não obesos. *J Vasc Bras*. 2011;10(2):124-30.
108. Musil D, Kaletova M, Herman J. Age, body mass index and severity of primary chronic venous disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011;155(4):367-71.
109. Davies AH. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence. *Adv Ther*. 2019;36(1):5-12.
110. Senra Barros B, Kakkos SK, De Maeseneer M, Nicolaidis AN. Chronic venous disease: from symptoms to microcirculation. *Int Angiol*. 2019;38(3):211-8.
111. GUEX JJ. Complications of sclerotherapy: an update. *Dermatol Surg*. 2010;36(2):1056-63.
112. Kharl Kharl RA, Khan NI, Pervaiz HK, Ali K, e Haider F, Sattar S, et al. Foam sclerotherapy: an emerging, minimally invasive and safe modality of treatment for varicose veins. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(1):641-5.
113. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
114. Begum MR, Hossain MA. Validity and reliability of visual analogue scale (VAS) for pain measurement. *J Med Case Rep Rev*. 2019;2(11):394-402.
115. Polimanti AC, Pereira LA, Carmine TM, Fürst RVDC, Bezerra AS, Corrêa JA. Influência da escleroterapia ecoguiada com espuma de polidocanol na qualidade de vida na insuficiência venosa crônica de membros inferiores: resultados iniciais. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2019;18:e20190049. DOI: 10.1590/1677-5449.190049

APÊNDICE A – Protocolo de Atendimento do Projeto

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DO PROJETO:

“ALTERAÇÕES MACRO E MICROCIRCULATÓRIAS PÓS-TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA DE SAFENAS, COM ESPUMA DE POLIDOCANOL A 3%, EM PACIENTES OBESOS, COM OU SEM O USO DE FLEBON®.”

NUMERAÇÃO DA PACIENTE	
-----------------------	--

Nome:	
Data de Nascimento:	
Idade:	
Sexo:	
Endereço:	
Bairro:	
Telefone:	
Celular:	
Profissão:	
Estado civil:	
CPF::	
Prontuário HUPE:	
Origem / Indicação:	

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

	SIM	NÃO
Paciente feminino, maior de 18 anos		
IMC \geq 30Kg/m ² , capazes de se manterem em ortostatismo sem ajuda		
CEAP C2 até C5, quando a transparência da pele ao equipamento, permitir avaliação		
Insuficiência de safena – refluxo com duração maior que 0,5s e que tenham diâmetro maior que 6 mm		

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

	SIM	NÃO
Gestantes ou lactantes		
Menores de 18 anos		
CEAP < 2 ou > 5		
Fototipo V ou VI pela classificação de Fitzpatrick		
IMC < 30		
História de TEV prévia ou atual		
Presença de forame oval patente declarada na entrevista		
Qualquer tipo de neoplasia declarada na entrevista		
Pacientes portadores de trombofilia declarada na entrevista		
Pacientes acamados ou restrição de deambulação		
Alergia conhecida ao polidocanol ou ao Flebon®		

Portadores de doença arterial periférica, observado pela ausência de pulsos distais em membros inferiores ou por ITB < 0,8		
--	--	--

VISITA 1 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

PESO: _____ **ALTURA:** _____ **IMC:** _____

QUEIXAS: ASSINTOMÁTICA QUEIXA ESTÉTICA
 DOR AO ORTOSTATISMO, OU EM PESO EDEMA
 QUEIMAÇÃO CAIMBRAS
 EPISÓDIO DE VARICORRAGIA ÚLCERA ATIVA

TEMPO DE EVOLUÇÃO: ___ ANOS ___ MESES

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA:

CIRURGIAS NÃO SIM
DPOC NÃO SIM
ASMA NÃO SIM
DIABETES NÃO SIM
ERISPELA NÃO SIM
NEOPLASIA NÃO SIM
ENXAQUECA NÃO SIM
ALERGIAS NÃO SIM
CARDIOPATIA NÃO SIM
OUTROS NÃO SIM

TRATAMENTO PRÉVIO DAS VARIZES: NÃO SIM
CONSULTA COM ESPECIALISTA (ANGIOLOGISTA/CIR. VASCULAR) NÃO SIM
USO DE MEDICAÇÃO FLEBOTÔNICA NÃO SIM
Qual? _____
USO DE MEIAS DE COMPRESSÃO ELÁSTICA NÃO SIM
ESCLEROTERAPIA LÍQUIDA NO MEMBRO A SER TRATADO NÃO SIM
ESCLEROTERAPIA COM ESPUMA NO MEMBRO A SER TRATADO NÃO SIM
CIRURGIA PRÉVIA DE VARIZES NÃO SIM

MEDICAÇÕES EM USO:

FAZ USO DE HORMÔNIOS? NÃO SIM

FAZ USO DE ANTICOAGULANTES? NÃO SIM
 FAZ USO DE ANTIPLAQUETARIOS? NÃO SIM

VISITA 1 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

HISTÓRIA FAMILIAR:

VARIZES PAI MÃE IRMÃOS
 TROMBOSE Tipo: _____ PAI MÃE IRMÃOS

HISTÓRIA SOCIAL:

TABAGISMO ATUAL NÃO SIM TEMPO? _____ CARGA? _____
 TABAGISMO PRÉVIO NÃO SIM TEMPO? _____ CARGA? _____
 ETILISMO NÃO SIM
 ESCOLARIDADE ANALF. FUNDAM. MÉDIO SUPERIOR

HISTÓRIA GINECO/OBSTÉTRICA:

GESTA: ___ PARA: ___ ABORTO: ___ CESÁREO ___ VAGINAL ___
 COMPLICAÇÕES NA GESTAÇÃO NÃO SIM: _____
 COMPLICAÇÕES NO PARTO NÃO SIM: _____
 FAZ USO DE METODO ANTICONCEPCIONAL? NÃO SIM: _____

EXAME FÍSICO:

Diâmetro coxa (Med-Prox.)	
Diâmetro panturrilha (> Diam.)	
Diâmetro tornozelo (acima maléolo)	
Altura até médio de coxa	
Tamanho da meia	

FITZPATRICK	COR	QUEIMADURA SOLAR	BRONZEAMENTO
<input type="checkbox"/> TIPO I	Pele branca	sempre queima	nunca bronzeia
<input type="checkbox"/> TIPO II	Pele branca	sempre queima	bronzeia muito pouco
<input type="checkbox"/> TIPO III	Pele morena clara	queima (moderada//)	bronzeia (moderada//)
<input type="checkbox"/> TIPO IV	Pele morena moderada	Queima (pouco)	sempre bronzeia
<input type="checkbox"/> TIPO V	Pele morena escura	queima (raramente)	sempre bronzeia
<input type="checkbox"/> TIPO VI	Pele negra	nunca queima	totalmente pigmentada

VISITA 1 - ___ / ___ / ___ PERÍODO: _____ Nº PACIENTE: _____

CLASSIFICAÇÃO CEAP:

M I D =
M I E =

Clínica

C 0	Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa
C 1	Telangiectasias e veias reticulares
C 2	Varizes > 3,0 mm de diâmetro
C 2 r	Varizes recorrentes
C 3	Presença de edema
C 4 a	Hiperpigmentação e/ou eczema
C 4 b	Lipodermatoesclerose e/ou atrofia branca
C 4 c	Corona Flebectásica
C 5	Úlcera cicatrizada
C 6	Úlcera venosa ativa
C 6 r	Úlcera venosa ativa recorrente
Classe s	Sintomático
Classe a	Assintomático

Etiológica	<input type="checkbox"/> E c (Congênita) <input type="checkbox"/> E p (Primária) <input type="checkbox"/> E s i (Secundária intravenosa) <input type="checkbox"/> E s e (Secundária extravenosa) <input type="checkbox"/> E n (Sem causa definida)
Anatômica	<input type="checkbox"/> As (Veias superficiais) <input type="checkbox"/> Ad (Veias profundas) <input type="checkbox"/> Ap (Perfurantes) <input type="checkbox"/> An (Localização não definida)
Fisiopatológica	<input type="checkbox"/> Pr (Refluxo) <input type="checkbox"/> Po (Obstrução) <input type="checkbox"/> Pr,o (Refluxo e obstrução) <input type="checkbox"/> Pn (Sem fisiopatologia identificada)

VISITA 1 - ___ / ___ / ___ PERÍODO: _____ Nº PACIENTE: _____

ABC-V (c):

- 0 – não, este não é o meu caso
 1 – Sim, Este é o meu caso, mas viver com isso não é difícil
 2 – Sim, este é o meu caso e viver com isso é difícil

1	A minha dor muda de uma estação do ano para outra.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
2	A minha dor tende a piorar ao longo do dia.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
3	A minha dor é causada pelo longo tempo que passo sentado ou em pé.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4	A minha dor limita as minhas atividades.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5	A minha doença venosa me deixa sem energia para fazer certas tarefas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
6	A minha doença venosa me faz ter medo de ir trabalhar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
7	A minha agitação nas pernas não me deixa pegar no sono.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
8	Acordo durante a noite porque tenho câibras.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
9	A minha doença venosa me causa dificuldade para andar por muito tempo.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
10	A minha doença venosa me causa dificuldade para subir degraus.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
11	A minha doença venosa me causa dificuldade para fazer o trabalho de casa.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
12	A minha doença venosa me faz ter dificuldade para ir fazer compras.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
13	A minha doença venosa me causa dificuldade para carregar peso.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
14	Tenho que limitar as minhas atividades de lazer por causa dos meus problemas nas pernas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
15	Tenho menos contato com outras pessoas por causa dos meus problemas nas pernas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
16	A minha doença venosa faz a minha família sofrer.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
17	A minha doença venosa afeta a minha relação com o meu parceiro.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
18	A minha doença venosa afeta a minha vida sexual.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
19	A minha doença venosa me deixou menos eficiente no trabalho.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
20	A minha doença venosa afeta a minha atividade profissional.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
21	A minha doença venosa causou uma diminuição da minha renda.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
22	Tenho gasto mais dinheiro por causa da minha doença venosa.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
23	Quando penso na minha doença venosa, sinto-me vulnerável.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

24	Quando penso na minha doença venosa, fico triste.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
25	Quando falo da minha doença venosa, sinto que ninguém acredita em mim.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
26	Quando falo da minha doença venosa, sinto que ninguém entende a minha situação.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
27	Quando penso na minha doença venosa, tenho a sensação de injustiça.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
28	Os sintomas dessa doença venosa me assustam.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
29	Os sintomas dessa doença venosa me preocupam.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
30	Quando penso na minha doença venosa, sinto-me incapacitado.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
31	Quando penso na minha doença venosa, tenho a sensação de ser controlado pelo meu corpo.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
32	Quando penso na minha doença venosa, tenho dificuldade para me concentrar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
33	Quando penso na minha doença venosa, digo para mim mesmo (a) que demorou muito tempo para definir / diagnosticar o meu problema.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
34	Quando penso na minha doença venosa, acho que o tratamento não está funcionando realmente.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
35	Quando penso na minha doença venosa, acho que os médicos não estão me levando realmente a sério.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
36	Quando penso na minha doença venosa, digo para mim mesmo que os médicos não conseguem me ajudar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

37. O sofrimento psicológico causado pela minha doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável
38. O sofrimento físico causado pela minha doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável
39. Viver com doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável

Total de pontos	
------------------------	--

VISITA 1 - ___ / ___ / ___ PERÍODO: _____ Nº PACIENTE: _____

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVAD)

 Azul	 Verde	 Amarelo	 Laranja
0	1 2 3	4 5 6	7 8 9 10
Sem Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa

VCSS (Venous Clinical Severity Score)

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

Total de pontos	
------------------------	--

VISITA 1 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____
MAPEAMENTO ECOCOLOR DOPPLER



MEMBRO AVALIADO: ESQUERDO DIREITO

SVP: NORMAL

- AUSENTE LOCAL: _____
- REFLUXO LOCAL: _____
- OBSTRUÇÃO LOCAL: _____
- OBSERVAÇÕES: LOCAL: _____

SVS:	CALIBRE	COMPRESSÍVEL	ESPESSA// PARIETAL	REFLUXO	OCCLUSÃO TOTAL	OCCLUSÃO PARCIAL	RECANAL. PARCIAL	RECANAL. TOTAL
JSF								
VSM Coxa prox.								
VSM Coxa med.								
VSM Coxa distal								
VSM perna prox.								
VSM perna med.								
VSM perna distal								
VSP Prox.								
VSP Med.								
Tributárias:								
Perfurantes:								

VISITA 2 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

MEMBRO ESCOLHIDO:

DIREITO

ESQUERDO

AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO:

DISTÂNCIA 1: _____ (altura da base plantar até a base da faixa de marcação das amostras)

DISTÂNCIA 2: _____ (distância entre a face posterior do pé da paciente e o meio da faixa de marcação das amostras)

Equipamento: _____

Data: ___ / ___ / _____

Hora: _____

<u>Média dos 10 campos</u>	<u>Direito</u>	<u>Esquerdo</u>
Densidade capilar funcional (micrômetros)		
Números de capilares patológicos (unidade)		
Morfologia capilar (%)		
Diâmetro da papila dérmica (micrômetros)		
Diâmetro do novelo capilar (micrômetros)		
Diâmetro capilar (micrômetros)		

VISITA 3 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

PESO: _____ **ALTURA:** _____ **IMC:** _____

MEMBRO ESCOLHIDO: DIREITO ESQUERDO

TRAMENTO REALIZADO: Escleroterapia com espuma de polidocanol 3% (1:4)

Número de punções: 1 2 3

Local das punções: coxa perna
 VSM VSP TRIBUTÁRIA

Volume total: <_5ml 5 a 9ml 10ml

QUEIXAS: Nenhuma

Dor Prurido Hipotensão postural
 Tosse seca Dispneia Cefaléia

Outras alterações respiratórias: _____

Outras alterações visuais: _____

Outras: _____

EFEITOS ADVERSOS: Nenhum Prurido Flebite superficial

Úlcera Hiperpigmentação Matting Eritema TEP

TIA IAM outras: _____

OBSERVAÇÕES: _____

ENTREGA DE ORIENTAÇÕES PÓS PROCEDIMENTO: SIM NÃO

FORNECIMENTO DA MEDICAÇÃO: NÃO SIM : _____

ENTREGA DA MEIA: NÃO SIM: Tamanho: _____

VISITA 4 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

MEMBRO ESCOLHIDO: DIREITO ESQUERDO

QUEIXAS: Nenhuma
 Dor Prurido Hipotensão postural
 Tosse seca Dispneia Cefaléia

Outras alterações respiratórias: _____

Outras alterações visuais: _____

Outras: _____

EFEITOS ADVERSOS: Nenhum Prurido Flebite superficial

Úlcera Hiperpigmentação Matting Eritema TEP

TIA IAM outras: _____

OBSERVAÇÕES: _____

COMPRESSÃO ELÁSTICA: não usou usou <7 dias usou todos os dias

RASTREIO DE TROMBOSE:

TVP: NÃO

SIM Sintomática? NÃO SIM

Local: V. ILÍACA NÃO SIM

V. FEMORAL COMUM NÃO SIM

V. FEMORAL (SUPERFICIAL) NÃO SIM

V. POPLÍTEA NÃO SIM

V. GASTROCNEMIA NÃO SIM

V. SOLEAR NÃO SIM

V. TIBIAL POSTERIOR NÃO SIM

V. FIBULAR NÃO SIM

Medida(s) do diâmetro da massa trombótica: _____

Tratamento: _____

Aspectos ecográficos: Avaliação do EFIT (EndovenousFoam-InducedTrombosis)

EFIT (se TVP femoral ou poplítea)

I (trombo < 25% do lúmen) II (25-50%) III (50-99%) IV (completa)

EFITa (se TVP tibiais e fibulares)

I (trombo < 25% do lúmen) II (25-50%) III (50-99%) IV (completa)

EFITb (se TVP veias musculares da panturrilha)

I (trombo < 25% do lúmen) II (25-50%) III (50-99%) IV (completa)

VISITA 5 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

MEMBRO ESCOLHIDO: DIREITO ESQUERDO

PESO: _____ **ALTURA:** _____ **IMC:** _____

AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO:

DISTÂNCIA 1: _____ (altura da base plantar até a base da faixa de marcação das amostras)

DISTÂNCIA 2: _____ (distância entre a face posterior do pé da paciente e o meio da faixa de marcação das amostras)

Equipamento: _____

Data: ___/___/_____

Hora: _____

<u>Média dos 10 campos</u>	<u>Direito</u>	<u>Esquerdo</u>
Densidade capilar funcional (micrômetros)		
Números de capilares patológicos (unidade)		
Morfologia capilar (%)		
Diâmetro da papila dérmica (micrômetros)		
Diâmetro do novelo capilar (micrômetros)		
Diâmetro capilar (micrômetros)		

RECOLHIMENTO DO FRASCO DE MEDICAÇÃO: NÃO SIM : _____

FORNECIMENTO DE FRASCO DE MEDICAÇÃO: NÃO SIM : _____

QUEIXAS: Nenhuma

Dor Prurido Hipotensão postural
 Tosse seca Dispneia Cefaleia

Outras alterações respiratórias: _____

Outras alterações visuais: _____

Outras: _____

EFEITOS ADVERSOS: Nenhum Prurido Flebite superficial

Úlcera Hiperpigmentação Matting Eritema TEP

TIA IAM outras: _____

OBSERVAÇÕES: _____

RECLASSIFICAÇÃO DE CEAP: c2 c3 c4 c5 c6

COMPRESSÃO ELÁSTICA: não usou uso regular uso irregular

NECESSIDADE DE DRENAGEM? NÃO SIM: Local: _____

VISITA 5 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

MEMBRO ESCOLHIDO: DIREITO ESQUERDO

MAPEAMENTO ECOCOLOR DOPPLER



SVP: NORMAL

AUSENTE LOCAL: _____

REFLUXO LOCAL: _____

OBSTRUÇÃO LOCAL: _____

OBSERVAÇÕES: LOCAL: _____

SVS:	REDUÇÃO CALIBRE	COMPRESSÍVEL	ESPESSA// PARIETAL	REFLUXO	OCCLUSÃO TOTAL	OCCLUSÃO PARCIAL	RECANAL. PARCIAL	RECANAL. TOTAL
JSF								
VSM Coxa prox.								
VSM Coxa med.								
VSM Coxa distal								
VSM perna prox.								
VSM perna med.								
VSM perna distal								
VSP Prox.								
VSP Med.								
Tributárias:								
Perfurantes:								

VISITA 5 - ___ / ___ / ___ PERÍODO: _____ Nº PACIENTE: _____

ABC-V (Assessment of Burden in Chronic-Venous Disease):

- 0 – não, este não é o meu caso
 1 – Sim, Este é o meu caso, mas viver com isso não é difícil
 2 – Sim, este é o meu caso e viver com isso é difícil

1	A minha dor muda de uma estação do ano para outra.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
2	A minha dor tende a piorar ao longo do dia.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
3	A minha dor é causada pelo longo tempo que passo sentado ou em pé.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4	A minha dor limita as minhas atividades.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5	A minha doença venosa me deixa sem energia para fazer certas tarefas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
6	A minha doença venosa me faz ter medo de ir trabalhar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
7	A minha agitação nas pernas não me deixa pegar no sono.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
8	Acordo durante a noite porque tenho câibras.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
9	A minha doença venosa me causa dificuldade para andar por muito tempo.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
10	A minha doença venosa me causa dificuldade para subir degraus.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
11	A minha doença venosa me causa dificuldade para fazer o trabalho de casa.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
12	A minha doença venosa me faz ter dificuldade para ir fazer compras.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
13	A minha doença venosa me causa dificuldade para carregar peso.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
14	Tenho que limitar as minhas atividades de lazer por causa dos meus problemas nas pernas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
15	Tenho menos contato com outras pessoas por causa dos meus problemas nas pernas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
16	A minha doença venosa faz a minha família sofrer.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
17	A minha doença venosa afeta a minha relação com o meu parceiro.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
18	A minha doença venosa afeta a minha vida sexual.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
19	A minha doença venosa me deixou menos eficiente no trabalho.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
20	A minha doença venosa afeta a minha atividade profissional.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
21	A minha doença venosa causou uma diminuição da minha renda.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
22	Tenho gasto mais dinheiro por causa da minha doença venosa.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
23	Quando penso na minha doença venosa, sinto-me vulnerável.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

24	Quando penso na minha doença venosa, fico triste.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
25	Quando falo da minha doença venosa, sinto que ninguém acredita em mim.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
26	Quando falo da minha doença venosa, sinto que ninguém entende a minha situação.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
27	Quando penso na minha doença venosa, tenho a sensação de injustiça.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
28	Os sintomas dessa doença venosa me assustam.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
29	Os sintomas dessa doença venosa me preocupam.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
30	Quando penso na minha doença venosa, sinto-me incapacitado.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
31	Quando penso na minha doença venosa, tenho a sensação de ser controlado pelo meu corpo.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
32	Quando penso na minha doença venosa, tenho dificuldade para me concentrar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
33	Quando penso na minha doença venosa, digo para mim mesmo (a) que demorou muito tempo para definir / diagnosticar o meu problema.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
34	Quando penso na minha doença venosa, acho que o tratamento não está funcionando realmente.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
35	Quando penso na minha doença venosa, acho que os médicos não estão me levando realmente a sério.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
36	Quando penso na minha doença venosa, digo para mim mesmo que os médicos não conseguem me ajudar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

37. O sofrimento psicológico causado pela minha doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável
38. O sofrimento físico causado pela minha doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável
39. Viver com doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável

Total de pontos	
------------------------	--

VISITA 5 - ___ / ___ / ___ PERÍODO: _____ Nº PACIENTE: _____

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVAD)

 Azul	 Verde	 Amarelo	 Laranja
0	1 2 3	4 5 6	7 8 9 10
Sem Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa

VCSS (Venous Clinical Severity Score)

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

Total de pontos	
------------------------	--

VISITA 6 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

MEMBRO ESCOLHIDO: DIREITO ESQUERDO

PESO: _____ **ALTURA:** _____ **IMC:** _____

AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO:

DISTÂNCIA 1: _____ (altura da base plantar até a base da faixa de marcação das amostras)

DISTÂNCIA 2: _____ (distância entre a face posterior do pé da paciente e o meio da faixa de marcação das amostras)

<u>Média dos 10 campos</u>	<u>Direito</u>	<u>Esquerdo</u>
Densidade capilar funcional (micrômetros)		
Números de capilares patológicos (unidade)		
Morfologia capilar (%)		
Diâmetro da papila dérmica (micrômetros)		
Diâmetro do novelo capilar (micrômetros)		
Diâmetro capilar (micrômetros)		

RECOLHIMENTO DO FRASCO DE MEDICAÇÃO: NÃO SIM : _____

QUEIXAS:

- Nenhuma
- Dor Prurido Hipotensão postural
- Tosse seca Dispnéia Cefaléia
- Outras alterações respiratórias: _____
- Outras alterações visuais: _____
- Outras: _____

EFEITOS ADVERSOS:

- Nenhum Prurido Flebite superficial
- Úlcera Hiperpigmentação Matting Eritema TEP
- TIA IAM outras: _____
- OBSERVAÇÕES: _____

RECLASSIFICAÇÃO DE CEAP: c2 c3 c4 c5 c6

COMPRESSÃO ELÁSTICA: não usou uso irregular usou todos os dias

VISITA 6 - ___ / ___ / ___ **PERÍODO:** _____ **Nº PACIENTE:** _____

MEMBRO ESCOLHIDO: DIREITO ESQUERDO

MAPEAMENTO ECOCOLOR DOPPLER



SVP: NORMAL

AUSENTE LOCAL: _____

REFLUXO LOCAL: _____

OBSTRUÇÃO LOCAL: _____

OBSERVAÇÕES: LOCAL: _____

SVS:	REDUÇÃO CALIBRE	COMPRESSÍVEL	ESPESSA// PARIETAL	REFLUXO	OCCLUSÃO TOTAL	OCCLUSÃO PARCIAL	RECANAL. PARCIAL	RECANAL. TOTAL
JSF								
VSM Coxa prox.								
VSM Coxa med.								
VSM Coxa distal								
VSM perna prox.								
VSM perna med.								
VSM perna distal								
VSP Prox.								
VSP Med.								
Tributárias:								
Perfurantes:								

VISITA 6 - ___ / ___ / ___ PERÍODO: _____ Nº PACIENTE: _____

ABC-V (Assessment of Burden in Chronic-Venous Disease):

- 0 – não, este não é o meu caso
 1 – Sim, Este é o meu caso, mas viver com isso não é difícil
 2 – Sim, este é o meu caso e viver com isso é difícil

1	A minha dor muda de uma estação do ano para outra.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
2	A minha dor tende a piorar ao longo do dia.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
3	A minha dor é causada pelo longo tempo que passo sentado ou em pé.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4	A minha dor limita as minhas atividades.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5	A minha doença venosa me deixa sem energia para fazer certas tarefas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
6	A minha doença venosa me faz ter medo de ir trabalhar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
7	A minha agitação nas pernas não me deixa pegar no sono.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
8	Acordo durante a noite porque tenho câibras.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
9	A minha doença venosa me causa dificuldade para andar por muito tempo.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
10	A minha doença venosa me causa dificuldade para subir degraus.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
11	A minha doença venosa me causa dificuldade para fazer o trabalho de casa.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
12	A minha doença venosa me faz ter dificuldade para ir fazer compras.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
13	A minha doença venosa me causa dificuldade para carregar peso.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
14	Tenho que limitar as minhas atividades de lazer por causa dos meus problemas nas pernas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
15	Tenho menos contato com outras pessoas por causa dos meus problemas nas pernas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
16	A minha doença venosa faz a minha família sofrer.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
17	A minha doença venosa afeta a minha relação com o meu parceiro.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
18	A minha doença venosa afeta a minha vida sexual.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
19	A minha doença venosa me deixou menos eficiente no trabalho.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
20	A minha doença venosa afeta a minha atividade profissional.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
21	A minha doença venosa causou uma diminuição da minha renda.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
22	Tenho gasto mais dinheiro por causa da minha doença venosa.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
23	Quando penso na minha doença venosa, sinto-me vulnerável.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

24	Quando penso na minha doença venosa, fico triste.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
25	Quando falo da minha doença venosa, sinto que ninguém acredita em mim.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
26	Quando falo da minha doença venosa, sinto que ninguém entende a minha situação.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
27	Quando penso na minha doença venosa, tenho a sensação de injustiça.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
28	Os sintomas dessa doença venosa me assustam.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
29	Os sintomas dessa doença venosa me preocupam.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
30	Quando penso na minha doença venosa, sinto-me incapacitado.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
31	Quando penso na minha doença venosa, tenho a sensação de ser controlado pelo meu corpo.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
32	Quando penso na minha doença venosa, tenho dificuldade para me concentrar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
33	Quando penso na minha doença venosa, digo para mim mesmo (a) que demorou muito tempo para definir / diagnosticar o meu problema.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
34	Quando penso na minha doença venosa, acho que o tratamento não está funcionando realmente.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
35	Quando penso na minha doença venosa, acho que os médicos não estão me levando realmente a sério.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
36	Quando penso na minha doença venosa, digo para mim mesmo que os médicos não conseguem me ajudar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

13

37. O sofrimento psicológico causado pela minha doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável
38. O sofrimento físico causado pela minha doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável
39. Viver com doença venosa é: (Por favor, circule o número que melhor reflete a sua situação)		
Perfeitamente suportável	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	Totalmente insuportável

Total de pontos	
------------------------	--

VISITA 6 - ___ / ___ / ___ PERÍODO: _____ Nº PACIENTE: _____

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVAD)

 Azul	 Verde	 Amarelo	 Laranja
0	1 2 3	4 5 6	7 8 9 10
Sem Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa

VCSS (Venous Clinical Severity Score)

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

Total de pontos	
------------------------	--

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSCIENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando uma pesquisa intitulada **ALTERAÇÕES MACRO E MICROCIRCULATÓRIAS PÓS-TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA DE SAFENAS, COM ESPUMA DE POLIDOCANOL A 3%, EM PACIENTES OBESOS, COM E SEM O USO DE FLEBON®**, para a qual você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a).

Essa pesquisa, tem como responsável a médica Walkyria Yuri de Souza Lima Hara. Este estudo tem por objetivo a avaliação das alterações macro e microcirculatórias, pré e pós-tratamento, em pacientes com doença venosa com CEAP C2, C3, C4 ou C5, com insuficiência em tronco safeno e/ou tributárias, tratados com espuma ecoguiada de polidocanol 3%, com o uso concomitante de Flebon® ou Placebo.

O tratamento proposto nessa pesquisa, com espuma de polidocanol, já é realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto há alguns anos, bem como em centros médicos do Brasil e do mundo, para o tratamento de varizes, boa margem de segurança, quando realizado dentro dos parâmetros usuais, sem a obrigatoriedade de uso de medicação oral associada. Em relação a avaliação da microcirculação, esta também já é realizada em laboratório de pesquisa, não sendo um procedimento invasivo, que possa causar qualquer dano ao paciente. O medicamento Flebon® proposto é devidamente aprovado para uso em nosso país, com indicação em bula no tratamento da fragilidade vascular e do edema dos membros inferiores e na prevenção das complicações causadas pela insuficiência venosa.

Você foi selecionado (a) por apresentar doença venosa com acometimento dos eixos safenos, tendo dilatação do vaso maior que 6mm, e por preencher os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

Sua participação não é obrigatória. Você não terá nenhum ganho monetário por participar desse estudo, assim como sua médica também não terá. Também não haverá nenhum custo pelo procedimento, nem para a medicação usada, nem para a meia de compressão elástica.

A qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa, desistência ou retirada de consentimento não acarretará prejuízo.

Caso você tenha necessidade de ajuda financeira para custar o seu deslocamento até a unidade, para os atendimentos marcados, deverá informar nesse momento ao pesquisador, para que possa ser avaliado individualmente se será possível viabilizar o ressarcimento do mesmo pelo pesquisador.

Os riscos envolvidos nessa pesquisa, são inerentes ao uso da medicação e do procedimento, tendo como possíveis complicações as seguintes: reação alérgica (anafilaxia), dor e/ou inchaço (edema) e/ou calor local, manchas escuras no local (hematomas), pigmentação acastanhada no trajeto do vaso (distúrbios da sensibilidade e pigmentação da pele), formação de coágulos (trombose profunda ou superficial), deslocamento do coágulo (embolia), alterações visuais transitórias (estocoma cintilante), dor de cabeça (cefaléia) ou infecção. Após a realização do procedimento você receberá uma orientação por escrito, dos procedimentos a serem tomados diante da ocorrência de alguma reação.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em comparecer ao Hospital Universitário Pedro Ernesto, em seis atendimentos pré-agendados, dentro de um período de até 8 meses, que serão os seguintes:

- V1- entrevista para avaliação de inclusão na pesquisa com mapeamento das safenas, assinatura do TLCE e realização dos questionários ABC-V, EVAD, VCSS;
- V2- avaliação da microcirculação e fornecimento da medicação;
- V3- (15d após V2) avaliação da microcirculação e escleroterapia com espuma ecoguiada;
- V4- (7d após V3) revisão para rastreamento de trombose venosa profunda;

- V5- (30d após V3) revisão para avaliação do resultado preliminar do procedimento e expressão do *esclerus* (ECD e avaliação da microcirculação);
- V6- (90d após V3) revisão para avaliação do resultado tardio do procedimento (ECD e avaliação da microcirculação) e nova realização dos questionários ABC-V, EVAD e VCSS.

A duração de cada atendimento é variável. Você deverá reservar um turno do dia para cada uma delas, conforme agendamento. Será fornecida declaração de comparecimento a todas as pacientes que solicitarem comprovação ao fim de cada atendimento, não sendo possível emissão desse documento em data posterior ao atendimento. Os atendimentos serão realizados pelo pesquisador, ou por outro membro de sua equipe, tecnicamente habilitado para o procedimento.

Os dados obtidos por meio desta pesquisa serão confidenciais e não serão divulgados em nível individual, visando assegurar o sigilo de sua participação. O pesquisador responsável se comprometeu a tornar públicos nos meios acadêmicos e científicos os resultados obtidos de forma consolidada sem seja possível qualquer identificação dos participantes.

Caso você concorde em participar desta pesquisa, assine ao final deste documento, que possui duas vias, sendo uma delas sua, e a outra, do pesquisador responsável / coordenador da pesquisa. Seguem os telefones e o endereço institucional do pesquisador responsável e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, onde você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação nele, agora ou a qualquer momento.

Contatos do pesquisador responsável:

Walkyria Hara, médica, e-mail walyuri@yahoo.com.br, celular (21)9988-3-4070

Serviço de Angiologia do Hospital Pedro Ernesto: Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ, 20551-030 28 de setembro, sala 308, telefone: (21)2868-8724

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa da UERJ: Rua São Francisco Xavier, 524, sala 3018, bloco E, 3º andar, - Maracanã - Rio de Janeiro, RJ, e-mail: etica@uerj.br - Telefone: (021) 2334-2180.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa, e que concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) participante: _____

Assinatura do(a) pesquisador(a): _____

Aditivo (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

Pesquisa intitulada **ALTERAÇÕES MACRO E MICROCIRCULATÓRIAS PÓS-TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA DE SAFENAS, COM ESPUMA DE POLIDOCANOL A 3%, EM PACIENTES OBESOS, COM E SEM O USO DE FLEBON®**

Alteração em relação às visitas, passando a valer o seguinte texto:

Sua participação nesta pesquisa consistirá em comparecer ao Hospital Universitário Pedro Ernesto, em seis atendimentos pré-agendados, dentro de um período de até 8 meses, que serão os seguintes:

- V1- entrevista para avaliação de inclusão na pesquisa com mapeamento das safenas, assinatura do TLCE e realização dos questionários ABC-V, EVAD, VCSS;
- V2- avaliação da microcirculação
- V3- escleroterapia com espuma ecoguiada;
- V4- (7d após V3) revisão para rastreamento de trombose venosa profunda;
- V5- (30d após V3) revisão para avaliação do resultado preliminar do procedimento e expressão do *esclerus* (ECD e avaliação da microcirculação);
- V6- (90d após V3) revisão para avaliação do resultado tardio do procedimento (ECD e avaliação da microcirculação) e nova realização dos questionários ABC-V, EVAD e VCSS.

Será acrescido ao texto inicial:

Caso o paciente venha tenha sintomas de COVID-19, a qualquer momento durante o andamento da pesquisa, deverá comunicar imediatamente ao pesquisador e procurar atendimento nas unidades abertas para esse tipo de atendimento a fim de confirmar o diagnóstico. Deverá estar ciente que a depender da etapa em que estiver do projeto, será orientado, inclusive, podendo ser afastado da pesquisa caso o pesquisador julgue adequado, em caráter temporário ou definitivo.

O restante do texto do ANEXO 1 não sofreu nenhuma outra modificação.

Contatos do pesquisador responsável:

Walkyria Hara, médica, e-mail walyuri@yahoo.com.br, celular (21)9988-3-4070

Serviço de Angiologia do Hospital Pedro Ernesto: Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ, 20551-030 28 de setembro, sala 308, telefone: (21)2868-8724

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa da UERJ: Rua São Francisco Xavier, 524, sala 3018, bloco E, 3º andar, - Maracanã - Rio de Janeiro, RJ, e-mail: etica@uerj.br - Telefone: (021) 2334-2180.

Declaro que entendi as alterações em relação ao termo do anexo 1 e que concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) participante: _____

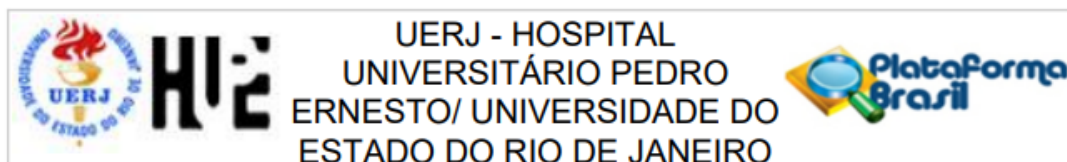
Assinatura do(a) pesquisador(a): _____

APÊNDICE C – Termo de Orientação após Escleroterapia com Espuma

ORIENTAÇÕES APÓS ESCLEROTERAPIA COM ESPUMA

- **USE A MEIA POR PELO MENOS 24 HORAS APÓS O PROCEDIMENTO, SEM RETIRÁ-LA NESTE PERÍODO**
- Após as primeiras 24 horas, retire a meia elástica apenas na hora do banho e para dormir, permanecendo com a meia na maior parte do dia, por um período de 30 dias. Não durma com a meia após o primeiro dia.
- Não se exponha ao sol após o procedimento
- **Podem ocorrer sintomas como dor no local da aplicação, “endurecimento” da veia, bem como vermelhidão e calor no local da aplicação. Caso isto ocorra, fique tranquila, coloque uma compressa morna e úmida sobre o local, e se a dor não ceder, tome analgésico de sua preferência (por exemplo, paracetamol ou dipirona, conforme você costuma usar)**
- **Se houver “inchaço” na perna ou “falta de ar”, procure o nosso Serviço. Se ocorrer fora do nosso horário de funcionamento procure um serviço de emergência mais próximo de sua casa e entre em contato com a responsável pela pesquisa.**
- Lembre-se que o tratamento de varizes é demorado e muitas vezes são necessárias várias intervenções para alcançar os resultados esperados.
- A meia elástica pode e deve ser lavada após o uso, usando sabão neutro e deixando secar à sombra.
- As revisões são de extrema importância para avaliação da eficácia do tratamento e de possíveis complicações, portanto, não falte.

ANEXO – Parecer Consubstanciado de aprovação



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES MACRO E MICROCIRCULATÓRIAS NO TRATAMENTO DE VARIZES

Pesquisador: WALKYRIA YURI DE SOUZA LIMA HARA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10521319.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.461.365

Apresentação do Projeto:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da pesquisadora para Emenda:

Reestruturação do projeto para Doutorado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos enviados a este Comitê estão dentro das boas práticas em pesquisa e apresentando todos dados necessários para apreciação ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda apresenta todas as informações necessárias para avaliação ética. Diante do exposto e à

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

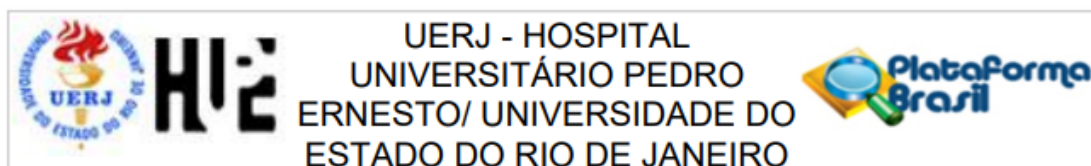
CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.461.365

luz da Resolução CNS nº466/2012, a Emenda pode ser enquadrada na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1387673_E1.pdf	15/07/2019 11:21:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetedetalhadoversaoemenda1.docx	15/07/2019 11:18:41	WALKYRIA YURI DE SOUZA LIMA HARA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleemenda.docx	15/07/2019 11:17:29	WALKYRIA YURI DE SOUZA LIMA HARA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaovinculopesquisador.jpg	07/02/2019 20:20:18	WALKYRIA YURI DE SOUZA LIMA HARA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostowalkyria.pdf	07/02/2019 08:02:10	WALKYRIA YURI DE SOUZA LIMA HARA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 18 de Julho de 2019

**Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador(a))**

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com