



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Juliana de Miranda Vieira

Avaliação das alterações microcirculatórias dos membros inferiores de portadores de doença venosa crônica tratados por escleroterapia com espuma, associada ou não a fração de flavonóide purificada e micronizada: estudo randomizado, duplo-cego, controlado

Rio de Janeiro

2023

Juliana de Miranda Vieira

Avaliação das alterações microcirculatórias dos membros inferiores de portadores de doença venosa crônica tratados por escleroterapia com espuma, associada ou não a fração de flavonóide purificada e micronizada: estudo randomizado, duplo-cego, controlado

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

V658 Vieira, Juliana de Miranda.

Avaliação das alterações microcirculatórias dos membros inferiores de portadores de doença venosa crônica tratados por escleroterapia com espuma, associada ou não a fração de flavonóide purificada e micronizada: estudo randomizado, duplo-cego, controlado / Juliana de Miranda Vieira. – 2023.

115 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. Saúde da mulher – 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

Juliana de Miranda Vieira

Avaliação das alterações microcirculatórias dos membros inferiores de portadores de doença venosa crônica tratados por escleroterapia com espuma, associada ou não a fração de flavonóide purificada e micronizada: estudo randomizado, duplo-cego, controlado

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 22 de setembro de 2023.

Orientadora: Prof.^a Dra. Eliete Bouskela

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

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

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Maria das Graças Coelho de Souza

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Bernardo Cunha Senra Barros

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Arno von Buettner Ristow

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2023

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista aos meus pais, Cid e Virgínia, exemplos de amor incondicional e ao meu companheiro de vida, Rogerio, que sempre esteve do meu lado nos momentos de alegria e de tristeza, me ajudando a sempre seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os meus amigos de trabalho do serviço de angiologia, Ana Letícia, LÍlian e Marcos, por todo o apoio, compreensão e estímulo nos momentos de dificuldade.

Carmen, pela ajuda para que esse sonho se concretizasse e por nunca desistir de mim.

Walkyria, minha companheira de doutorado, por me entender e me ajudar nos momentos de maior tensão.

Professora Eliete, por me ajudar a acreditar que eu sou mais forte do que imaginava e pelas orientações importantes.

Elisa e funcionárias do laboratório Biovasc, por toda ajuda com as pacientes.

A todos os residentes que passaram pelo serviço de angiologia do HUPE desde 2019 e presenciaram essa minha batalha e sempre compreenderam as minhas ausências.

A equipe de secretárias e enfermeiras do serviço de angiologia, HUPE, pela ajuda com as pacientes e todo o carinho que sempre tiveram comigo.

Amigas do “clube do livro” pelo apoio e torcida.

Meu irmão, Ulisses, que mesmo de longe, sempre enviava boas energias.

As pacientes, que acreditaram no meu trabalho. Sou muito grata por ter ajudado cada uma delas.

A Beatriz, pelo trabalho estatístico maravilhoso.

Agradeço também a empresa Venosan[®] pela doação das meias elásticas e ao laboratório Servier[®] pela doação do medicamento.

E claro, a Deus, pela proteção.

O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.

João Guimarães Rosa

RESUMO

VIEIRA, Juliana de Miranda. **Avaliação das alterações microcirculatórias dos membros inferiores de portadores de doença venosa crônica tratados por escleroterapia com espuma, associada ou não a fração de flavonoide purificada e micronizada:** estudo randomizado, duplo-cego, controlado. 2023. 115 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 patologia crônica e evolui de forma desfavorável quando tratada e/ou acompanhada de forma inadequada. O seu tratamento varia de acordo com o estágio da doença, variando desde medidas conservadoras até técnicas invasivas. Além das alterações venosas macroscópicas, a DVC também causa alterações na microcirculação. Baseada nestas premissas, um teste não invasivo para quantificar a evolução da microangiopatia, pode ser útil para avaliar os efeitos e benefícios do tratamento. Foram avaliadas 50 mulheres, classificação de doença venosa CEAP (clínica, etiologia, anatomia e fisiopatologia) C2 e C3, índice de massa corporal (IMC) $<30 \text{ Kg/m}^2$, sem outras comorbidades associadas e com veias safenas incompetentes. As varizes foram tratadas por escleroterapia ecoguiada, com espuma de polidocanol a 3%. As pacientes foram distribuídas em 2 grupos: grupo escleroterapia + fração de flavonoide purificada e micronizada (FFPM; Daflon® 1000) (N=26) e grupo escleroterapia + placebo (N=24). A microcirculação, as alterações ecográficas, a clínica venosa e o escore de gravidade VCSS (*Venous clinical severity score*) foram avaliados pré e pós-tratamento. Em ambos os grupos de análise, observou-se melhora dos parâmetros da microcirculação e do VCSS, exceto o número de capilares patológicos. Ao comparar os resultados entre os grupos, observou-se no grupo que utilizou FFPM redução superior do diâmetro da papila (p-valor=0,053), que apesar de não ser estatisticamente significativa, apresentava tamanho do efeito de 0,55 (-0,01 – 1,10), efeito considerado médio. Além disso, o diâmetro do novelo capilar e o diâmetro capilar também mostraram melhora superior no grupo FFPM. Observou-se diferenças na intensidade da dor 30 dias pós escleroterapia entre os grupos, onde o grupo que utilizou FFPM relatou dor de menor intensidade em relação ao grupo placebo (p-valor=0,013). O tratamento com escleroterapia com espuma das veias tronculares mostrou-se um método seguro e ao reduzir a hipertensão venosa distal, causou melhora da microcirculação em todas as pacientes avaliadas, auxiliando no controle da doença. Além disso, houve melhora das queixas venosas e do edema. A associação de uma medicação venotônica trouxe benefícios ao reduzir a dor no pós-procedimento e melhora superior em parâmetros microcirculatórios.

Palavras-chave: doença venosa crônica; microcirculação; escleroterapia com espuma; varizes de membros inferiores; fração de flavonoide purificada e micronizada; VCSS.

ABSTRACT

VIEIRA, Juliana de Miranda. *Evaluation of microcirculatory alterations of the lower limbs of patients with chronic venous disease treated by foam sclerotherapy, associated or not with purified and micronized flavonoid fraction: a randomized, double-blind, controlled study*. 2023. 115 f. 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 chronic pathology with an unfavorable development when treated and/or followed up incorrectly. Its treatment varies according to the stage of the disease, ranging from conservative measures to invasive techniques. In addition to macroscopic venous changes, CVD also causes changes in microcirculation. Based on these hypotheses, a non-invasive test to quantify the evolution of microangiopathy may be useful to assess the effects and benefits of treatment. Fifty women, CEAP classification (clinical, etiology, anatomy and pathophysiology) C2 and C3, body mass index (BMI) $<30 \text{ Kg/m}^2$, without other reported disease, but with incompetent saphenous veins, were evaluated. Varicose veins were treated by ultrasound-guided sclerotherapy with 3% polidocanol foam. Patients were distributed into 2 groups: sclerotherapy + Micronized purified flavonoid fraction (MPFF; Daflon[®] 1000) group (n=26) and sclerotherapy + placebo group (n=24). Microcirculatory parameters, ultrasound progression, venous clinic and VCSS score (venous clinical severity score) were evaluated pre- and post-treatment. In both analysed groups, there was an improvement in the VCSS score and microcirculation, except for the number of pathological capillaries. Comparing the results between the groups, an expressive reduction in the diameter of the dermal papilla was observed in the MPFF group (p-value=0.053), which, despite not being statistically significant, had an effect size of 0.55 (-0.01 – 1.10), considered medium. In addition, capillary bulk and capillary limb diameters also decreased expressively in the MPFF group. Differences were also observed in the degree of pain 30 days after sclerotherapy between the groups, where the MPFF group reported less pain compared to the placebo group (p-value=0.013). Foam sclerotherapy treatment of the trunk veins proved to be a safe method and, by reducing distal venous hypertension, improved the microcirculation in all patients evaluated, helping to control the disease. In addition, there was an improvement in venous symptoms and edema. The association of a venotonic drug provided benefits by reducing post-procedure pain and greater improvement in microcirculatory parameters.

Keywords: chronic venous disease; microcirculation; foam sclerotherapy; lower extremity varicose veins; purified micronized flavonoid fraction; VCSS.

ABREVIATURAS E SIGLAS

AVF	<i>American Venous Forum</i>
CE	Célula Endotelial
CML	Células Musculares Lisas
CPI	Compressão Pneumática Intermitente
DCF	Densidade Capilar Funcional
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	Desvio Padrão
DVA	Drogas Venoativas
DVC	Doença Venosa Crônica
ECD	Eco Color Doppler
EE	Escleroterapia com Espuma
FFPM	Fração de Flavonóide Purificada e Micronizada
FNT- α	Fator de Necrose Tumoral- α
GCX	Glicocálix
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IDF	<i>Incident Dark Field</i>
IVC	Insuficiência Venosa Crônica
JSF	Junção Safeno Femoral
MEC	Matriz Extracelular
MECG	Meias Elásticas de Compressão Graduada
MMII	Membros Inferiores
NNT	Número Necessário para Tratar
NO	Óxido Nítrico
PGI ₂	Prostaciclina
POL	Polidocanol
QV	Qualidade de Vida
SDF	<i>Sidestream Dark Field</i>
SS	<i>Shear Stress</i>
TEP	Tromboembolismo Pulmonar

TEV	Tromboembolismo Venoso
TS	Tromboflebite Superficial
TVP	Trombose Venosa Profunda
TVS	Trombose Venosa Superficial
UDA	Unidade Docente Assistencial
UV	Úlcera Venosa
VCSS	<i>Venous Clinical Severity Score</i>
VSM	Veia Safena Magna
VSP	Veia Safena Parva
VV	Veias Varicosas

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
×	Multiplicação
mL	Mililitro
cm	Centímetro
mm	Milímetro
m ²	Metros quadrados
ms	Milissegundos
≥	Maior ou igual
>	Maior
≤	Menor ou igual
<	Menor
μm	Micrômetro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Divisão das pacientes por grupo de estudo.....	48
Figura 2 -	Desenho esquemático das fases do estudo	50
Figura 3 -	Protocolo de exame ecográfico, com as pacientes em ortostatismo. Aparelho utilizado (Philips®, modelo Epic 7C)	52
Figura 4 -	Registro fotográfico de duas pacientes, no pré e pós-tratamento.....	53
Figura 5 -	Frascos utilizados para a entrega da medicação (Daflon® ou placebo) e modelo de rótulo utilizado.....	54
Figura 6 -	Software utilizado para a leitura e processamento dos resultados.....	55
Figura 7 -	Aparelho Microscan® e no suporte utilizado para realizar o exame....	56
Figura 8 -	Posicionamento da tornoeleira na região maleolar interna. Tornoeleira utilizada, com os dez orifícios circulares onde a microcirculação era avaliada.....	57
Figura 9 -	Imagem da microcirculação obtidas pelo Cytocam® e pelo Microscan®	58
Figura 10 -	Material utilizado durante o procedimento de escleroterapia. Polidocanol 3% Laboratório Victa®	59
Figura 11 -	Colocação da meia elástica logo após a escleroterapia. Modelo de MECG utilizada em todas as pacientes (Venosan® 6000)	60
Figura 12 -	Distribuição percentual das características relacionadas ao uso de anticoncepcional, calibres venosos tratados, eritema no trajeto venoso após 30 dias e intensidade da dor após 30 dias, de acordo com os grupos de tratamento.....	66
Figura 13 -	Distribuição percentual do resultado do tratamento no momento D30 e D90, de acordo com os grupos de análise.....	68
Figura 14 -	Distribuição percentual da avaliação da dor local e sua intensidade, nos momentos D30 e D90, de acordo com os grupos de análise.....	69
Figura 15 -	Distribuição percentual da avaliação do CEAP, no D30 e pós- tratamento, de acordo com os grupos de análise	69

Figura 16 -	Distribuição percentual da avaliação da hiperpigmentação, nos momentos D30 e D90, de acordo com os grupos de análise.....	70
Figura 17 -	Distribuição das diferenças entre pós-tratamento (D90) e entrada para parâmetros da microcirculação e VCSS, de acordo com os grupos de análise e somente para mulheres que apresentaram critérios de sucesso terapêutico ao ECD ao final do tratamento.....	72
Figura 18 -	Distribuição da diferença do diâmetro da papila, de acordo com os grupos de análise e somente para mulheres que apresentaram ao tratamento veia totalmente ocluída ou que mudaram de sucesso parcial para sucesso total	73
Figura 19 -	Média e intervalo de confiança da média (IC 95%) para DCF, microcirculação e VCSS nos momentos de entrada e pós-tratamento, de acordo com os grupos de análise.....	76
Figura 20 -	Distribuição das diferenças entre pós-tratamento e baseline, de acordo com os grupos de análise.....	78
Figura 21 -	Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de análise para todas as pacientes.....	80
Figura 22 -	Manchas hiperocrômicas nos trajetos das veias tratadas.....	85
Figura 23 -	Registro da microcirculação e análise de uma papila dérmica. 1 - DPD, Diâmetro da papila dérmica (μm); 2 - DNC, diâmetro do novelo capilar (μm); 3 - DC, diâmetro capilar (μm)	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Revisão de 2020 da classificação CEAP.....	20
Tabela 2 -	Pontuação do VCSS.....	22
Tabela 3 -	Critérios de sucesso do tratamento pelo ECD.....	42
Tabela 4 -	Critérios de inclusão.....	48
Tabela 5 -	Critérios de exclusão.....	49
Tabela 6 -	Características das amostras do estudo no momento de entrada.....	64
Tabela 7 -	Distribuição percentual do resultado do tratamento e das condições clínicas como dor, eritema e hiperpigmentação nos momentos D30 e D90, de acordo com os grupos de análise.....	67
Tabela 8 -	Medidas de tendência central e dispersão das diferenças entre momento D90 e entrada, de acordo com os grupos de análise e somente para mulheres que apresentaram critérios de “sucesso total”..	71
Tabela 9 -	Distribuição média dos calibres venosos na entrada, em todas as pacientes e naquelas que tiveram piora do resultado pelo ECD, de acordo com grupos de análise.....	74
Tabela 10 -	Medidas de tendência central e dispersão dos parâmetros de microcirculação, VCSS e a comparação entre os momentos de entrada e pós-tratamento.....	75
Tabela 11 -	Medidas de tendência central e dispersão das diferenças entre pós-tratamento e entrada, de acordo com os grupos de análise.....	77
Tabela 12 -	Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de análise.....	79
Tabela 13 -	Percentual de reações adversas no pós-imediato da EE.....	81

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	17
1	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
1.1	Doença venosa crônica.....	18
1.1.1	<u>Definição</u>	18
1.1.2	<u>Classificação</u>	18
1.1.3	<u>Sistemas de pontuação clínica</u>	22
1.2	Epidemiologia e impacto econômico	23
1.2.1	<u>Prognóstico</u>	24
1.3	Fisiopatologia	25
1.3.1	<u>Fator hemodinâmico</u>	25
1.3.2	<u>Fator relacionado à parede venosa</u>	25
1.3.3	<u>Fator inflamatório e endotelial</u>	27
1.4	Sintomas	28
1.5	Fatores de risco	28
1.6	Diagnóstico	29
1.6.1	<u>História clínica e exame físico</u>	29
1.6.2	<u>Diagnóstico por imagem.....</u>	29
1.6.2.1	Eco Doppler Colorido	29
1.7	Noções de anatomia e hemodinâmica venosa	30
1.7.1	<u>Fisiologia do retorno venoso</u>	31
1.8	Microcirculação e doença venosa crônica	32
1.8.1	<u>Microcirculação: uma breve descrição</u>	32
1.8.2	<u>Mecanismos de avaliação da microcirculação</u>	33
1.9	Tratamentos: clínico, medicamentoso, intervencionista	36
1.9.1	<u>Tratamento clínico (ou conservador)</u>	36
1.9.1.1	Reabilitação venosa	36
1.9.1.2	Terapia compressiva	36
1.9.2	<u>Tratamento medicamentoso.....</u>	37
1.9.3	<u>Tratamento intervencionista</u>	38
1.9.3.1	Escleroterapia	39

1.9.3.2	Escleroterapia com espuma	40
1.9.3.3	Vigilância, monitoramento com ECD e evolução clínica	42
1.9.3.4	Possíveis complicações após escleroterapia com espuma	43
2	OBJETIVOS	46
2.1	Objetivo geral	46
2.2	Objetivos específicos	46
3	PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS	47
3.1	Pacientes	47
3.2	Materiais e métodos	51
3.2.1	<u>Visita de seleção</u>	51
3.2.2	<u>Realização de ECD venoso</u>	51
3.2.3	<u>Randomização, assinatura do TCLE e registro fotográfico</u>	52
3.2.4	<u>Entrega e recolhimento da medicação</u>	54
3.2.5	<u>Avaliação da microcirculação</u>	54
3.2.6	<u>Escleroterapia com espuma ecoguiada</u>	58
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
5	RESULTADOS	64
5.1	Características das amostras	64
5.2	Análise dos dados relacionados aos achados do ECD e a aspectos clínicos pós-tratamento	67
5.3	Avaliação da microcirculação e do VCSS em pacientes com sucesso total pelos critérios ecográficos	70
5.4	Avaliação do calibre venoso somente das pacientes que tiveram piora dos resultados ecográficos ao final do tratamento	73
5.5	Análise dos parâmetros da microcirculação e do VCSS	74
5.6	Tamanho do efeito	79
6	DISCUSSÃO	81
6.1	Segurança do método	81
6.2	Dor pós procedimento, eritema e hiperpigmentação	82
6.3	VCSS	86
6.4	Microcirculação	87
6.4.1	<u>Densidade capilar funcional</u>	88
6.4.2	<u>Diâmetro da papila dérmica</u>	88

6.4.3	<u>Diâmetro do novelo capilar</u>	89
6.4.4	<u>Diâmetro capilar</u>	90
6.4.5	<u>Morfologia capilar</u>	91
6.5	Dor de origem venosa	91
6.6	Edema	92
6.7	Resultados ao ECD e calibres venosos	93
	CONCLUSÃO	94
	REFERÊNCIAS	95
	APÊNDICE	108
	ANEXO	112

INTRODUÇÃO

A doença venosa crônica (DVC) é uma afecção progressiva e frequentemente subestimada, tendo um grande impacto socioeconômico, físico e psicológico associado⁽¹⁾. Ela envolve um amplo espectro de anormalidades venosas, nas quais o retorno do sangue fica seriamente comprometido. Fatores genéticos e ambientais contribuem para o seu desenvolvimento. Além de ser uma doença multifatorial, reconhece-se hoje que sua fisiopatologia provavelmente tem relação com a inflamação, possivelmente desencadeada por hipertensão venosa sustentada e incompetência valvar⁽²⁾. As alterações da hemodinâmica são transmitidas à microcirculação, às células endoteliais e ao microambiente dos vasos, levando à microangiopatia venosa, com dilatação e tortuosidade dos leitos capilares⁽³⁾. Baseada nestas premissas, um teste não invasivo para quantificar a evolução dessa microangiopatia, pode ser útil para avaliar os efeitos e benefícios dos tratamentos.

O seu tratamento varia de acordo com o estágio da doença, que é quantificado através da anamnese, exame físico e métodos complementares como o eco color Doppler (ECD), podendo ser clínico (compressão elástica, medicações venotônicas) ou invasivo (escleroterapia química ou térmica e cirurgia). Neste projeto optou-se por utilizar um método minimamente invasivo e facilmente realizado a nível ambulatorial (escleroterapia com espuma [EE] ecoguiada) associado à uma medicação oral. A associação da diosmina 900 mg + hesperidina 100mg fração de flavonoide purificada e micronizada (FFPM; Daflon[®]) foi a medicação venotônica escolhida neste estudo. Ela tem sido utilizada em pacientes com varizes sintomáticas, mostrando-se segura e efetiva nos diferentes graus de distúrbios venosos e microcirculatórios, causando aumento da elasticidade e do tônus venoso, melhora da resistência capilar, proteção da microcirculação e aumento da drenagem linfática⁽⁴⁾.

A fim de padronizar o relato e a evolução das diversas manifestações de DVC, usamos a classificação CEAP (C: clínica; E: etiologia; A: anatomia; P: fisiopatologia), que é o padrão aceito para a classificação de doenças venosas crônicas e o *Venous Clinical Severity Score* (VCSS), que leva em conta parâmetros clínicos fornecidos pelo doente e fatores objetivos determinados pelo avaliador.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Doença venosa crônica

1.1.1 Definição

A DVC é uma patologia comum com um amplo espectro de apresentações clínicas. Alterações estruturais e funcionais em veias saudáveis levam aos sinais e sintomas normalmente encontrados. Os sintomas geralmente incluem dor, sensação de peso, sensação de inchaço, câibras, queimação, formigamento e pernas inquietas, enquanto os sinais incluem telangiectasias, veias varicosas, edema e alterações na pele ou úlceras venosas⁽⁵⁾.

Uma característica comum dessa doença é a elevação da pressão venosa⁽⁵⁾. Estudos recentes sobre a sua patogênese têm focado em alterações estruturais e bioquímicas da parede venosa. A hipótese subjacente é que a formação das varizes seja secundária a defeitos nos componentes celulares e da matriz extracelular (MEC), causando fraqueza e modificações no tônus venoso^(6,7). Os gatilhos para essas alterações permanecem obscuros, embora vários fatores associados à anormalidade hemodinâmica possam estar envolvidos, incluindo hipóxia, estiramento mecânico e baixo estresse de cisalhamento^(7,8). Essas mudanças no ambiente biomecânico das veias facilitam uma variedade de respostas celulares: elas alteram o transporte de mediadores inflamatórios (por exemplo, acúmulo de citocinas) e facilitam múltiplas outras disfunções celulares (como a disfunção endotelial e alterações no colágeno/elastina)⁽⁵⁾.

As varizes são a manifestação mais comum da DVC⁽⁹⁾. Varizes é o termo utilizado para definir veias que, por diferentes processos, tornam-se dilatadas, alongadas e tortuosas, apresentando perda da função valvar e alterações da parede associadas à hipertensão venosa⁽¹⁰⁾.

1.1.2 Classificação

Na tentativa de padronizar a terminologia referente à história natural da DVC, algumas classificações foram propostas e sofreram atualizações ao longo dos anos, porém, nenhuma delas pode ser considerada ideal. O desenvolvimento de um sistema padronizado de classificação clínica é fundamental tanto para a compreensão da história natural da doença, quanto para a comparação de métodos de diagnóstico e tratamento⁽¹¹⁾.

A primeira classificação venosa amplamente adotada, desenvolvida por Widmer em 1978⁽¹²⁾, baseava-se na história natural da DVC e definia três estágios de doença. Embora tenha sido um grande avanço, a falta de especificidade entre os estágios I e II limitou significativamente a reprodutibilidade e a utilidade clínica do sistema Widmer⁽¹¹⁾. Mais tarde, pesquisadores como Partsch⁽¹³⁾ e Sytchev⁽¹⁴⁾ realizaram atualizações e acrescentaram critérios para serem avaliados. Porém, apesar das contribuições na evolução de um sistema de classificação venosa, permaneceu a necessidade de um padrão de classificação mais preciso e eficaz para doenças venosas⁽¹¹⁾.

Uma conferência de consenso realizada durante a sexta reunião anual do *American Venous Forum* (AVF) em 1994, presidida por Nicolaides, com representantes da Austrália, Europa e Estados Unidos, desenvolveu o primeiro documento de consenso da classificação CEAP, publicado em 1996⁽¹⁵⁾. Esse sistema de classificação foi baseado em manifestações clínicas (C), fatores etiológicos (E), distribuição anatômica (A) e fisiopatologia subjacente (P), e foi abreviado como CEAP. A classificação CEAP tornou-se rapidamente um requisito para classificar e relatar a gravidade da DVC em publicações científicas⁽¹¹⁾.

A classificação CEAP não é uma escala quantitativa de gravidade ou um sistema de pontuação e não foi projetado para refletir mudanças ao longo do tempo. Outros instrumentos de avaliação, como escores de gravidade clínica (por exemplo, o VCSS) e medidas de desfecho relatadas pelo paciente (*Aberdeen Varicose Vein Questionnaire*, *Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire*, *VENous INSufficiency Epidemiological and Economic Study – Quality of Life/Symptoms*) foram desenvolvidos especificamente para esse fim⁽¹⁶⁾.

Tal como acontece com qualquer padrão de notificação ou classificação clínica, a classificação CEAP tem limitações. No entanto, seu valor na prática clínica relaciona-se à sua simplicidade e praticidade, reconhecendo que dados limitados resultam em alguma perda de especificidade⁽¹¹⁾.

Em maio de 2017, o AVF criou uma “Força-Tarefa CEAP” e encarregou-a de analisar criticamente o atual sistema de classificação CEAP e recomendar revisões, se necessário⁽¹¹⁾. Dessa forma, a classificação sofreu atualizações e a sua nova atualização está representada na Tabela 1.

Tabela 1 - Revisão de 2020 da classificação CEAP

C - Classe	Descrição		
C0	Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa		
C1	Telangiectasias ou veias reticulares		
C2	Varizes		
C2r	Varizes recorrentes		
C3	Edema		
C4	Alterações na pele e no tecido subcutâneo secundárias às DCV		
C4a	Pigmentação ou eczema		
C4b	Lipodermatosclerose ou atrofia branca		
C4c	Corona phlebectatica (coroa flebectásica)		
C5	Úlcera venosa cicatrizada		
C6	Úlcera venosa ativa		
C6r	Úlcera venosa ativa recorrente		
DVC: Doença venosa crônica.			
Cada classe clínica subcaracterizada por um subscrito, indica a presença (sintomática, s) ou ausência (assintomática, a) de sintomas atribuíveis à doença venosa.			
Classe E	Descrição		
Ep	Primária		
Es	Secundária		
Esi	Secundária – intravenosa		
Esse	Secundária – extra venosa		
Em	Nenhuma causa identificada		
Classe A	Descrição		
As	Superficial		
	1	Tel	Telangectasia
	1	Ret	Veia reticular
	2	GSVa	Great saphenous vein – above knee. Veia safena magna acima do joelho
	3	GSVb	Great saphenous vein – below knee. Veia safena magna abaixo do joelho

	4	SSV	<i>Small saphenous vein</i> - Veia safena parva
		AASV	Veia safena acessória anterior
	5	NSV	Veia não safênica
Ad	Profundo		
	6	IVC	Veia cava inferior
	7	CIV	Veia ilíaca comum
	8	IIV	Veia ilíaca interna
	9	EIV	Veia ilíaca externa
	10	PELV	Veia ilíaca externa
	11	CFV	Veia femoral comum
	12	DFV	Veia femoral profunda
	13	FV	Veia femoral
	14	POPV	Veia poplítea
	15	TIBV	Veia tibial
	15	PRV	Veia fibular
	15	ATV	Veia tibial anterior
	15	PTV	Veia tibial posterior
	16	MUSC	Veias musculares
	16	GAV	Veia gastrocnêmia
	16	SOV	Veia solear
Ap	Perfurantes		
	17	TPV	Veia perfurante da coxa
	18	CPV	Veia perfurante da panturrilha
An	Sem localização anatômica venosa identificada		
Classe P	Descrição		
Pr	Refluxo		
Po	Obstrução		
Pr.o	Refluxo e obstrução		
Pn	Sem fisiopatologia definida		

1.1.3 Sistemas de pontuação clínica

Ferramentas de avaliação de desfechos venosos têm sido usadas para avaliar a gravidade da doença e fornecer avaliação padronizada da eficácia do tratamento. Embora o sistema de classificação CEAP seja útil para classificar estágios da DVC, permitindo a comparação de pacientes entre diferentes centros e estudos, seus componentes têm sido reconhecidos como relativamente estáticos e insuficientes para determinar alterações na gravidade da doença venosa⁽¹⁷⁾ ou avaliar melhora após tratamentos, especialmente nas classes C4 e C5⁽¹⁸⁾. As ferramentas de pontuação, que fornecem variáveis contínuas, são mais adequadas para essa finalidade⁽¹⁹⁾.

O VCSS foi introduzido por Rutherford e colaboradores⁽²⁰⁾ e tem sido usado com sucesso em vários estudos, para avaliar mudanças nos sinais e sintomas ao longo do tempo e para quantificar os resultados⁽¹⁸⁾. É baseado na avaliação, pelo médico, de nove sinais ou sintomas clínicos de DVC, incluindo dor, presença de varizes, edema, sinais de IVC e úlceras venosas (UV) (Tabela 2). A adesão à terapia de compressão também é avaliada. O VCSS se correlaciona bem com o escore CEAP e com a avaliação ultrassonográfica da gravidade da incompetência ou da obstrução venosa⁽¹⁸⁾. Uma avaliação de cada componente do VCSS permite a análise de resultados em vários níveis, incluindo resultados técnicos, relatados pelo paciente e clínicos. Embora seja realizado pelo médico, componentes como a dor são pontuados pelas respostas do paciente a perguntas subjetivas⁽²¹⁾.

Tabela 2 - Pontuação do VCSS

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 ou 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	
Número 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 utilizada	Uso intermitente	Uso na maioria dos dias	Uso diário	

Fonte: Vasquez et al.⁽²¹⁾

1.2 Epidemiologia e impacto econômico

As estimativas quanto à prevalência de varizes variam amplamente, de 2% a 56% em homens e de < 1% a 73% em mulheres. A metodologia do estudo, ou seja, a variação nos critérios da doença, o uso de diagnóstico por imagem e a composição da população com relação à idade, raça, sexo e localização geográfica são responsáveis por parte da discrepância nas estimativas populacionais. A maior parte das evidências indica que a prevalência da DVC aumenta com o envelhecimento⁽²²⁾.

O Estudo de Framingham, publicado em 1988, avaliando a epidemiologia da doença varicosa em 3.822 adultos, mostrou resultados que indicavam que a incidência de veias varicosas (VV) era maior entre as mulheres do que entre os homens, sem diferenças claras de idade⁽²³⁾.

Um levantamento epidemiológico de 6.009 pacientes adultos (idade média de 53,4 anos) conduzido por médicos clínicos na Bélgica e em Luxemburgo, constatou que a prevalência geral de DVC (classe C1–C6) é alta (61,3%). Além disso, a qualidade de vida (QV) piorou com o aparecimento dos primeiros sintomas da doença, piorando ainda mais à medida que a sintomatologia aumentava. Esses sintomas também levaram a redução de produtividade, pois 10,4% dos pacientes com DVC relataram perda de dias de trabalho⁽¹⁾.

A epidemiologia da DVC também foi relatada em uma coorte internacional com 91.545 pacientes adultos, do Programa *Vein Consult*, em diferentes regiões geográficas, incluindo Europa, América Latina, Oriente Médio e Extremo Oriente. A sua prevalência mundial foi de 83,6%: 63,9% dos indivíduos variando de C1 a C6 e 19,7% sendo indivíduos C0s. Os pacientes C0 eram mais frequentemente homens, independentemente da idade e da localização geográfica. Classes C1 a C3 parecem ser mais frequentes entre as mulheres, independente do país, porém a prevalência de estágios graves (C4-C6) não difere entre homens e mulheres. Esses resultados confirmam que a DVC é um problema global⁽²⁴⁾.

Estimou-se que o mercado global de tratamento de varizes, que foi de US\$ 290,59 milhões em 2016, tenha atingido mais de US\$ 396 milhões até 2021⁽²²⁾. A cada ano, aproximadamente 150.000 novos pacientes são diagnosticados com IVC, e quase US\$ 500 milhões são usados no tratamento desses pacientes⁽²⁵⁾.

1.2.1 Prognóstico

A DVC não é uma doença benigna e acarreta grande morbidade. Sem tratamento, a condição é progressiva. As úlceras venosas são comuns e muito difíceis de tratar, além das formas crônicas serem dolorosas e debilitantes. Mesmo com o tratamento, as recorrências são comuns se a hipertensão venosa for mantida. Quase 60% desenvolvem trombose venosa superficial (TVS), que em mais de 50% dos casos evolui para trombose venosa profunda (TVP). A insuficiência venosa também pode levar a varicorrágia. A cirurgia para DVC permanece insatisfatória, apesar da disponibilidade de vários procedimentos. O custo do cuidado para o paciente é muito alto⁽²⁵⁾. Mais de 50% dos portadores de UV necessitam de terapia prolongada, com duração superior a um ano⁽²⁶⁾. VVs representam uma carga de custo considerável para o sistema de saúde e são uma das razões mais comuns para consultas com prestadores de cuidados primários⁽²⁷⁾.

1.3 Fisiopatologia

A DVC ocorre quando a pressão venosa aumenta e o retorno do sangue fica prejudicado^(26,28). Como resultado, ocorre hipertensão venosa transmitida continuamente para a microcirculação, que resulta em distensão nas paredes dos capilares e difusão de macromoléculas como o fibrinogênio, dos capilares para a derme, tecido subcutâneo, e leito ungueal. A filtração trans capilar excede a drenagem linfática, contribuindo para a formação de edema intersticial^(29,30). Segundo outras considerações, o aumento da pressão venosa causa uma diminuição na diferença de pressão entre os sistemas arterial e venoso, e a redução do fluxo nos capilares causa agregação de hemácias e aglomeração de leucócitos, o que resulta em isquemia e dano tecidual, devido às enzimas proteolíticas que são liberadas^(31,32). A hipertensão desencadearia o aprisionamento de leucócitos circulantes na microcirculação venosa, obstruindo os capilares e reduzindo a perfusão sanguínea, levando a hipoxia que promoveria a ativação leucocitária. Com a ativação dos leucócitos aprisionados, haveria degranulação, com liberação de metabólitos tóxicos, que causariam danos à microcirculação e ao tecido cutâneo sobrejacente⁽³³⁾.

1.3.1 Fator hemodinâmico

O fluxo sanguíneo no sistema venoso depende de válvulas íntegras e bombas musculares para permitir o retorno do sangue ao coração, contra a gravidade. Em condições fisiológicas normais, o fluxo venoso é transmitido do sistema superficial para o sistema profundo e proximalmente para as veias centrais na direção caudal-craniana. Veias superficiais, profundas e perforantes contêm válvulas que, quando totalmente competentes, mantêm o fluxo no sentido craniano e evitam o refluxo. A dilatação das varizes pode ser devido à falha dessas válvulas, permitindo a transmissão retrógrada do gradiente de pressão do sistema profundo para o superficial, através da junção safeno femoral (JSF) e perforantes⁽³⁴⁾.

1.3.2 Fator relacionado à parede venosa

Fatores hemodinâmicos não explicam totalmente a patogênese das varizes. Há claramente um componente hereditário, pois o fator de risco número um para o desenvolvimento de varizes é um parente de primeiro grau com a doença⁽³⁵⁾; além disso, dilatação da parede e varizes têm sido vistos abaixo de válvulas inteiramente competentes⁽³⁶⁾.

A hipótese da parede enfraquecida - fatores parietais locais precedem a incompetência valvular - é baseada, em parte, na observação de que áreas com maior alteração histológica são muitas vezes, apenas inferiores a válvula ao invés de superiores, como seria esperado se a hipertensão venosa fosse o processo primário. A dilatação distal à válvula ao longo do tempo separa as cúspides, tornando-as insuficientes⁽³⁷⁾.

As paredes das varizes demonstram um fenótipo histopatológico significativamente alterado, caracterizado pela remodelação da estrutura parietal. O desenvolvimento de hiperplasia de células musculares lisas (CMLs) e da íntima é comum⁽³⁸⁾.

Alterações na relação normal e na função de componentes da MEC e das CMLs podem contribuir para a progressão da dilatação para varicosidades. As VVs podem ter reduções intrínsecas no seu recuo elástico, diminuindo sua capacidade de bombear sangue e resultando em aglomerados venosos e coaptação disfuncional das cúspides valvares⁽³⁷⁾.

Jeanneret e colaboradores demonstraram redução da elastina na adventícia ($P = 0,010$) e redução do colágeno tipo III na íntima e média ($P = 0,004$) em VVs. A perda de elastina correlacionou-se negativamente com o diâmetro venoso em repouso ($P = 0,005$), enquanto a perda de colágeno tipo III, na íntima, correlacionou-se negativamente com o aumento do diâmetro da veia na manobra de Valsalva ($P < 0,001$)⁽³⁸⁾.

O desarranjo da MEC em relação às fibras musculares lisas é provavelmente mais importante do que o teor total de colágeno e elastina. Essa desorganização afeta a função de contração das CMLs, embora o número total dessas células permaneça normal para o tamanho do vaso^(36,39).

As metaloproteinases da matriz (MMPs), que estão geralmente envolvidas em doenças arteriais aneurismáticas, mostraram-se igualmente anormais em varizes^(40,41). No estudo de Jacob MP e colaboradores, os níveis plasmáticos de MMP-9 em varizes de MMII após um período de 30 minutos de estase postural, tiveram aumento significativo em comparação com os controles⁽⁴²⁾. A principal fonte de MMP-9 em veias doentes são os neutrófilos, sugerindo um papel para a ativação de neutrófilos no desenvolvimento de varizes. Níveis de marcadores pro-inflamatórios como fibrinogênio⁽⁴³⁾, interleucina-6, interleucina-8, e a proteína quimiotática de monócito são encontrados elevados no sangue coletado de varizes⁽⁴⁴⁾.

1.3.3 Fator inflamatório e endotelial

Acredita-se que o refluxo venoso seja a causa da hipertensão venosa. Sua consequência é a redução do estresse de cisalhamento (SS), um importante regulador do estado de ativação endotelial⁽³⁴⁾ causando alterações patológicas na parede da veia e na sua válvula⁽²⁾. Na verdade, a redução do SS desencadeia a ativação de células endoteliais (CEs) e leucócitos, aumentando a expressão de moléculas de adesão e a infiltração de células inflamatórias na parede e folhetos venosos, estabelecendo assim um ambiente que promove a inflamação local⁽⁴⁵⁾. Alterações na sinalização normal da CE por diferentes vias culminam na produção de mediadores inflamatórios como quimiocinas, citocinas, fatores de crescimento, proteases e outros que agravam e perpetuam ainda mais a inflamação⁽²⁾.

O endotélio saudável tem ação anti-inflamatória, ação sobre o tônus vascular, regulação da coagulação e fibrinólise, sendo capaz de detectar alterações nas forças hemodinâmicas e reagir sintetizando e liberando substâncias vasoativas como o óxido nítrico (NO) ou prostaciclina (PGI2)⁽⁴⁶⁾. No entanto, quando doente, a produção de moléculas anti-inflamatórias diminui, enquanto as expressões de moléculas pró-inflamatórias e pró-trombóticas aumentam. O endotélio lesado também é caracterizado por um desequilíbrio na biodisponibilidade de vasodilatadores e fatores de contração derivados do endotélio⁽²⁾.

O SS alterado atuando na CE e no seu glicocálix (GCX) prejudica a produção de NO, promove a liberação de agentes vasoconstritores (como endotelina-1 e angiotensina II), a expressão de E-selectina, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e precursores pró-trombóticos (como o inibidor do ativador do plasminogênio-1 e o fator de von Willebrand)^(3, 47). O aumento da expressão de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) na CE foi demonstrada em vários estudos, promovendo firme adesão de leucócitos. A expressão aumentada de proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos 1 β (MIP-1 β), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), bem como L-selectina, E-selectina e ICAM-1 aumentam o rolamento dos leucócitos, adesão e sua migração através do endotélio venoso e valvar, desencadeando uma resposta inflamatória com produção de várias citocinas, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), fator transformador de crescimento- β (TGF- β) e IL-1 e metaloproteinases⁽²⁾.

Uma teoria sustenta que a inflamação gera poros interendoteliais alargados por um mecanismo envolvendo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), óxido nítrico sintetase (NOS) e contração dos filamentos de actina e miosina presentes nas células

endoteliais. Se esses espaços se tornarem muito grandes, haverá um aumento significativo da permeabilidade capilar a fluidos e a macromoléculas, resultando em seu fluxo para o espaço intersticial com formação de edema. O consequente aumento da permeabilidade macromolecular, causando extravasamento de plasma, fibrinogênio e hemácias, prejudica a troca de nutrientes^(48,49). Estase venosa sustentada e hipertensão venosa levam à inflamação crônica no leito capilar e tecidos circundantes e edema crônico^(50,51). A subsequente redução da densidade capilar pode causar distúrbios tróficos e ulceração da perna^(29,34).

1.4 Sintomas

Os sintomas mais comuns são dor, sensação de peso e desconforto nas pernas. Outros sintomas são latejamento, sensação de aperto, fadiga, sensação de edema, câibras, prurido, pernas inquietas e sensação de formigamento⁽⁵²⁾. No entanto, nenhum desses sintomas é considerado patognomônico da DVC e pode ter origem venosa ou por outra causa⁽⁵³⁾.

A dor venosa pode estar localizada ao longo de uma VV (flebalgia), mas geralmente é difusa nos membros inferiores (MMII), principalmente ao nível da panturrilha. No entanto, a dor pode estar relacionada a outras causas, como presença de lipodermatoesclerose dolorosa, úlcera ativa ou claudicação venosa⁽⁵²⁾.

1.5 Fatores de risco

Os fatores de risco associados à DVC incluem: idade, sexo, história familiar de VV, obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$)⁽⁵⁴⁾, gravidez, TEV e traumas prévios no membro inferior. Também podem estar relacionados a fatores ambientais e comportamentais, como ortostatismo ou permanência na posição sentada, por longos períodos, durante o trabalho⁽²⁶⁾.

Presume-se que a gravidez seja um importante fator de contribuição para o aumento da incidência de VV nas mulheres. Evidências sugerem que multíparas têm maior incidência e maior risco de VV em comparação com as nulíparas⁽²²⁾. Além disso, foi demonstrado que o estrogênio aumenta a capacitância venosa, enquanto o aumento dos níveis de progesterona enfraquece as paredes dos vasos sanguíneos⁽²²⁾.

1.6 Diagnóstico

O primeiro passo é a avaliação da história clínica seguida do exame físico, que é fundamental e insubstituível, mesmo com todos os métodos diagnósticos complementares⁽²⁶⁾.

1.6.1 História clínica e exame físico

Os pacientes devem ser questionados, antes de qualquer exame físico ou investigação diagnóstica, sobre sintomas sugestivos de DVC e seus fatores predisponentes.

Embora os sintomas não sejam patognomônicos, eles podem sugerir DVC particularmente se ocorrer exacerbação com o calor ou ao longo do dia, e alívio com o repouso e/ou elevação dos MMII⁽⁵⁵⁾.

O edema acomete 19,7% dos pacientes com VV de MMII no Brasil e é um dos primeiros sinais de microangiopatia⁽⁵⁶⁾. Ocorre piora vespertina e melhora com exercícios, elevação dos MMII, elastocompressão e/ou drogas venoativas (DVA)^(54, 57).

A pele é o alvo final da hipertensão venosa crônica e das alterações hemodinâmicas nas veias. As manifestações clínicas decorrentes da alteração dos capilares cutâneos são pigmentação, eczema venoso, lipodermatoesclerose, atrofia branca e eventualmente úlcera venosa (UV)^(29, 58).

1.6.2 Diagnóstico por imagem

1.6.2.1 Eco Doppler Colorido

A ultrassonografia aplicada ao diagnóstico das doenças vasculares, ou ecografia vascular, baseia-se em técnicas de imagem e de medidas de velocidade do fluxo, usando o ultrassom. A combinação da imagem anatômica (modo B) com a detecção da forma da onda da

velocidade sanguínea (análise espectral) foi popularizada com o nome de *dúplex Doppler* ou *ultrassonografia dúplex* (duplex: duplo; Doppler: porque se baseia no efeito Doppler)⁽⁵⁹⁾.

O ECD venoso é o teste diagnóstico de escolha em pacientes com DVC^(60,61) e é o padrão de referência na avaliação da morfologia e hemodinâmica das veias dos MMII⁽⁶¹⁾. O transdutor de matriz linear de alta frequência, com 7,5 a 18 MHz, é apropriado para obter imagens de boa qualidade de veias superficiais para a maioria dos MMII⁽⁶⁰⁾.

A fim de padronizar as medidas do diâmetro venoso e de refluxo, recomenda-se que o exame das veias superficiais seja realizado com o paciente em ortostatismo. A posição de decúbito é inadequada para detecção de refluxo e medição dos diâmetros⁽⁶⁰⁾. O protocolo para varredura da veia safena magna (VSM) envolve o acompanhamento de toda a sua extensão⁽⁶⁰⁾. Medir os diâmetros na junção safeno-femoral (JSF) e ao longo da VSM se houver refluxo. A medição do diâmetro pode ser usada para ajudar a decidir entre diferentes tipos de tratamento, por exemplo, entre escleroterapia (ecoguiada), radiofrequência, laser endovenoso e cirurgia⁽⁶⁰⁾. Segundo o documento de consenso da UIP de 2011,⁽⁶²⁾ recomenda-se a medida do diâmetro externo, tendo em vista a comparação pré e pós-operatória em um paciente individual.

O refluxo é o principal fator fisiopatológico na DCV e provavelmente o parâmetro mais investigado ao ECD⁽²⁹⁾. Ele pode ser provocado com a manobra de Valsalva (normalmente para avaliar a JSF), ou distalmente, usando um manguito de pressão pneumática automática ou compressão manual da coxa, panturrilha ou pé^(61,62). Os valores de corte mais utilizados são 1 segundo para refluxo nas veias femoral comum, femoral e poplítea e 0,5 segundos em veias superficiais e perfurantes (VPs), embora 0,35 segundos tenham sido usado também como um limiar para VPs^(60, 62, 63). Outras informações úteis sobre ECD em DVC incluem o curso e a extensão do refluxo⁽⁶⁴⁾.

1.7 Noções de anatomia e hemodinâmica venosa

O sistema venoso periférico funciona como um reservatório para armazenar o sangue e como um conduto para o retorno sanguíneo ao coração. O seu funcionamento adequado depende de uma série de válvulas venosas, de diferentes gradientes de pressão e de bombas musculares^(26,54). As veias são colabáveis e o fluxo é afetado pela gravidade e pelas contrações musculares⁽²⁹⁾.

As veias dos MMII são divididas em profundas e superficiais, conectadas por uma série de veias perfurantes ao longo da perna e da coxa⁽²⁶⁾. Entre 80 a 90% da circulação venosa dos MMII faz-se pelas veias profundas e apenas 10 a 20% pelas veias superficiais, sendo a velocidade circulatória no sistema profundo 10 vezes maior do que no superficial^(65,66).

Uma série de valvas bicúspides está localizada ao longo das veias superficiais, profundas e perfurantes^(26,54,67). Quando a função das valvas está normal, o sangue é conduzido do sistema superficial para o profundo, através das veias perfurantes, com exceção das perfurantes localizadas nos pés, onde o fluxo bidirecional é considerado normal⁽²²⁾.

Sabe-se que existem válvulas inclusive na microcirculação, onde continuam a desempenhar um papel hemodinâmico, ao restringir o fluxo das vênulas pós-capilares de volta ao leito capilar, o que pode explicar algumas das alterações relacionadas à pele, associada a doença venosa^(68,69). Além disso, a incompetência valvar no nível microvascular pode existir independentemente da incompetência valvular no nível da VSM e suas tributárias⁽⁶⁹⁾.

1.7.1 Fisiologia do retorno venoso

Imediatamente após a deambulação, a pressão dentro das veias dos MMII é normalmente reduzida (15 a 30 mmHg), devido ao esvaziamento do sistema venoso pela contração da bomba muscular^(26,54,70). Quando parado em ortostatismo, a pressão venosa ao nível do tornozelo no paciente com DVC é igual à do indivíduo normal^(26,71); entretanto, durante a deambulação, a queda pressórica é inferior à ocorrida no indivíduo saudável, gerando hipertensão venosa^(26,70).

Toda vez que um indivíduo fica de pé, é ativado um reflexo mediado centralmente, conhecido como reflexo venoarteriolar. Ao assumir o ortostatismo, a abrupta redução do retorno venoso causa um aumento importante e imediato da resistência arteriolar pré-capilar (fechamento dos esfíncteres pré-capilares), mantendo todo sistema vascular equilibrado. Quando um membro é posicionado abaixo do nível do coração, o efeito da gravidade faz aumentar as pressões arteriais e venosas locais e, portanto, também aumenta as pressões capilares. Ocorre uma atenuação fisiológica do aumento da pressão capilar mediada pelo reflexo venoarteriolar, que contrai os esfíncteres pré-capilares, a vasoconstrição postural. Esse mecanismo pode estar alterado em algumas doenças como diabetes melito e a própria DVC dos MMII⁽⁷²⁾.

1.8 Microcirculação e doença venosa crônica

Microcirculação é o termo usado para descrever vasos com diâmetro interno médio inferior a 100 μm , em órgãos responsáveis pela distribuição sanguínea tecidual e cuja organização depende da estrutura e das funções específicas do tecido. Eles incluem arteríolas, vênulas, capilares (tamanho variando de 4 a 10 μm), anastomoses arteriovenosas na pele das extremidades e capilares e ductos coletores linfáticos. Na pele, os capilares são localizados principalmente na camada superficial papilar da derme, onde as demandas nutricionais são significativas, enquanto as vênulas e arteríolas estão dispostas em duas a quatro redes paralelas sobrepostas na derme, para fins de termorregulação ⁽²⁹⁾.

1.8.1 Microcirculação: uma breve descrição

O leito vascular pode ser dividido, de maneira ampla, em três componentes: grandes vasos (macro), vasos de médio calibre (resistência) e pequenos (micro) vasos. Os primeiros são essencialmente vasos de condução, já os vasos de resistência (diâmetro 100-500 μm) estão principalmente envolvidos na regulação da pressão sanguínea, enquanto o leito microvascular representa a chamada estrutura de “nutrição” e remoção de produtos da excreção celular. A microcirculação compreende arteríolas, que se ramificam progressivamente até chegar aos capilares de 5 μm . Estes são organizados em unidades, cada unidade compreendendo cerca de 15-20 capilares, que dependem de uma mesma arteríola terminal de alimentação ^(73,74).

Há marcada heterogeneidade no endotélio microvascular, não só de acordo com o tecido, mas também dentro do mesmo órgão, conforme o segmento de vaso, assim como as suas ramificações ⁽⁷⁵⁾.

As diferenças pronunciadas na estrutura da parede do vaso são observadas uma vez que CMLs tendem a reduzir com a diminuição do diâmetro arteriolar, até chegar aos capilares que são compostos apenas por uma única camada de células endoteliais sobreposta à membrana basal capilar ⁽⁷³⁾. Isso é acompanhado por mudanças adaptativas nos mecanismos bioquímicos: por exemplo, foi sugerido que a vasodilatação torna-se menos dependente do óxido nítrico (NO) e mais do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), com diminuição do diâmetro arteriolar ⁽⁷⁶⁾.

A microcirculação é responsável pela transferência do oxigênio presente nas hemácias para as células parenquimatosas, atendendo às necessidades energéticas. Outras funções incluem regular a troca de solutos entre o espaço intravascular e extravascular e transportar hormônios e nutrientes para as células dos tecidos, além de mediar a atividade funcional do sistema imunológico e da hemostasia⁽⁷⁷⁾.

A pressão ambulatorial elevada no sistema venoso periférico de pacientes com IVC manifesta-se não apenas na forma de alterações macrocirculatórias, mas também e particularmente em alterações microcirculatórias⁽⁷⁸⁾.

Sabe-se que alguns fatores de risco genéticos, ambientais e comportamentais (por exemplo, história familiar, sazonalidade e posição ortostática/atividades de trabalho) podem causar um aumento na pressão hidrostática, levando à disfunção valvar e, em seguida, ao refluxo venoso. Os sintomas dos distúrbios venosos são bioquímica e molecularmente mediados pelas respostas inflamatórias da parede venosa; em particular, o aumento da permeabilidade e a passagem de leucócitos do sistema circulatório para a matriz extracelular favorecem o aparecimento de edema, peso e dor. Esse ponto de partida começa a partir das vênulas pós-capilares da microcirculação (onde a carga inflamatória se concentra sob as condições de alta pressão de refluxo hidrostático) e, em seguida, é transferido para vasos maiores e levado como sinalização prejudicial para as células endoteliais e válvulas venosas através da infiltração de leucócitos no microambiente perivenoso⁽⁷⁹⁾.

Os capilares não modificam ativamente seu diâmetro devido à ausência de músculo liso em sua parede. As mudanças passivas de diâmetro ocorrem por alterações da resistência pré e pós-capilar. A densidade capilar funcional (quantidade de capilares com hemácias em movimento por unidade de área de tecido) varia de acordo com as necessidades metabólicas dos tecidos. No cérebro e no miocárdio, encontramos maior densidade capilar funcional (DCF) que no músculo esquelético⁽⁷²⁾.

1.8.2 Mecanismos de avaliação da microcirculação

Desde a primeira descrição das células por Robert Hooke em 1665, pesquisadores de todo o mundo fizeram grandes esforços para aprender sobre esse microuniverso. William Harvey descreveu a circulação sanguínea como um sistema de circuito fechado, no século XVII, dando os primeiros passos para a descoberta da microcirculação⁽⁸⁰⁾. Por que é tão importante

estudar a microcirculação? Porque o seu correto funcionamento é um pré-requisito para a nutrição e oxigenação tecidual⁽⁸¹⁾. De fato, distúrbios microvasculares têm sido envolvidos na fisiopatologia de várias doenças crônicas, como doença vascular periférica, DM, hipercolesterolemia, hipertensão, insuficiência renal crônica, doença aneurismática da aorta abdominal, insuficiência venosa e obesidade, bem como na menopausa e idade avançada^(81, 82).

Desde os primórdios da capilaroscopia, a observação simples e não invasiva das papilas capilares através da epiderme, mostrou diminuição da DCF, aumento do tamanho e tortuosidade capilar e heterogeneidade desses parâmetros, sendo Gilje⁽⁸³⁾ o primeiro a demonstrar esses achados.

Avaliação da microcirculação pode ocorrer por meio de duas abordagens; a primeira abordagem envolve a avaliação da chegada e captação do substrato no tecido e a segunda depende da visualização direta dos vasos microcirculatórios para determinar as características morfológicas, de fluxo e da sua densidade⁽⁸⁴⁾. Exemplos da primeira abordagem incluem espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS)⁽⁸⁵⁾ e fotometria de extinção de fluorescência que fornecem uma estimativa da oxigenação tecidual e capnometria sublingual que, avaliando o grau de produção de dióxido de carbono em um determinado leito tecidual, fornece um marcador substituto de perfusão⁽⁸⁶⁾. Esses métodos produzem uma visão geral agregada do desempenho microcirculatório, mas podem ser influenciados pela heterogeneidade frequentemente encontrada nos leitos dos vasos microcirculatórios. São muito usados em pacientes com sepse⁽⁸⁴⁾.

O segundo método de avaliação microcirculatória baseia-se na visualização direta de pequenos vasos (arteríolas, vênulas e capilares) em vários locais do corpo. O desenvolvimento de microscópios portáteis revolucionou esta área de pesquisa.

Nos últimos vinte anos, uma técnica aprimorada de capilaroscopia, a técnica de imagem espectral de polarização ortogonal (OPS *orthogonal polarization spectral imaging*) usada no Cytoscan (Cytometrics Inc, Filadélfia, Estados Unidos da América), permitiu estudar as alterações dos capilares cutâneos em pacientes C1 a C6 da classificação CEAP. O Cytoscan avaliava parâmetros microcirculatórios, como DCF (capilares/mm²), diâmetro da papila dérmica (DPD, μ m) para quantificar edema, o maior diâmetro do novelo capilar (DNC, μ m) para avaliar seu grau de alteração, o diâmetro do ramo capilar (μ m) para descrever as alterações de diâmetro e a morfologia capilar (MC, % de capilares anormais por campo). Foi demonstrado que todos esses valores estavam progressivamente alterados em pacientes C1 a C6 e que os valores em pacientes com DVC foram significativamente diferentes dos encontrados em indivíduos saudáveis ($P < 0,05$)⁽⁸⁷⁾. Porém, os dispositivos portáteis de primeira geração que

produziam imagens por OPS⁽⁸⁸⁾, tinham um campo de visão um tanto limitado, além dos dispositivos serem relativamente volumosos.

Mais tarde, desenvolveram-se dispositivos que utilizavam a técnica de *Sidestream Dark Field* (SDF)⁽⁸⁹⁾. Essa tecnologia foi incorporada ao Microscan Videomicroscópio (Microvision Medical, Amsterdam, Holanda). A sonda SDF é coberta por uma capa descartável e colocada diretamente na superfície dos tecidos. Existem seis LEDs de posicionamento concêntrico com comprimento de onda de 530 nm, correspondente à faixa de absorção da hemoglobina⁽⁸⁴⁾. O núcleo central da sonda possui uma câmera de vídeo e nenhum contato com o anel externo, onde a luz impede que os reflexos da superfície interfiram na coleta de imagens. A profundidade máxima de penetração da imagem SDF é de 500 µm, permitindo estudos microcirculatórios na epiderme e na derme superior⁽⁸⁰⁾. SDF mostra as hemácias como estruturas fluidas pretas, cercadas por um fundo branco/acinzentado⁽⁸⁴⁾. A sonda SDF usa apenas lentes objetivas de 5x (ampliação: 380x) e pode ser colocada em qualquer órgão ou superfície desejada⁽⁸⁰⁾.

O aparelho óptico de última geração para avaliação da microcirculação é o Cytocam[®] (Braedius Medical, Amsterdam, Holanda), que utiliza a técnica *Incident Dark Field* (IDF). Esta técnica, originalmente descrita por Sherman e colaboradores, na década de 1970⁽⁹⁰⁾, é semelhante à SDF, na medida em que usa um anel de LEDs circunferenciais para iluminar o tecido alvo tangencialmente. No entanto, a velocidade do estroboscópio do LED é significativamente mais lenta no dispositivo Cytocam[®] (2 ms versus 16 ms); isso teoricamente produz menos distorção da imagem dos eritrócitos, permitindo potencialmente uma análise de fluxo automatizada mais precisa. O Cytocam[®] é uma pequena câmera portátil, que pesa consideravelmente menos do que o dispositivo Microscan[®] SDF da geração anterior (115 versus 350 g)⁽⁸⁴⁾.

No trabalho de Hutchings e colaboradores as análises confirmaram a comparabilidade da coleta de dados de cada dispositivo e não mostram nenhuma evidência de viés. Os dados microcirculatórios produzidos pelos dois dispositivos (IDF x SDF) são comparáveis e isso deve permitir que os pesquisadores façam a transição com confiança para o novo dispositivo, mantendo a integridade dos dados previamente registrados com a tecnologia precursora⁽⁸⁴⁾.

É recomendado limitar o tempo de gravação a 20 s, porque pode ser difícil manter uma imagem clara e estável por um período mais longo⁽⁹¹⁾. E como a microcirculação é heterogênea em muitos estados de doença, foi proposto que várias áreas fossem avaliadas⁽⁹¹⁾.

1.9 Tratamentos: clínico, medicamentoso, intervencionista

A escolha do tratamento depende do estágio da doença e diversos tratamentos são usados para atender a diferentes objetivos ⁽⁹²⁾.

1.9.1 Tratamento clínico (ou conservador)

1.9.1.1 Reabilitação venosa

A reabilitação de pacientes com doenças venosas dos MMII consiste em todas as intervenções não farmacológicas e não cirúrgicas, com o objetivo de prevenir a progressão da doença e complicações, redução de sintomas e melhora da QV⁽⁹³⁾.

É fundamental considerar todas as comorbidades que possam influenciar o retorno venoso e tratá-las sempre que possível (obesidade, insuficiência cardíaca ou respiratória, insuficiência renal e distúrbios metabólicos, doenças neurológicas, musculares ou articulares e, por fim, lesões cutâneas)⁽⁹³⁾. O exercício físico, visando a força muscular dos MMII e a mobilidade do tornozelo, e a fisioterapia podem melhorar a mobilidade geral, promover a perda de peso, fortalecer a bomba muscular da panturrilha e aumentar a amplitude dos movimentos do tornozelo, tudo isso facilitando o retorno venoso (“reabilitação venosa”)⁽⁹³⁾.

1.9.1.2 Terapia compressiva

A compressão dos MMII tem sido usada para tratar VVs desde os tempos bíblicos⁽⁹⁴⁾ e é amplamente difundida. Consiste principalmente em quatro diferentes modalidades de compressão: meias elásticas de compressão graduada (MECG), bandagens elásticas e inelásticas, dispositivos de compressão ajustável e dispositivos de compressão pneumática intermitente (CPI)⁽¹⁹⁾.

As MECG são muito utilizadas como tratamento de primeira linha de VVs⁽⁹⁵⁾. Elas funcionam comprimindo as veias superficiais, mantendo-as colabadas e vazias, impulsionando assim mais sangue para o sistema venoso profundo. Isso resulta em uma redução da pressão venosa na perna e subsequentemente, uma diminuição no edema⁽⁹⁵⁾. A mais prescrita é a *European Standard Class II*, exercendo pressão entre 23 mmHg e 32 mmHg⁽⁹⁵⁾ e tem se mostrado eficaz no alívio dos sintomas em pacientes com classe clínica C1s – C3s CEAP, diminuindo a dor, a sensação de peso, as câibras e o edema relacionados à DVC^(96,97).

1.9.2 Tratamento medicamentoso

As medicações orais são frequentemente prescritas para pacientes com DVC sintomática. As drogas venoativas (DVAs) ou flebotônicas são uma classe farmacológica heterogênea, que engloba tanto compostos sintéticos quanto compostos extraídos de plantas. Entre as DVAs, os flavonoides correspondem a uma classe de compostos polifenólicos encontrados em plantas, e muitos estudos sugerem que eles são eficazes para o tratamento da DVC sintomática. Embora a ação dos flavonoides não seja totalmente compreendida, eles demonstraram aumentar o tônus venoso através da modulação da sinalização noradrenérgica. Além disso, investigações *in vitro* e *in vivo* sugerem que eles atuam principalmente na parede venosa, através de propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que podem ser seus principais mecanismos de ação⁽⁹⁸⁾. Essas drogas são seguras, mesmo quando outros medicamentos são usados concomitantemente (como anti-hipertensivos ou estatinas)⁽⁹⁹⁾.

As DVAs são consideradas um componente importante do tratamento médico (conservador) dos distúrbios venosos crônicos, não apenas como um tratamento único quando a compressão é contraindicada, como em pacientes com doença arterial periférica ou que não a toleram por causar prurido ou pela alta temperatura ambiente, mas também em combinação com a compressão em todo o espectro de gravidade da doença, classificação CEAP C0s a C6⁽¹⁰⁰⁾.

A diosmina (diosmetina 7-O-rutinoside) é um glicosídeo flavonoide natural, que pode ser isolado de várias fontes vegetais ou derivado da hesperidina, outro flavonoide, que é química e estruturalmente muito semelhante⁽⁹⁸⁾. Várias medicações contendo diosmina estão disponíveis, incluindo a fração de flavonoides purificados e micronizados (FFPM) que contém 90% de diosmina e 10% de hesperidina. A micronização é um processo mecânico que reduz o

diâmetro médio das partículas sólidas para melhorar a absorção intestinal ⁽¹⁰¹⁾. Algumas de suas formas comercializadas são: Daflon[®] (laboratório Servier), Diosmin[®] (laboratório Aché), Pervivasc[®] (laboratório Eurofarma) e Dhivas[®] (laboratório Supera).

Os efeitos anti-inflamatórios das DVA já foram extensivamente documentados⁽¹⁰²⁾. O mecanismo de ação da FFPM inclui ação hemorreológica benéfica, melhorando a estase através do aumento da velocidade das hemácias⁽¹⁰³⁾, inibição da síntese de prostaglandinas e radicais livres. Além de diminuição do extravazamento microvascular induzido por bradicinina, que pode atuar favoravelmente para inibir a ativação, aprisionamento e migração de leucócitos⁽¹⁰⁴⁾. Também podemos citar a melhoria da reatividade microvascular e da DCF, com um efeito protetor contra o extravazamento de macromoléculas após a aplicação de substâncias que aumentam a permeabilidade e uma supressão da adesão de leucócitos em modelos animais de isquemia / reperfusão ^(102,105). Além disso, o tratamento com FFPM diminui os níveis de alguns marcadores plasmáticos de ativação endotelial^(106, 107) e a expressão superficial de L-selectina por neutrófilos e monócitos ⁽¹⁰⁸⁾.

Diretrizes internacionais da *European Society for Vascular Surgery* (2022)⁽¹⁹⁾, *European Venous Forum/International Union of Angiology/Cardiovascular Disease Educational and Research Trust/Union Internationale de Phlébologie* (2018)⁽¹⁰⁹⁾, a *Society for Vascular Surgery* e o *American Venous Forum* (2011)⁽¹¹⁰⁾: recomendam fortemente o uso da FFPM para reduzir os sintomas e sinais de DVC e para a cicatrização de UVs como adjuvante da terapia de compressão⁽¹¹¹⁾.

Concluindo, com base em evidências de alta qualidade, a FFPM é altamente eficaz na melhora dos sintomas das pernas, do edema e da QV em pacientes com DVC⁽¹⁰⁰⁾.

1.9.3 Tratamento intervencionista

Em pacientes com DVC com incompetência venosa superficial, as estratégias de manejo dependem principalmente da apresentação clínica (histórico, sintomas, sinais) e achados do ECD, que são obrigatórios para a tomada de decisão adequada. Além disso, o impacto negativo da DVC na QV deve ser considerado. Muitos estudos mostraram o efeito benéfico do tratamento intervencionista nos sintomas venosos, bem como na QV específica e genérica da doença, não apenas em pacientes com DVC já com alterações cutâneas (CEAP classe clínica C4 – C6), mas também naqueles com apenas varizes ^(19, 112).

Os tratamentos intervencionistas englobam: a escleroterapia (líquida ou com espuma), os tratamentos endovasculares (endo laser e radiofrequência) e a cirurgia. Os dois primeiros são considerados como minimamente invasivos. No serviço de Angiologia do HUPE, a escleroterapia líquida e a escleroterapia com espuma (EE) ecoguiada são os métodos utilizados, por serem facilmente realizados ambulatorialmente e por terem baixo custo. Não temos acesso ao endo laser ou a cirurgia de varizes (alto custo).

A cirurgia e as técnicas minimamente invasivas são semelhantes em termos de eficácia ou segurança, de modo que o custo relativo dos tratamentos se torna um dos fatores decisivos⁽¹¹³⁾. Porém, as técnicas acima podem não ser aplicáveis a todos os pacientes em todo o mundo, pois a relação custo-benefício depende em grande parte dos recursos locais e da situação dos cuidados de saúde⁽¹⁹⁾.

Com base em todos esses achados, justifica-se o tratamento intervencionista para pacientes com VVs sintomáticas não complicadas decorrentes de incompetência venosa superficial (CEAP classe clínica C2s)⁽¹⁹⁾.

1.9.3.1 Escleroterapia

A escleroterapia refere-se à introdução de uma substância na luz de um vaso, provocando uma lesão endotelial e levando a oclusão do vaso⁽¹¹⁴⁾. A extensão do dano parietal determina a eficácia da solução⁽¹¹⁵⁾.

As soluções esclerosantes podem ser divididas em três categorias, baseadas em seu mecanismo de produção de lesão endotelial:

- a) Soluções detergentes: produzem dano endotelial pela interferência com os lipídios da superfície celular⁽¹¹⁶⁾. Causam desnaturação das proteínas, resultando na perda de lipídios da superfície celular e ruptura da membrana celular endotelial⁽¹¹⁷⁾. São exemplos: polidocanol e tetradecil sulfato de sódio (*Sodium Tetradecyl Sulphate*, STS).
- b) Soluções osmóticas: danificam a parede celular por desidratação das células endoteliais através do gradiente osmótico (salina hipertônica, glicose hipertônica)⁽¹¹⁷⁾.

- c) Agentes irritantes químicos: atuam como agentes corrosivos que induzem danos por destruição cáustica direta das células endoteliais (glicerina, etanol) ⁽¹¹⁷⁾.

Com a sua introdução nas décadas de 1920 e 1930, os esclerosantes detergentes logo se tornaram, e ainda são, os tipos de esclerosantes mais populares em todo o mundo para o tratamento de VV ⁽¹¹³⁾. Eles produzem dano endotelial por múltiplos mecanismos associados a uma diminuição na tensão superficial da célula endotelial, interferência com lipídios da superfície celular, rompimento do cemento intercelular e extração de proteínas da superfície celular. Ao variar a concentração do detergente e o tempo que ele fica em contato com a parede do vaso, o grau de dano pode ser controlado. Infelizmente, devido à diluição com sangue, não há como determinar quanto do agente esclerosante está em contato íntimo com a superfície endotelial e quanto permanece em circulação ⁽¹¹³⁾.

A capacidade de se tornar uma espuma ao ser agitado, aumenta a potência dos esclerosantes detergentes entre 2 e 4 vezes, ao deslocar mecanicamente o sangue e, assim, maximizar a área de superfície e o tempo em contato com o endotélio. Este processo tem a vantagem de usar concentrações e volumes de esclerosante menores e, presumivelmente, menos alergênicos ou menos tóxicos para os tecidos ⁽¹¹³⁾.

Polidocanol (Hidroxi Polietoxidodecano): Polidocanol laurel macro gel 400 laureth-9 (POL) foi sintetizado pela primeira vez em 1936 e comercializado como um anestésico tópico e local sob o nome comercial SCH-600 (Kreussler & Co. GmbH). Este anestésico local de uretano, difere dos agentes anestésicos clássicos de éster e amida porque não possui um anel aromático. Foi usado como anestésico tópico em pomadas e loções para irritação da pele, queimaduras e picadas de insetos e como anestésico peridural. A capacidade do POL de esclerosar os vasos sanguíneos sem danos significativos aos tecidos circundantes levaram ao seu uso como esclerosante na década de 1960. Em 1967, foi registrado na República Federal da Alemanha como aetoxisclerol (comunicação pessoal, Kreussler) ⁽¹¹³⁾.

É considerado um dos mais versáteis e seguros agentes escleroterápicos, associado a reações alérgicas raras, baixo risco para necrose com extravasamento e pouco ou nenhum desconforto com a sua injeção ⁽¹¹³⁾.

1.9.3.2 Escleroterapia com espuma

A EE é uma técnica minimamente invasiva amplamente aceita e frequentemente utilizada para o tratamento de VV (118). Além do fato de ser eficaz, barata e fácil de (re) aplicar, também pode ser usada para tratar uma variedade de veias incompetentes, desde pequenas veias reticulares e telangiectasias até veias safenas primárias ou recorrentes ⁽¹¹⁹⁾.

Em 1939, o uso de espuma na escleroterapia foi mencionado pela primeira vez na literatura. Desde então, uma ampla gama de métodos tem sido usada para criar e injetar a espuma em varizes ⁽¹¹⁹⁾. Na década de 1990, Cabrera Garrido e colaboradores ⁽¹²⁰⁾ e Monfreux ⁽¹²¹⁾ publicaram métodos de produção da espuma, que foi utilizada para tratamento da VSM e malformações vasculares, guiadas por ultrassom. Cabrera Garrido e colaboradores ⁽¹²⁰⁾ relataram que a espuma ampliou muito a faixa de diâmetro da veia que poderia ser tratada por escleroterapia ⁽¹¹⁷⁾.

O agente esclerosante atualmente usado com frequência é o polidocanol, disponível em concentrações de 0,5%, 1% e 3% que contêm 10, 20 ou 60 mg de polidocanol em cada solução de ampola de 2 ml ⁽¹²²⁾. Também é possível encontrar em concentrações de 0,25% e 2%.

A espuma criada é estável cerca de 1 a 2 minutos, assim deve ser injetada imediatamente ⁽¹¹⁷⁾. A sua meia vida varia de acordo com a concentração do polidocanol: 115 a 157 segundos para POL 1% e 143 a 192 segundos para POL 3% ⁽¹¹⁹⁾. A eficácia do tratamento com EE depende da estabilidade da espuma injetada, pois a espuma mais estável tem maior tempo de contato com a parede venosa, aumentando potencialmente a sua eficácia ⁽¹²³⁾.

A EE é mais eficaz que a forma líquida para tratar vasos de maior diâmetro ⁽¹¹⁷⁾. De acordo com a reunião de consenso europeu, a maioria dos especialistas usa espuma para o tratamento de veias de tamanho entre 3 e 6 mm (96% dos participantes), 6 e 8 mm (84%) e até 15 mm (60%). Em contraste, uma minoria de participantes usa espuma para tratar telangiectasias menores que 1 mm (29%) ou veias maiores que 18 mm (25%) ⁽¹²⁴⁾.

As diretrizes atuais do consenso de NICE recomendam que considerem o tratamento para pacientes com varizes primárias ou recorrentes sintomáticas, alterações cutâneas nos membros inferiores secundárias a IVC, TVS ou úlceras venosas nas pernas ⁽¹²⁵⁾.

Em relação a recorrência após o tratamento, essas diretrizes do NICE afirmam que "uma revisão dos dados dos ensaios de procedimentos intervencionistas indica que a taxa de recorrência clínica das varizes, três anos após o tratamento, provavelmente está entre 10 e 30%" ⁽¹²⁵⁾. O sucesso técnico da EE ecoguiada para a doença da VSM é inferior às modalidades por endo laser e cirúrgica e o retratamento é mais comum. No entanto, a melhora clínica e da QV relatada pelo paciente é semelhante entre essas três modalidades. A EE ecoguiada demonstrou um excelente perfil de segurança comparável ou superior a outras modalidades ⁽¹²³⁾.

1.9.3.2.1 Vigilância, monitoramento com ECD e evolução clínica

Existem várias finalidades para o acompanhamento com ECD. Estas incluem a avaliação inicial do tratamento e das complicações (como TVP pós-procedimento), a identificação de possíveis necessidades de intervenção adicional, a identificação da evolução da doença e recorrência, além da realização de pesquisas sobre mecanismos e resultados do procedimento. Dessa forma, o monitoramento com ECD após 1-4 semanas é importante ⁽⁶²⁾.

Além do uso no pós, o ECD também é importante durante o procedimento. A espuma funciona como um meio de contraste ultrassonográfico eficiente, por causa do ar que contém. Sua injeção é monitorada facilmente. Seu aspecto ultrassonográfico é o de um núcleo (centro) hiperecogênico sólido, com um sombreado acústico concomitante. A espuma pode ser visualizada, pela ultrassonografia, fluindo distalmente no membro elevado. Ela flui seletivamente pelas valvas incompetentes e é bloqueada pelas valvas competentes ⁽¹¹⁶⁾.

A avaliação da eficácia da escleroterapia inclui questões clínicas, morfológicas e hemodinâmicas ⁽¹²⁶⁾. A perviedade, oclusão (total ou parcial) ou desaparecimento da veia devem ser avaliados. Essa avaliação pode ser dividida em 3 níveis ou graduações, descritos na tabela 3 ⁽¹²⁷⁾:

Tabela 3 - Critérios de sucesso do tratamento pelo ECD

Grau	Critérios ecográficos	Refluxo ao Doppler
2 – Sucesso	A - Veia totalmente obliterada (desaparecimento completo da veia tratada ou cordão fibroso) B - Veia totalmente ocluída (incompressível no segmento tratado) C - Presença de veia não obliterada, com diâmetro reduzido (em relação à avaliação pré-tratamento).	Ausência de refluxo
1 – Sucesso parcial	- Incompressibilidade parcial - Oclusão parcial da veia tratada - Diminuição de seu diâmetro.	Refluxo menor que 1 s
0 - Falha	- Perviedade completa ou incompleta e/ou - Ausência de redução do diâmetro.	Refluxo maior que 1 s ou inalterado.

Fonte: Kurnicki et al. ⁽¹²⁷⁾

Do ponto de vista clínico, um bom resultado é o desaparecimento das varizes/sintomas venosos. Do ponto de vista da investigação com ECD, o resultado ideal é o desaparecimento ou oclusão total dos segmentos venosos pretendidos⁽¹²⁶⁾.

1.9.3.2.2 Possíveis complicações após escleroterapia com espuma

As complicações são raras.

TVP e TEP: o fato de que a EE possa induzir a um estado hiper coagulante e que alguns pacientes possam ter um risco aumentado de eventos trombóticos, continua sendo uma preocupação para cada especialista⁽¹²⁸⁾. Porém, Hamel-Desnos e colaboradores avaliaram as consequências da EE *in vivo*, mostrando que a espuma de polidocanol tinha apenas um efeito mínimo no sangue periférico⁽¹²⁹⁾. E um estudo de Shadid e colaboradores (2014) corrobora a hipótese de que a EE inicie vias de coagulação, mas não fornece evidência de que essa ativação resulte em um estado hiper coagulante no sangue periférico após o tratamento, pelo menos em pacientes com trombofilias já diagnosticadas⁽¹²⁸⁾.

Eventos cerebrovasculares / neurológicos são muito raros, mas foram relatados. Ocorreu um ataque isquêmico transitório após a injeção de espuma em um paciente em uma série de 1025 pacientes, com recuperação clínica completa em 30 minutos⁽¹³⁰⁾. O AVC pós-tratamento foi relatado em três pacientes em todo o mundo⁽¹³¹⁾, todos posteriormente diagnosticados com forame oval patente. Todos os três pacientes se recuperaram completamente, sem mais eventos neurológicos ou trombóticos relatados no seguimento, variando de três meses a dois anos. Outros eventos neurológicos transitórios incluem enxaqueca, distúrbios visuais, parestesia e disfasia. Embora tipicamente menores e autolimitados, sua incidência geral foi relatada em até 2% ⁽¹³²⁾. Várias teorias têm sido propostas para explicar a etiologia desses sinais e sintomas neurológicos transitórios. Uma explicação satisfatória para as sequelas neurológicas pós-EE pode ser a liberação repentina e transitória de mediadores vasoativos do endotélio lesado, para a circulação sistêmica. Elevação da endotelina-1 após EE, um potente vasoconstritor produzido por células endoteliais vasculares, que tem sido associada à patogênese da enxaqueca, foi demonstrada após EE^(133,134).

A tromboflebite superficial (TS) foi relatada em 7% (17/230) dos pacientes tratados por EE dentro de uma semana pós-procedimento⁽¹³⁵⁾. Corresponde às áreas endurecidas e elevadas

da pele, eritema, dor e sensibilidade. Geralmente responde a preparações anti-inflamatórias tópicas ou sistêmicas e pode melhorar com a aspiração local do trombo.

Embora histologicamente, esclerose venosa (deposição de colágeno resultando em formação de cicatriz), trombose venosa (formação de coágulo intravascular de fibrina) e tromboflebite venosa (formação de coágulo acompanhado de um infiltrado inflamatório) sejam entidades separadas, essas condições nem sempre são clinicamente ou ultrassonograficamente diferenciadas. Clinicamente, o diagnóstico de trombose venosa em uma veia superficial depende fortemente da co-presença de um componente inflamatório (flebítico) e, portanto, a TS sem um componente inflamatório é possivelmente subdiagnosticada em pacientes submetidos a escleroterapia. A TS após a EE é mais bem tratada com o uso de meias de compressão e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Anticoagulantes raramente são necessários, mas podem ser usados em casos seletivos ⁽¹³⁶⁾.

Considera-se que a embolia gasosa é uma possível razão para as raras complicações neurológicas relatadas com EE. Uma série de casos que analisou 82 pacientes com shunts direita-esquerda, descobriu que a embolização da bolha ocorreu em 73% (60/82) dos pacientes. A maioria das bolhas foi detectada dentro de 15 minutos da injeção de espuma e nenhum novo sintoma neurológico foi detectado no acompanhamento (1, 7 e / ou 28 dias). Uma série de casos de cinco pacientes usando uma técnica modificada, relatou que em todos os pacientes as bolhas entraram no lado direito do coração em menos de 60s e continuaram por até 50min. Nenhum dos pacientes desenvolveu sintomas neurológicos ou cardíacos⁽¹²⁵⁾.

Complicações como tosse, precordialgia, ataques de pânico, mal-estar e síncope vasovagal foram relatadas a uma taxa de 0 a 3% em uma revisão sistemática⁽¹³⁷⁾. Cefaleia foi relatada em três pacientes imediatamente após o procedimento, na série de casos de 977 pacientes (que foi resolvida em 24 horas, após analgesia) ⁽¹³⁸⁾. Foi relatada erupção cutânea em um paciente na mesma série de casos. A erupção cutânea surgiu 24 horas após o tratamento e desapareceu espontaneamente⁽¹²⁵⁾.

A frequência relatada de reações alérgicas é de cerca de 0,6%, enquanto reações anafiláticas ou anafilactóides são raramente relatadas⁽¹³⁶⁾.

Irritação cutânea e hematomas: prurido e dermatite de contato podem ocorrer com o uso de MECC e ressecamento cutâneo excessivo. Tais complicações são geralmente de natureza autolimitada e transitória e podem ser tratadas com agentes tópicos. A escleroterapia pode resultar na formação de um 'coágulo' identificado dentro do vaso tratado. Esse coágulo pode ser completamente líquido ou de consistência semissólida. Em uma revisão sistemática de quatro ensaios clínicos randomizados de escleroterapia com espuma, a frequência do coágulo retido

variou de 7,8% a 55,1%. A retenção do coágulo está geralmente associada à sensibilidade e pode predispor à pigmentação pós-tratamento. A remoção desse coágulo alivia a sensibilidade e pode ajudar a prevenir a hipercromia⁽¹³⁶⁾.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Uma vez que já é reconhecida a mudança microcirculatória progressiva de acordo com a classificação CEAP, podemos supor que a redução da hipertensão venosa causada pela insuficiência da veia safena, pós tratamento escleroterápico, possa melhorar após 90 dias a evolução da DVC, causando mudanças significativas, como alguma regressão microangiopática. Assim, espera-se obter melhora tanto nos parâmetros microcirculatórios quanto nas queixas clínicas.

Avaliar se o tratamento por escleroterapia com espuma ecoguiada melhora a microcirculação e a evolução da DVC.

2.2 Objetivos específicos

Correlacionar os dados da microcirculação com o escore clínico (VCSS) e a classificação CEAP e descrever os efeitos da escleroterapia com espuma em relação a clínica da DVC pré e pós-procedimento.

Avaliar se os pacientes tratados com escleroterapia e venotônico obtêm melhora superior na microcirculação e nos sintomas da DVC.

3 PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

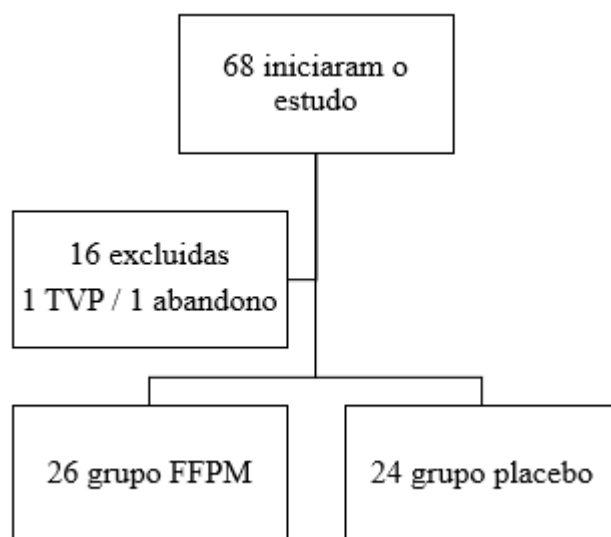
Este estudo seguiu o protocolo de pesquisa clínica nº 2271-CEP/HUPE – CAAE:10523619.6.0000.5259 aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ (ANEXO).

3.1 Pacientes

Para o presente estudo foram avaliadas 392 pacientes do sexo feminino, atendidas no ambulatório de doença venosa da UDA de Angiologia do HUPE, portadoras de varizes de grande calibre. Optamos pela inclusão somente de mulheres para tornar a amostra mais homogênea. Das pacientes avaliadas, 68 apresentavam critérios de inclusão e foram convidadas a participar do estudo (Figura 1). Entre as 18 pacientes que não terminaram, 16 foram excluídas devido a pandemia do COVID-19 (não foi possível realizar as visitas ambulatoriais nesse período, já que os atendimentos ambulatoriais estavam suspensos; porém, as pacientes foram contactadas e orientadas via telefone), 1 por abandono e 1 por TVP. Dessa forma, 50 pacientes completaram o estudo. A seleção iniciou em abril de 2019, foi suspensa de março de 2020 até março de 2021 (devido a pandemia) e terminou em agosto de 2022, após completar o número esperado de participantes.

Os critérios de inclusão e exclusão estão discriminados nas tabelas 4 e 5. O desenho esquemático das fases dos estudos estão representados na Figura 2.

Figura 1 – Divisão das pacientes por grupo de estudo



Fonte: A autora, 2023.

Tabela 4 – Critérios de inclusão

1	Mulheres em idade fértil, acima de 18 anos e inferior a 55 anos, portadoras de DVC primária com classificação CEAP C2 a C3, sintomáticas ou assintomáticas;
2	Presença de refluxo venoso superficial, visto pelo ECD, com duração superior a 0,5 segundos;
3	VSM incompetente e com calibre superior a 6,0 mm. Não foi definido calibre máximo. (De acordo com Navarro e colaboradores (2002), (139) um diâmetro da VSM $\leq 5,5$ mm na coxa prediz ausência de refluxo com uma sensibilidade de 78% e especificidade de 87%; já um diâmetro $\geq 7,3$ mm é preditor de refluxo grave, com sensibilidade de 80%, especificidade de 85% e precisão geral de 84% (29, 139). De acordo com esses dados, pacientes com diâmetro da VSM na coxa $\leq$ de 5,5 mm poderiam ser poupados de cirurgia, pois esse diâmetro indica baixa quantidade de refluxo venoso (139) e por essa razão, optamos em só tratar safenas ≥ 6 mm);
4	Veia safena parva (VSP) incompetente e com calibre superior a 5,0 mm;
5	Varizes tributárias safênicas incompetentes e com calibre superior a 5,0 mm, associadas à insuficiência de troncos safênicos;
6	Máximo de duas comorbidades leves e controladas (como por exemplo: hipotireoidismo controlado);
7	Não-obesas ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$);
8	Capaz de cooperar, comparecer as visitas e fornecer o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da participação no estudo. (APENDICE 1)

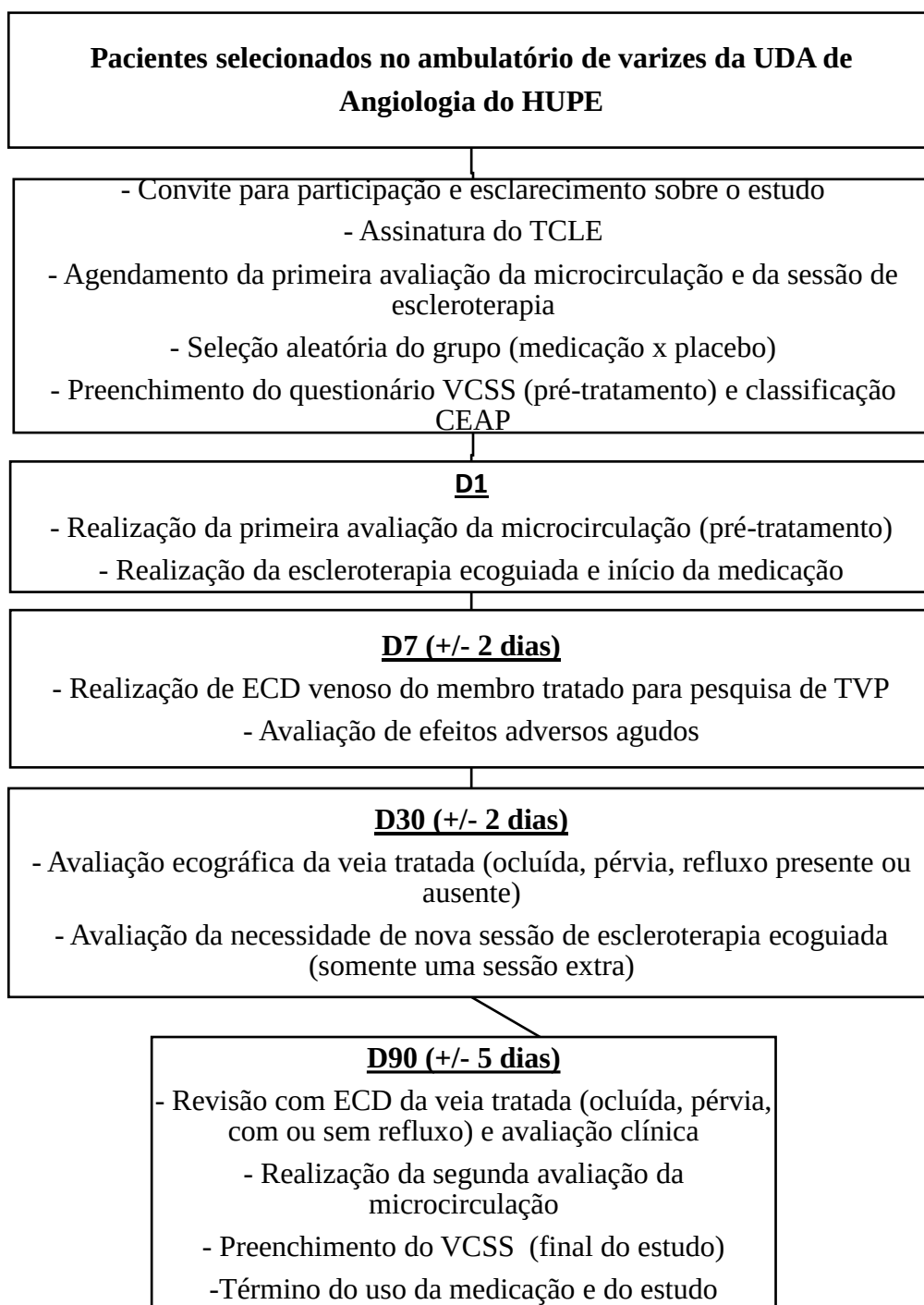
Fonte: A autora, 2023.

Tabela 5 - Critérios de exclusão

1	Pacientes portadoras de DVC secundária;
2	Pacientes portadores de varizes tributárias sem relação com os troncos safênicos;
3	História pessoal de TEP;
4	Episódio agudo de tromboembolismo venoso, ainda em uso de anticoagulante ou de TEV nos últimos doze meses;
5	Gestação e puerpério;
6	Presença de forame oval patente, previamente descrito pela paciente;
7	Alergia prévia ao polidocanol ou à diosmina + hesperidina;
8	Paciente restrita ao leito ou com mobilidade reduzida;
9	Neoplasia ativa;
10	Portadoras de obesidade, com IMC > ou = 30;
11	Portadoras de trombofilia, previamente diagnosticada;
12	Doença sistêmica grave;
13	Escala de Fitzpatrick acima de IV (ou seja, tipo V: pele morena escura e tipo VI: pele negra), pela dificuldade na aferição da microcirculação nestes fototipos. Isto se deve à semelhança de contraste entre a hemoglobina das hemácias e a melanina, pigmentos que absorvem comprimentos de onda muito similares. A escala de Fitzpatrick é uma classificação numérica para a cor da pele humana. Foi desenvolvido em 1975 por Thomas B. Fitzpatrick como uma forma de estimar a resposta de diferentes tipos de pele à luz ultravioleta. Foi inicialmente desenvolvido baseado na cor da pele e dos olhos, posteriormente alterada para se basear nos relatos de pacientes sobre como sua pele responde ao sol. A escala de Fitzpatrick continua sendo uma ferramenta reconhecida para a pesquisa dermatológica da pigmentação da pele humana. É graduada de I a VI (140);
14	Diabetes do tipo I ou II (pela possibilidade de ocorrência de microangiopatia e/ou neuropatia diabética, associada a possível fonte de viés no resultado. Kuryliszyn-Moskal e colaboradores (2010) detectaram microangiopatia cutânea em 81% dos pacientes com DM tipo 1 (141). Tibriça e colaboradores (2007) também demonstraram microcirculação cutânea prejudicada em pacientes com esse tipo de DM (142);
15	Portador de úlcera venosa ou lesão dermatológica com comprometimento da região maleolar medial, que impossibilite a avaliação da microcirculação;
16	Insuficiência do sistema venoso profundo (por síndrome pós-trombótica);
17	Tabagismo;
18	Realização de tratamentos vasculares (escleroterapia, cirurgia de varizes, endo laser de varizes) nos últimos 12 meses, no membro selecionado;
19	Linfedema ou alguma outra patologia edemigênica;
20	Hipertensão arterial sistêmica;
21	CEAP classes 1, 4, 5 ou 6;
22	Participação atual em outro estudo ou no último ano.

Fonte: A autora, 2023.

Figura 2- Desenho esquemático das fases do estudo



Fonte: A autora, 2023.

3.2 Materiais e métodos

3.2.1 Visita de seleção

Após consulta ambulatorial na UDA de angiologia do HUPE, as pacientes eram convidadas a participar do estudo e aquelas que concordavam seguiam para a realização de exame físico e anamnese específicos. Além disso, as medidas antropométricas (peso, altura, diâmetro da panturrilha, tornozelo e coxa) e pressão arterial (sentada) eram realizadas.

A avaliação clínica inicial concentrou-se em avaliar sinais de doença venosa, e o exame da paciente era realizado em decúbito dorsal e em ortostatismo, em sala com boa iluminação. Os pulsos arteriais periféricos eram examinados. As varizes eram avaliadas quanto ao calibre e a distribuição nos membros.

3.2.2 Realização de ECD venoso

Aquelas com IMC < 30 kg/m², varizes primárias, classificação CEAP 2 ou 3 e sem comorbidades, eram encaminhadas para a realização do ECD venoso do membro inferior. O aparelho de ultrassonografia utilizado era da marca Philips®, modelo Epic – 7, disponível na UDA – Angiologia.

O ECD foi realizado de acordo com a literatura, com as pacientes em decúbito dorsal para avaliar o sistema venoso profundo e em posição ortostática para análise do sistema superficial, utilizando-se transdutores lineares (7,5–14 MHz). Para as veias superficiais, o refluxo foi considerado como fluxo retrógrado com duração maior que 0,5 segundos⁽⁶³⁾.

Figura 3 - Protocolo de exame ecográfico, com as pacientes em ortostatismo. Aparelho utilizado (Philips®, modelo Epic 7C)



Fonte: A autora, 2023.

Foram estudadas as veias femorais, poplíteas, tibiais, musculares, safenas magnas e parvas, tributárias, varizes não safênicas e veias perforantes. As medidas dos diâmetros venosos, pela imagem em corte transversal, eram realizadas pelo diâmetro anteroposterior da veia, da camada adventícia a adventícia.

O diâmetro da VSM foi medido em 7 diferentes locais: terço proximal, médio e distal da coxa; joelho; e terços proximal, médio e distal da perna. As pacientes assumiram a posição ortostática, com a perna examinada um passo à frente, relaxada e levemente flexionada, em rotação externa; mantendo o peso do corpo no membro contralateral. O exame foi realizado pela própria pesquisadora. (Figura 3)

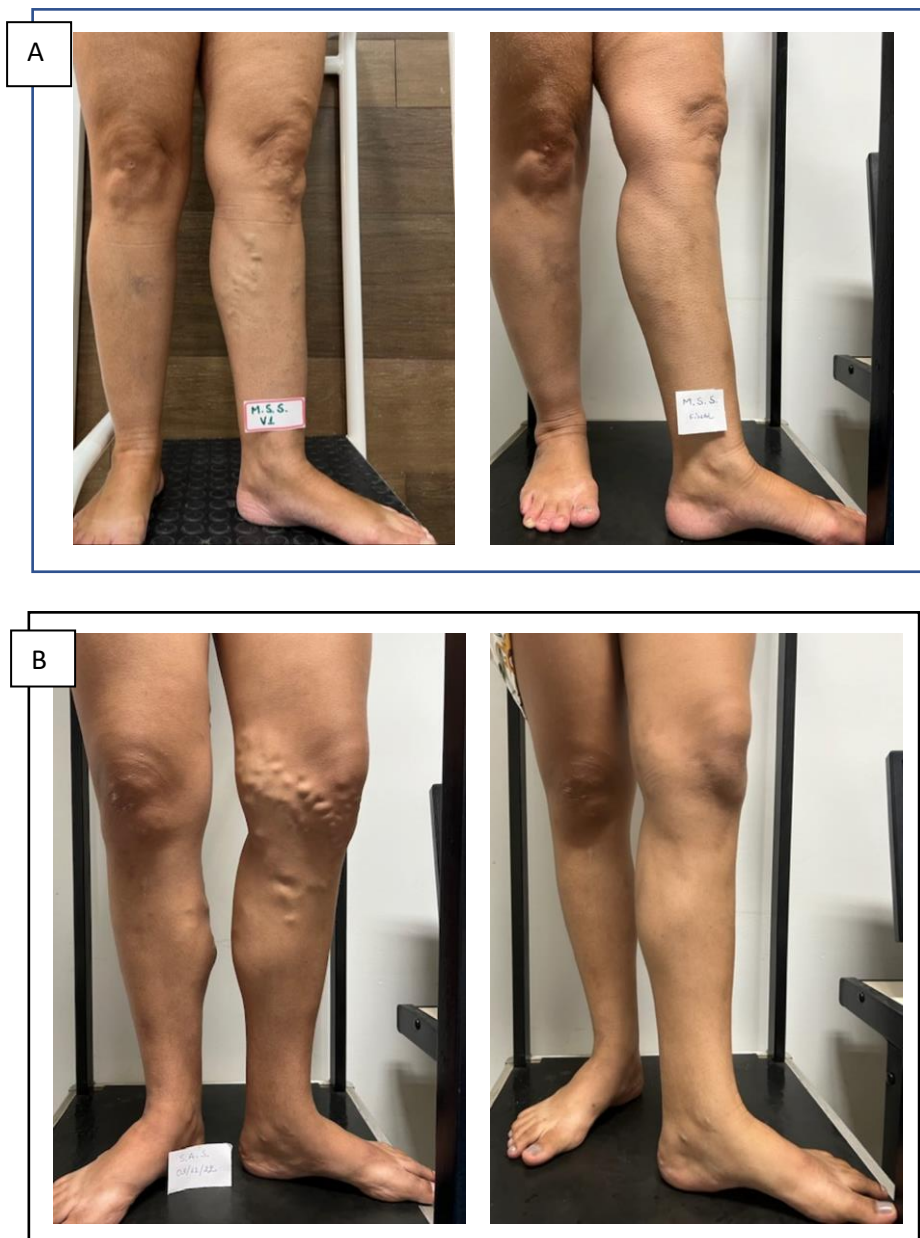
3.2.3 Randomização, assinatura do TCLE e registro fotográfico

Caso a candidata também preenchesse os critérios ecográficos, era agendada a leitura da microcirculação e a sessão de escleroterapia. Além disso, a paciente era randomizada, assinava o TCLE e recebia um número de pesquisa.

A randomização foi realizada por terceiros, aleatoriamente, utilizando programa de Excel modo aleatório, dessa forma, nem a pesquisadora principal e nem a paciente sabiam qual o grupo (medicação x placebo) da participante.

Na visita inicial (D0) e na visita final (D90), era realizado registro fotográfico do membro inferior tratado. O objetivo foi auxiliar em avaliações posteriores dos resultados e efeitos do método (Figura 4).

Figura 4 – Registro fotográfico de duas pacientes, no pré e pós-tratamento



Fonte: A autora, 2023.

3.2.4 Entrega e recolhimento da medicação

Dentre as pacientes que terminaram o estudo, 26 receberam FFPM (a medicação utilizada foi o Daflon 1000[®], laboratório Servier), e 24 receberam placebo (substância inerte, produzida na farmácia de manipulação Nobrega, RJ). Os comprimidos foram colocados em frascos, com o número de pesquisa da paciente, mas sem especificação no rótulo de qual das duas substâncias continha. (Figura 5). Os frascos eram dispensados e recolhidos por um funcionário da UDA de Angiologia, independente do estudo. A paciente recebia o primeiro frasco na visita D1, contendo 35 comprimidos. Ao retornar para a visita de 30 dias, devolvia esse frasco para o funcionário da UDA de Angiologia e recebia o segundo frasco, contendo 70 comprimidos. Esse segundo frasco era recolhido na visita final (D90).

Figura 5 – Frascos utilizados para a entrega da medicação (Daflon[®] ou placebo) e modelo de rotulo utilizado



Fonte: A autora, 2023.

As pacientes eram avaliadas em relação às classificações CEAP e VCSS pré e pós-tratamento (D0 e D90). Qualquer efeito adverso era relatado.

3.2.5 Avaliação da microcirculação

A leitura da microcirculação era realizada preferencialmente no período da manhã, no Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BioVasc), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Todo o estudo foi coordenado pela Professora Eliete Bouskela.

Iniciamos a pesquisa utilizando o aparelho CytoCam[®], porém, em 2021 foi preciso trocar para o aparelho Microscan[®]. Todas as pacientes realizaram o exame pré e pós-tratamento no mesmo aparelho. Em ambos os casos, os parâmetros microcirculatorios estudados foram: densidade capilar funcional, número de capilares patológicos, morfologia capilar, diâmetro da papila, diâmetro do novelo capilar e diâmetro do capilar.

As análises foram realizadas com a utilização do *software* SAM[®] (Sistema de Avaliação da Microcirculação), desenvolvido pelo Professor e Pesquisador Daniel Bottino, do próprio Laboratório Biovasc(Figura 6).

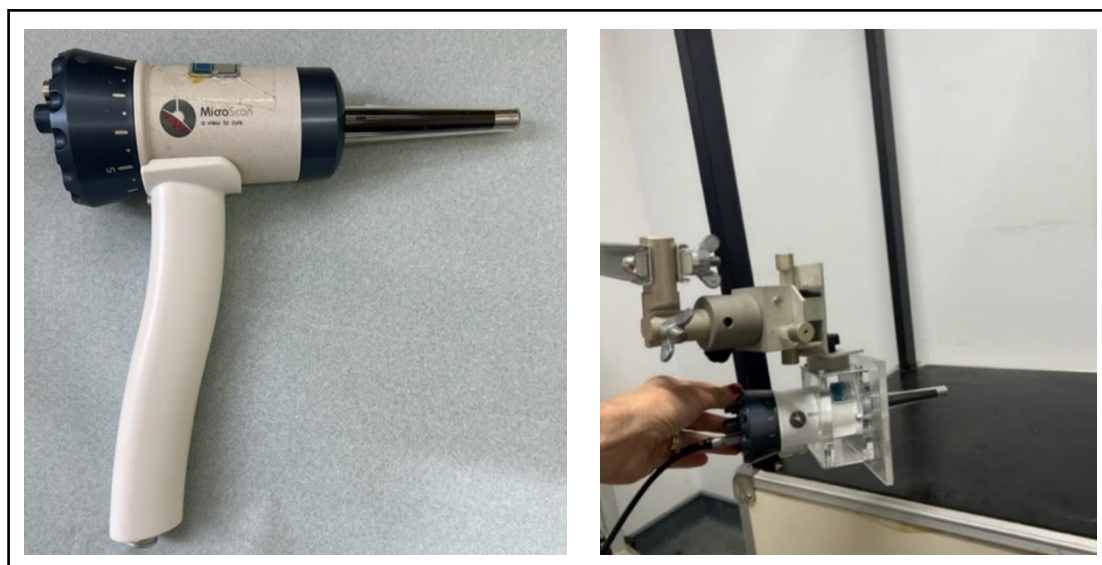
Figura 6 – *Software* utilizado para a leitura e processamento dos resultados



Fonte: A autora, 2023.

O aparelho Microscan[®] (Microvision Medical, Amsterdam, The Netherlands) (figura 7) possui tecnologia SDF (*Sidestream dark field*) ou imagem de campo escuro lateral que permite a visualização direta da microcirculação. Foi utilizado em 33 pacientes.

Figura 7 – Aparelho Microscan® e no suporte utilizado para realizar o exame



Fonte: A autora, 2023.

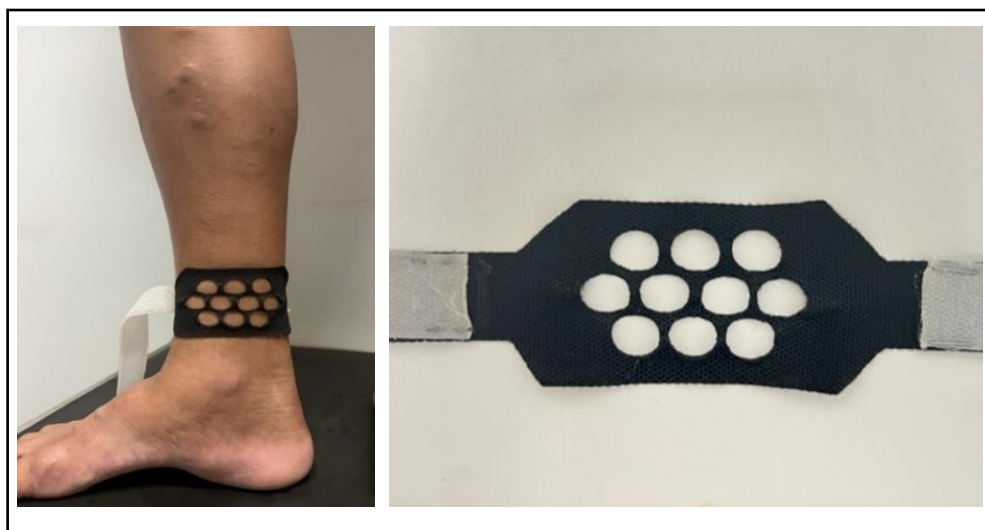
Já o aparelho CytoCam® adquirido da Braedius Medical, foi utilizado em 17 pacientes. Ele produz imagens da microcirculação a partir de luz refletida de membranas mucosas e órgãos sólidos, utilizando a tecnologia de Imagem por iluminação incidente de campo escuro (*Incident Dark Field illumination – IDF*). O equipamento possui sonda digital de foco automático de alta resolução combinada com sensor computadorizado para melhorar ainda mais a imagem. Apresenta ainda um sensor de focalização e medida de profundidade que mantém o foco e possibilita maior acurácia e velocidade de realização de exames no mesmo paciente.

Após a chegada das pacientes no laboratório, elas permaneciam em repouso por cerca de 30 minutos, em ambiente de temperatura controlada ($25 \pm 2^\circ \text{C}$). Essa mesma temperatura era mantida na sala de avaliação da microcirculação. Esse exame era realizado com a paciente em ortostatismo. A própria pesquisadora realizava o exame.

Toda a área do tornozelo do membro incluso no estudo era limpa com álcool 70% e completamente seca. Após, uma camada de óleo mineral era aplicada na pele sã, onde o exame seria realizado. O óleo servia de meio de contato e para melhor visualização dos capilares. O local escolhido para a aferição foi a região maleolar medial, sempre na mesma altura, utilizando um modelo de tornozeleira fixa pré-determinado (uma área de $7,5 \text{ cm}^2$, 3 cm de largura por 2,5 cm de altura) (Figura 8). Nessa tornozeleira, havia dez orifícios circulares, onde o aparelho entrava em contato com a pele da paciente, sempre de maneira perpendicular (Figura 13). Para evitar alterações na pressão local da sonda, usamos um suporte motorizado, onde a sonda ficava apoiada e podia ser manipulada com mais precisão, sem comprimir os vasos. Foram obtidas

imagens nesses dez diferentes campos, sempre com duração de 15 segundos em cada campo. Os parâmetros avaliados foram: densidade capilar total por milímetro quadrado (determinada pela contagem do número de capilares visíveis por campo e o valor apurado correspondeu à média dos 10 campos gravados e analisados no membro inferior); diâmetro da papila dérmica em micrometros (para avaliar o início do edema); diâmetro do novelo capilar em micrometros (para avaliar o grau de mudança capilar); diâmetro capilar em micrometros (para avaliar o seu aumento em caso de hipertensão venosa); número de capilares patológicos [percentual de capilares alterados (tortuosos) em relação ao número total de capilares observados] e morfologia capilar (avaliar a evolução da doença e tortuosidades dos capilares).

Figura 8 – Posicionamento da tornozeleira na região maleolar interna. Tornozeleira utilizada, com os dez orifícios circulares onde a microcirculação era avaliada



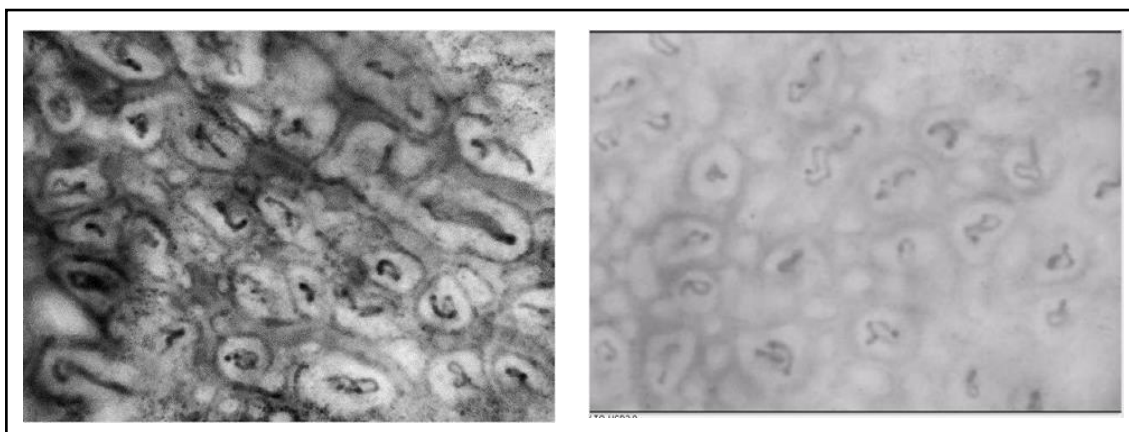
Fonte: A autora, 2023.

Posteriormente, os resultados eram avaliados com a ajuda de um software desenvolvido no próprio laboratório Biovasc. As cinco melhores imagens de cada campo eram as escolhidas.

A avaliação da microcirculação foi realizada no D0 e no D90 (pré e três meses após o tratamento de EE) e os seus resultados eram comparados, com o objetivo de obtenção de melhora nos padrões microcirculatorios. A medicação (Daflon[®] ou placebo) foi utilizada durante todo o tempo do estudo (3 meses) e na posologia de 1 comprimido ao dia.

A leitura dos resultados da microcirculação (figura 9) foi realizada de maneira cega, por um técnico que não tinha contato com a paciente ou conhecimento do medicamento que ela utilizava.

Figura 9 – Imagem da microcirculação obtidas pelo Cytocam® e pelo Microscan®



Fonte: A autora, 2023.

A reprodutibilidade do método já foi descrita e confirmada anteriormente⁽⁸⁷⁾, tanto em pacientes saudáveis quanto em portadores de patologia venosa.

3.2.6 Escleroterapia com espuma ecoguiada

Após a leitura da microcirculação, a paciente era encaminhada para realizar a sessão de EE na UDA de Angiologia, pela própria médica pesquisadora. A medicação escleroterápica utilizada em todas as pacientes foi o polidocanol na concentração de 3%, da marca Victa® Laboratório de Manipulação (Figura 10).

Figura 10 – Material utilizado durante o procedimento de escleroterapia. Polidocanol 3% Laboratório Victa®



Fonte: A autora, 2023.

Em relação ao método de produção da espuma, optamos pelo método de Tessari. Muitos investigadores descreveram métodos de preparação de espuma; o mais utilizado foi descrito pela primeira vez por Tessari, comumente chamado de técnica de seringa dupla, na qual 2 seringas descartáveis são conectadas usando uma torneira de 3 vias. Uma mistura de esclerosante e ar ambiente é bombeada para frente e para trás aproximadamente 10 a 20 vezes entre as 2 seringas para produzir espuma⁽¹⁴³⁾. A proporção preferida de esclerosante líquido e ar é geralmente 1 parte de esclerosante para 3 ou 4 partes de ar⁽¹¹⁷⁾, ou seja, 1 ml de esclerosante para 3 ou 4 ml de ar. Verificou-se que essa proporção de líquido: ar de 1:3 ou 1:4 otimiza a oclusão de vasos maiores na medida que diminui o tamanho das bolhas⁽¹⁴⁴⁾.

O melhor sítio de punção era definido pelo ECD, optando pelo local mais superficial da veia doente e com o maior calibre. Foram realizadas, em média, duas punções, em pontos diferentes da veia, na tentativa da medicação esclerosante alcançar o maior segmento possível. Os locais de preferência eram o terço médio e/ou inferior da coxa e o terço superior da perna.

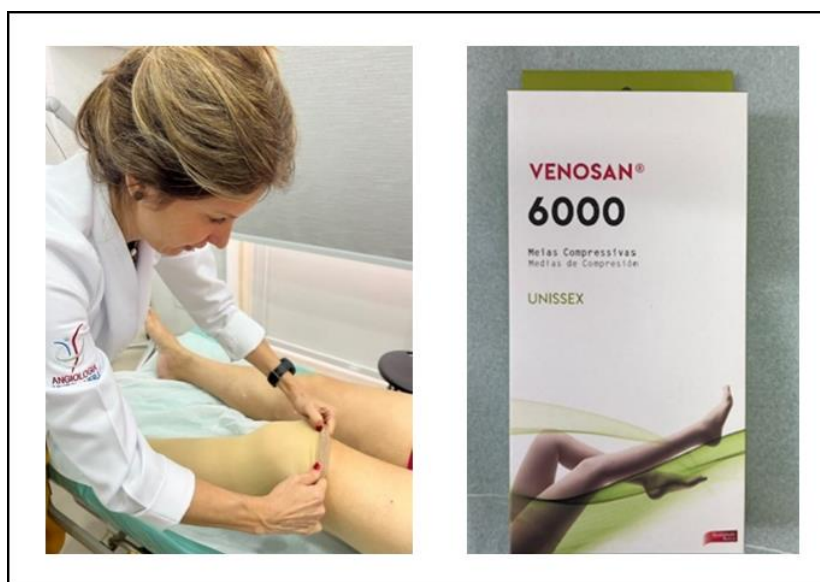
A assepsia cutânea era realizada com álcool 70%. O transdutor era protegido por filme plástico. Utilizou-se o álcool 70% também como meio de contato, ao invés do gel para ultrassom, já que deve se manter asséptico o local da perna a ser puncionado.

A sonda do aparelho era posicionada paralelamente ao vaso, sem realizar pressão externa sobre o membro. A agulha era introduzida sob visualização direta pelo ECD e observada se bem-posicionada no lúmen venoso. Nesse momento, realizava-se uma pequena aspiração para confirmação do posicionamento adequado no interior do vaso.

A espuma recém-produzida pela técnica de Tessari era injetada lentamente, sem que ocorresse resistência à mesma. Compressão com algodão era feita após a retirada da agulha, para interromper possíveis sangramentos (curativo no local de punção com algodão e micropore, após a retirada da agulha). Logo em seguida, o novo local previamente marcado era puncionado e a medicação injetada. O máximo de espuma administrada por sessão era de 10 ml. Ainda com o auxílio do ECD, avaliava-se a presença da espuma no interior da veia e a ocorrência de vasoespasmo.

Após 20 minutos, a MEGC 20-30 mmHg, de comprimento 7/8, da marca Venosan[®], modelo 6000, era colocada, com a paciente ainda em decúbito dorsal (Figura 11). Todas as pacientes usaram o mesmo modelo de meia, que foi doada pela fabricante. A terapia de compressão após intervenção venosa superficial permanece como uma questão controversa, particularmente no que diz respeito às indicações e benefícios da terapia. No entanto, ainda é usado pela grande maioria dos cirurgiões⁽¹⁴⁵⁾ e por isso optamos em utilizá-la.

Figura 11 – Colocação da meia elástica logo após a escleroterapia. Modelo de MEGC utilizada em todas as pacientes (Venosan[®] 6000)



Fonte: A autora, 2023.

Qualquer efeito adverso, como tosse, era observado e registrado. Em seguida, a participante era liberada, andando, para casa, logo após a sessão. Não era necessário permanecer no hospital ou realizar repouso.

Cada paciente era orientada a manter o uso da meia durante as 24 horas iniciais, ininterruptamente. Após esse período inicial, usá-la somente durante o período diurno (mínimo de oito horas por dia), durante um mês. Se fosse necessária analgesia em casa, poderia utilizar dipirona ou similares. Nesse mesmo dia, a paciente deveria iniciar o uso da medicação recebida (Daflon[®] x placebo), na posologia de 1 comprimido ao dia. Orientada a telefonar imediatamente para a pesquisadora em caso de edema e/ou tosse e/ou dispneia.

Um novo ECD do membro inferior tratado era realizado no D7 (mais ou menos dois dias) e no D30 (mais ou menos dois dias), para a pesquisa de TEV, avaliação da característica do trombo químico e da ocorrência de oclusão completa, parcial ou perviedade da veia tratada. Se a veia ainda estivesse pérvia no D30, com calibre aumentado (superior a 0,5 cm) e com refluxo, nova sessão de escleroterapia era realizada (somente uma sessão extra por paciente) neste mesmo dia. No D90, o ECD final era realizado para avaliar o resultado.

Na visita final a paciente era questionada quanto a satisfação geral frente ao tratamento, como “satisfeita” ou “insatisfeita”.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise exploratória foi realizada uma descrição das variáveis de estudos que incluíram a descrição da população de estudo e dos parâmetros referentes a microcirculação. A distribuição percentual foi usada para as variáveis qualitativas categóricas e as medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão – DP da média) usadas para variáveis quantitativas.

A comparação dos parâmetros de microcirculação entre os grupos de tratamento (Placebo e Medicação) foi realizada por meio do teste t e teste de *Wilcoxon* para amostras independentes, a depender da normalidade dos dados. A comparação entre os períodos pré e pós-tratamento para cada grupo de tratamento foi realizada pelo teste t pareado para amostras com distribuição normal ou *Wilcoxon* para amostras pareadas quando as variáveis não apresentaram normalidade. Essa mesma estratégia foi realizada para as mulheres que, no momento D90 (avaliação final ou de 90 dias), apresentaram classificação de “totalmente ocluída” e, posteriormente, para aquelas com tratamento totalmente ocluída ou que melhoraram o resultado ao exame de ECD. Neste caso, por redução da amostra, o método não paramétrico foi aplicado por ser mais adequado para amostras pequenas.

Para avaliar o sucesso terapêutico (de acordo com ECD), dor local pós-procedimento, eritema inflamatório no trajeto venoso e hiperpigmentação foi feita a distribuição percentual para cada grupo, segundo os momentos de avaliação. Para o sucesso terapêutico, dor local e hiperpigmentação foi realizado o teste de *McNemar*, adequado para dados qualitativos nominais pareados. O teste Exato de Fisher foi aplicado para verificar a diferença de proporções entre as pacientes que fizeram esclerose + placebo e esclerose + medicação e o resultado de tratamento classificado como “sucesso total”.

O efeito da esclerose + medicação em relação a esclerose + placebo foi avaliado pelas medidas de magnitude do efeito, que são medidas alternativas aos testes baseados ao valor de p e fornecem a dimensão da diferença entre as duas intervenções. Assim, as medidas de magnitude de efeito podem informar a direção dessas diferenças e o grau em que diferem, bem como a força e porcentagem de variação explicativa entre as intervenções. Nesse estudo, foram aplicadas as medidas de efeito denominadas d que focam na magnitude das diferenças. Para as diferenças entre as intervenções, incluindo todas as mulheres acompanhadas foi aplicado o método g de Hedges, uma versão mais indicada e acurada quando os grupos não dispõem do mesmo tamanho amostral. Para os grupos de mulheres que apresentaram ao tratamento veia

totalmente ocluída ou que melhoram ao longo do tratamento (sucesso total ao ECD), foi usado 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 ⁽¹⁴⁶⁾.

Nas análises estatísticas, o nível de significância de 10% foi destacado para mostrar potenciais tendências e de 5% para apresentar as comparações com significâncias estatísticas. As análises foram realizadas pelo software R (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria; [http:// www.r-project.org](http://www.r-project.org)) com os pacotes gmodels, epiDisplay, ggplot2, ggpubr e effectsize.

5 RESULTADOS

5.1 Características das amostras

As características sociodemográficas, história e condições clínicas das amostras foram apresentadas na Tabela 6. Foram incluídas 50 mulheres no estudo, 24 delas fizeram escleroterapia e receberam placebo (grupo Esclerose + Placebo) e 26 fizeram escleroterapia e receberam medicação, nesse caso, Daflon 1000[®] (grupo Esclerose + Medicação). A idade média dos pacientes foi de 40 anos (DP 8,2 anos), a média de IMC foi de 26,3 (DP 2,7) e o número médio de filhos foi de 2,5 (DP 1,7). No momento D30, 79% das pacientes apresentaram “sucesso total” do tratamento, com veia totalmente ocluída ou sem refluxo.

A idade, o IMC e o número de gestações foram semelhantes em ambos os grupos. Em relação ao membro inferior tratado, a média entre dimídio esquerdo e direito também foi semelhante em ambos os grupos.

A distribuição entre a classe CEAP pré-tratamento foi semelhante entre os grupos, com 67% classe C2 entre o grupo esclerose + placebo e 77% classe C2 entre o grupo esclerose + medicação.

A VSM foi a veia mais tratada, cerca de 90% dos casos, sem diferença estatística entre os grupos. O volume médio de espuma usado por sessão foi de 9,3 ml e o número médio de sessões de escleroterapia foi de 1,2 sessões.

Tabela 6 – Características das amostras do estudo no momento de entrada

	Total	Esclerose+Placebo (n=24)	Esclerose+Medicação (n=26)	p- valor
	Média (DP) ou N (%)	Média (DP) ou N (%)	Média (DP) ou N (%)	
Idade	40,4 (8,2)	41,0 (7,1)	39,8 (9,3)	0,930
IMC	26,3 (2,7)	26,4 (2,5)	26,1 (2,9)	0,823
Nº Gestações	2,5 (1,7)	2,8 (1,9)	2,19 (1,5)	0,198
MID	27 (54%)	13 (54%)	14 (54%)	0,981
MIE	23 (46%)	11 (46%)	12 (46%)	0,974
ACH	09 (18%)	07 (29%)	02 (7,7%)	0,079
Calibres venosos				0,037¹

5 - 8 mm	28 (56%)	09(37%)	19 (73%)	
8,1 - 11 mm	17 (34%)	12(50%)	05 (19%)	
> 11mm	05 (10%)	03(13%)	02 (8%)	
Calibres médios (mm)	8,51 (2,5)	9,36 (2,9)	7,72 (1,89)	0,026
CEAP				0,533
2	36 (72%)	16 (67%)	20 (77%)	
3	14 (28%)	08 (33%)	06 (23%)	
FITZPATRICK				0,195
Classificação II	02 (4,0%)	00 (0,0%)	02 (8,0%)	
Classificação III	26 (52%)	11 (46%)	15 (58%)	
Classificação IV	22 (44%)	13 (54%)	13 (34%)	
Veia tratada				
VSM	45 (90%)	21 (87%)	24 (92%)	0,661
VSP	01 (2,0%)	01 (2,0%)	00 (0%)	0,480
Tributária	04 (8,0%)	02 (8,0%)	02 (8,0%)	
Tratamento (30 dias)				1,000
Sucesso Total	39 (79%)	19 (62,5%)	20 (77%)	
Sucesso parcial	11 (21%)	06 (37,5%)	06 (23%)	
Dor local (V30)				1,000
Não	08 (16%)	04 (17%)	04 (15%)	
Sim	42 (84%)	20 (83%)	22 (85%)	
Intensidade da dor (V30)				0,013
Leve	31 (74%)	11 (55%)	20 (91%)	
Moderada/intensa	11 (26%)	09 (45%)	02 (9%)	
Eritema trajeto venoso (V30)				0,068
Não	34 (68%)	13 (54%)	21 (81%)	
Sim	16 (32%)	11 (46%)	05 (19%)	
Hiperpigmentação (V30)				1,000
Não	16 (32%)	08 (33%)	08 (31%)	
Sim	34 (68%)	16 (67%)	18 (69%)	

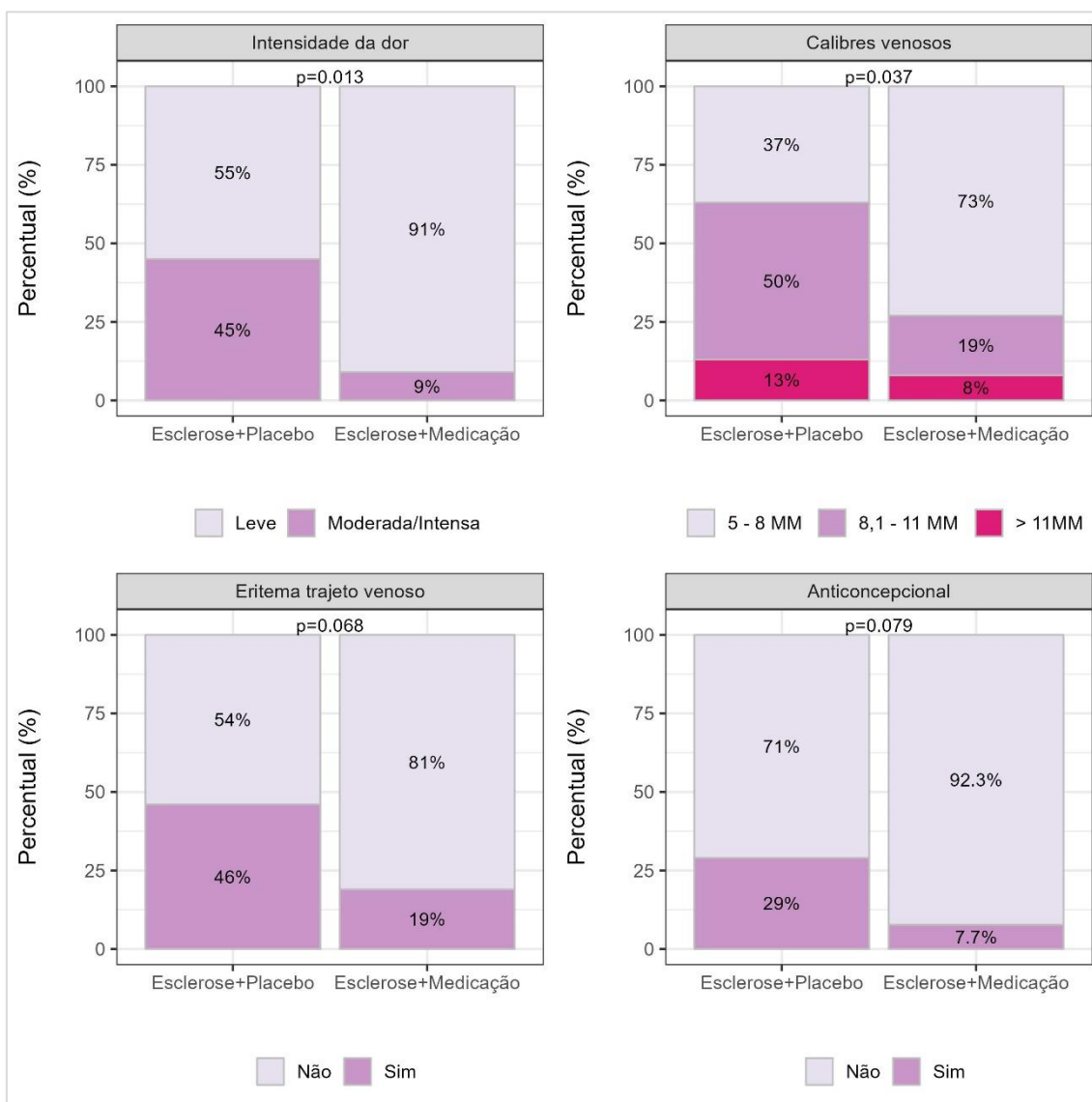
Legenda: Comparação do calibre venosos tratados realizado por Pearson's Chi-squared test com correção de Yates (1); Índice de Massa Corporal (IMC); Membro Inferior Direito (MID); Membro Inferior Esquerdo (MIE). Anticoncepcional Hormonal (ACH); Veia Safena Magna (VSM); Veia Safena Parva (VSP).

Nota: Comparações de tabelas 2x2 realizadas com Teste Exato de Fisher.

Fonte: A autora, 2023.

Na Figura 12 foram apresentadas as diferenças percentuais entre os grupos tratados verificadas ao nível de significância de 5% e 10%. Dos pacientes com dor, observou-se diferenças da intensidade da dor na visita após 30 dias de tratamento, em que 9% dos pacientes no grupo esclerose + medicação relataram dor moderada/intensa, enquanto esse percentual foi de 45% entre aqueles no grupo esclerose + placebo (p -valor=0,013 ao Teste Exato de Fisher). Em relação aos calibres das veias tratadas, no grupo esclerose + placebo 37% trataram veias com calibre 5 a 8 mm e no grupo esclerose + medicação esse percentual foi de 73% (p -valor=0,037 ao *Pearson's Chi-squared test com correção de Yates*).

Figura 12 – Distribuição percentual das características relacionadas ao uso de anticoncepcional, calibres venosos tratados, eritema no trajeto venoso após 30 dias e intensidade da dor após 30 dias, de acordo com os grupos de tratamento



5.2 Análise dos dados relacionados aos achados do ECD e a aspectos clínicos pós-tratamento

De acordo com a avaliação ecográfica, os resultados eram descritos como: Sucesso total (dividido entre: presença da veia totalmente ocluída ou veia não ocluída/calibre reduzido, mas sem refluxo), sucesso parcial (refluxo menor que 1 s ou incompressibilidade parcial da veia) ou falha do tratamento (refluxo maior que 1 s, veia pérvia).

Em relação ao acompanhamento das mulheres, observou-se um incremento percentual de mulheres com “sucesso total” ao final do tratamento entre o grupo esclerose + medicação, com uma variação de 77% para 81%, enquanto, no grupo de comparação ocorreu uma redução de 79% para 63%. Nenhuma das pacientes apresentou “falha do tratamento” tanto em D30 quanto em D90. Em relação a dor e a intensidade da dor, observou-se uma redução para ambos os grupos avaliados. Em relação ao CEAP, ambos os grupos de análise mostraram melhora da classe CEAP, porém os resultados mostraram redução estatisticamente significativa da classe CEAP 3 para 2 apenas para o grupo esclerose + placebo. Além disso, houve uma redução na hiperpigmentação, variando de 67% para 62% entre o grupo esclerose + placebo e de 69% para 58% no grupo esclerose + medicação na visita final (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição percentual do resultado do tratamento e das condições clínicas como dor, eritema e hiperpigmentação nos momentos D30 e D90, de acordo com os grupos de análise

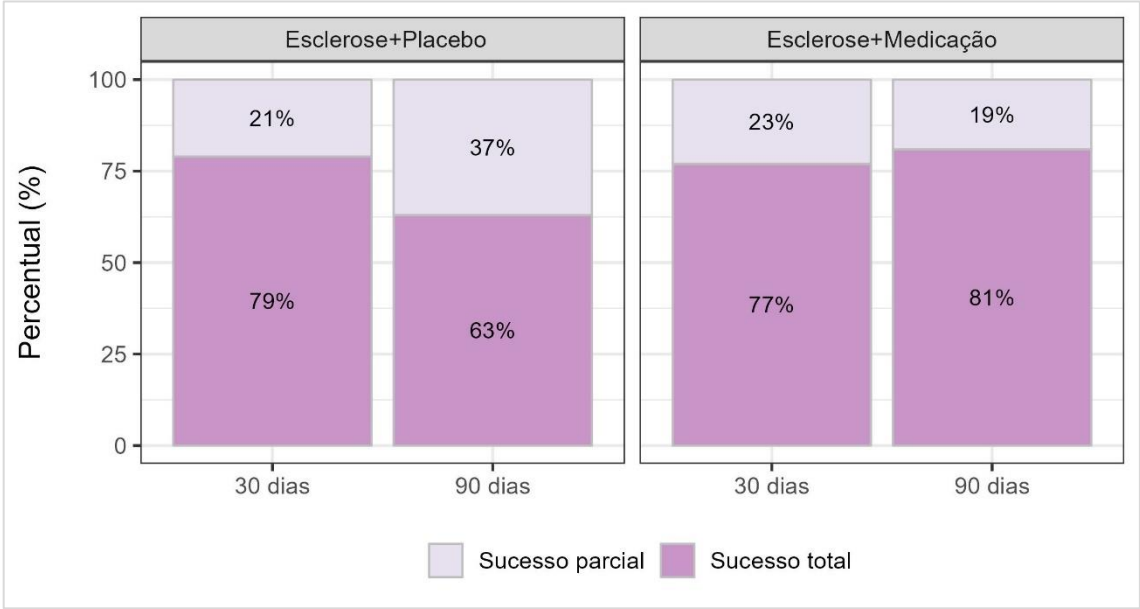
	Esclerose + Placebo (n=24)		p-valor	Esclerose + Medicação (n=26)		p-valor
	30 dias	90 dias		30 dias	90 dias	
Tratamento			0,288			1,000
Sucesso total	19 (79%)	15 (63%)		20 (77%)	21 (81%)	
Sucesso Parcial	05 (21%)	09 (37%)		06 (23%)	05 (19%)	
Dor local			0,0005			0,0001
Não	04 (17%)	18 (75%)		04 (15%)	22 (85%)	
Sim	20 (83%)	06 (25%)		22 (85%)	04 (15%)	
Intensidade da dor			0,007			0,0001
Sem dor	04 (17%)	18 (75%)		04 (15%)	22 (85%)	
Leve	11 (46%)	06 (25%)		20 (77%)	04 (15%)	
Moderada/Intensa	09 (37%)	00 (0%)		02 (8%)	00 (0%)	
CEAP			0,045			0,248
CEAP 1	00 (0%)	00 (0%)		00 (0%)	2 (8,0%)	
CEAP 2	16 (67%)	23 (96%)		20 (77%)	22 (84%)	
CEAP 3	08 (33%)	1 (4,0%)		06 (23%)	2 (8,0%)	
Eritema trajeto Venoso			-----			-----
Não	13 (54%)	00 (0,0%)		21 (81%)	00 (0,0%)	
Sim	11 (46%)	00 (0,0%)		05 (19%)	00 (0,0%)	

Hiperpigmentação			1,000			0,505
Não	08 (33%)	09 (38%)		08 (31%)	11 (42%)	
Sim	16 (67%)	15 (62%)		18 (69%)	15 (58%)	

Nota: Teste McNemar para variáveis qualitativas nominais pareadas.
Fonte: A autora, 2023.

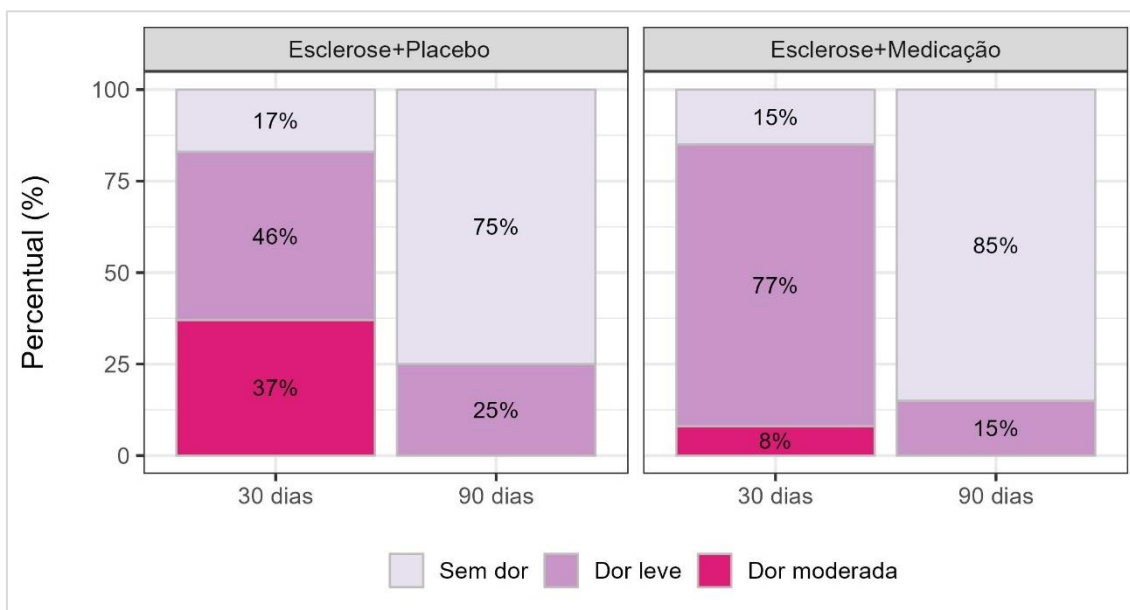
As figuras 13, 14, 15 e 16 mostram visualmente a distribuição percentual nos períodos avaliados para resultado do tratamento ao ECD, dor local e sua intensidade, CEAP e hiperpigmentação apresentados na Tabela 7.

Figura 13 – Distribuição percentual do resultado do tratamento no momento D30 e D90, de acordo com os grupos de análise



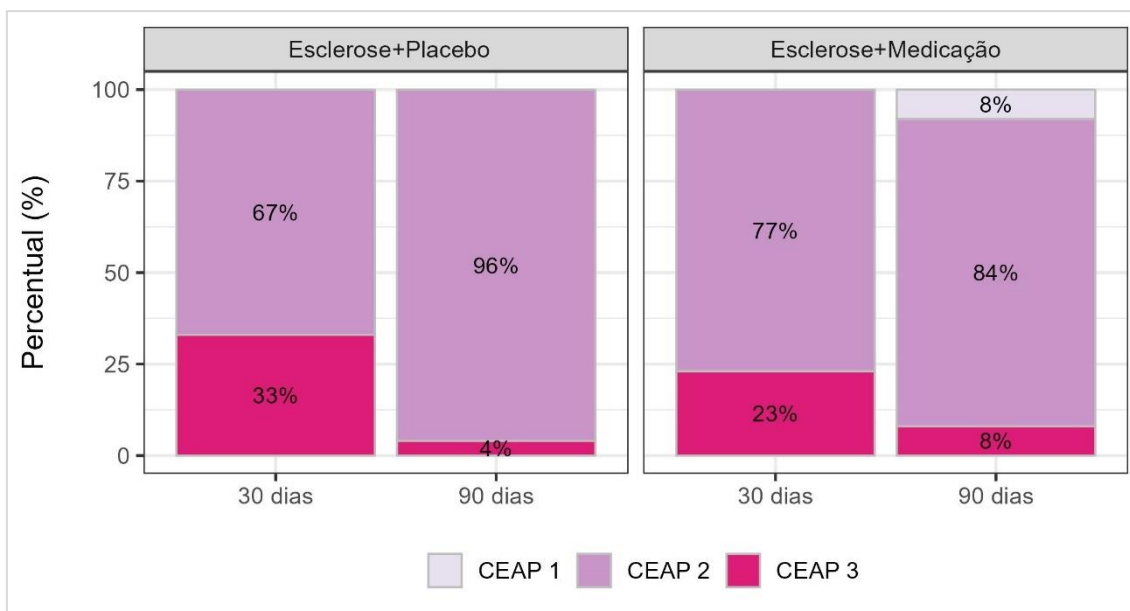
Fonte: A autora, 2023.

Figura 14 - Distribuição percentual da avaliação da dor local e sua intensidade, nos momentos D30 e D90, de acordo com os grupos de análise



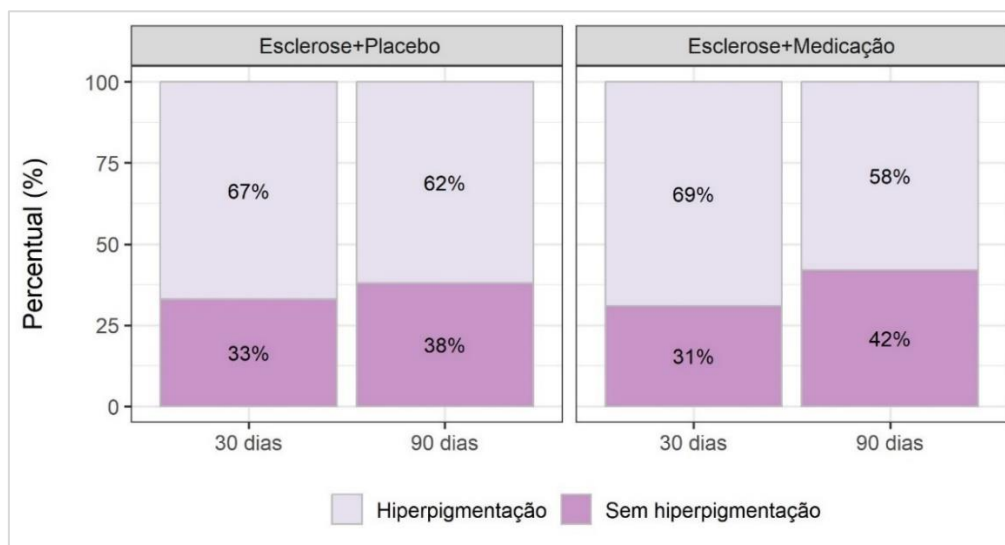
Fonte: A autora, 2023.

Figura 15 – Distribuição percentual da avaliação do CEAP, no D30 e pós-tratamento, de acordo com os grupos de análise



Fonte: A autora, 2023.

Figura 16 – Distribuição percentual da avaliação da hiperpigmentação, nos momentos D30 e D90, de acordo com os grupos de análise



Fonte: A autora, 2023.

5.3 Avaliando a microcirculação e o VCSS em pacientes com sucesso total pelos critérios ecográficos

Na tabela 8, foram apresentadas as diferenças entre pós-tratamento e entrada, de acordo com os grupos de análise e somente para mulheres que apresentaram ao ECD critérios de “sucesso total”.

No grupo onde se obteve no D90, “sucesso total” avaliado pelo ECD, foram observadas diferenças ao nível de significância de 10% para número de capilares patológicos e diâmetro da papila, mostrando uma tendência positiva da combinação da esclerose e da medicação. Esses resultados foram apresentados na Figura 17.

Tabela 8 - Medidas de tendência central e dispersão das diferenças entre momento D90 e entrada, de acordo com os grupos de análise e somente para mulheres que apresentaram critérios de “sucesso total”

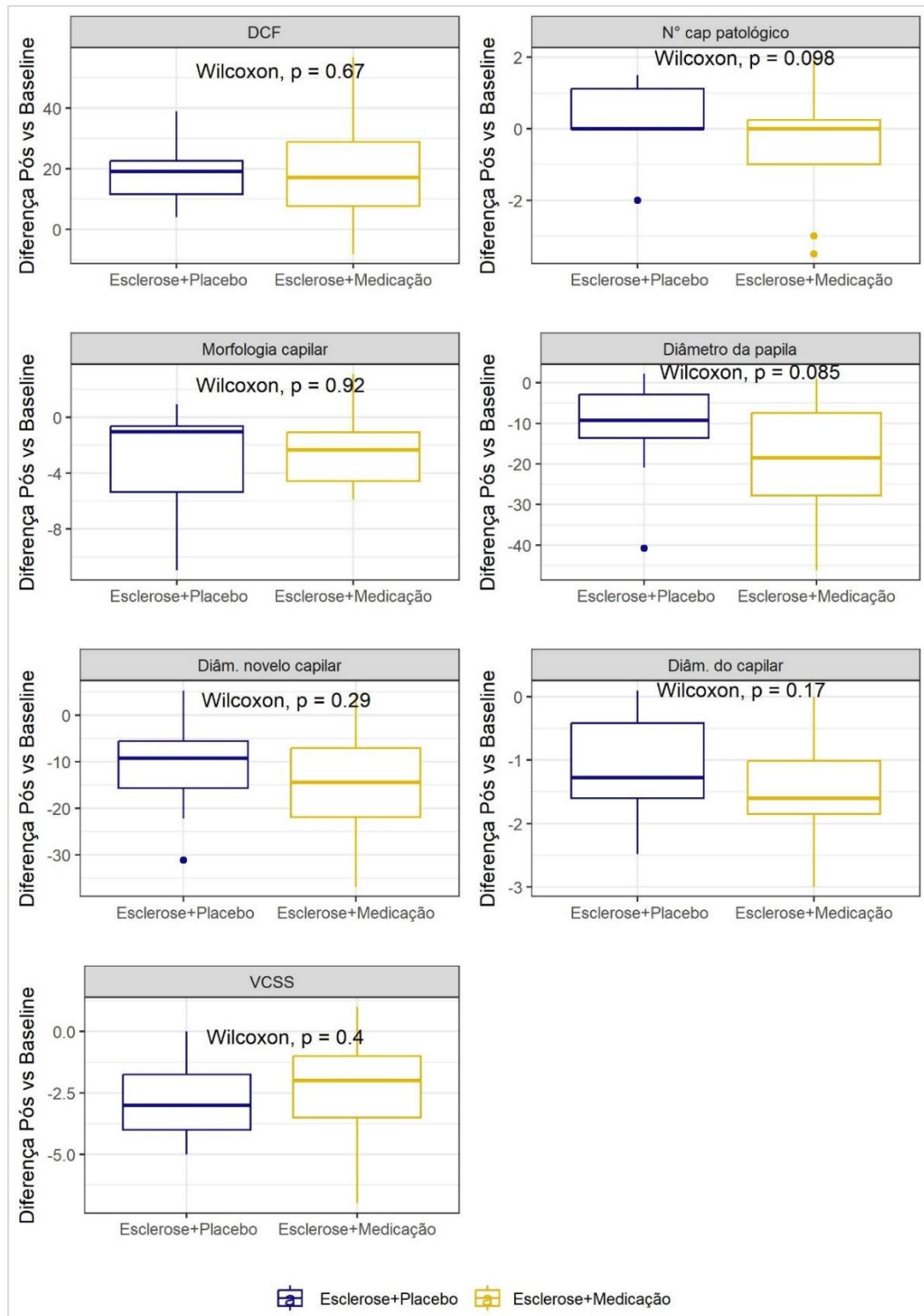
	Esclerose + Placebo			Esclerose + Medicação			p-valor
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
Sucesso total pelos critérios ecográficos							
DCF	18,4	19,7	10,3	17,6	15,8	17,0	0,670
Nº cap patológico	0,33	0,98	0,0	-0,45	1,5	-0,0	0,098
Morfologia capilar	-3,2	4,05	-1,04	-2,3	2,6	-2,4	0,920
Diâmetro da papila	-10,7	11,5	-9,35	-19,1	14,3	-18,5	0,084
Diâm. Novelo capilar	-10,3	10,1	-9,21	-14,8	11,2	-14,4	0,287
Diâm. Do capilar	-1,09	0,77	-1,27	-1,5	0,75	-1,6	0,168
VCSS	-2,83	1,64	-3,0	-2,4	2,0	-1,9	0,397

Legenda: Desvio Padrão (DP); Densidade Capilar Funcional (DCF); Número (Nº); Capilar (Cap); Diâmetro (Diâm); *Venous clinical Severity score* (VCSS).

Nota: Teste não paramétrico *Wilcoxon Rank-Sum Test (Mann-Whitney)*. Teste para amostras não pareadas. Nível de significância de 10% foi destacado para mostrar potenciais tendências.

Fonte: A autora, 2023.

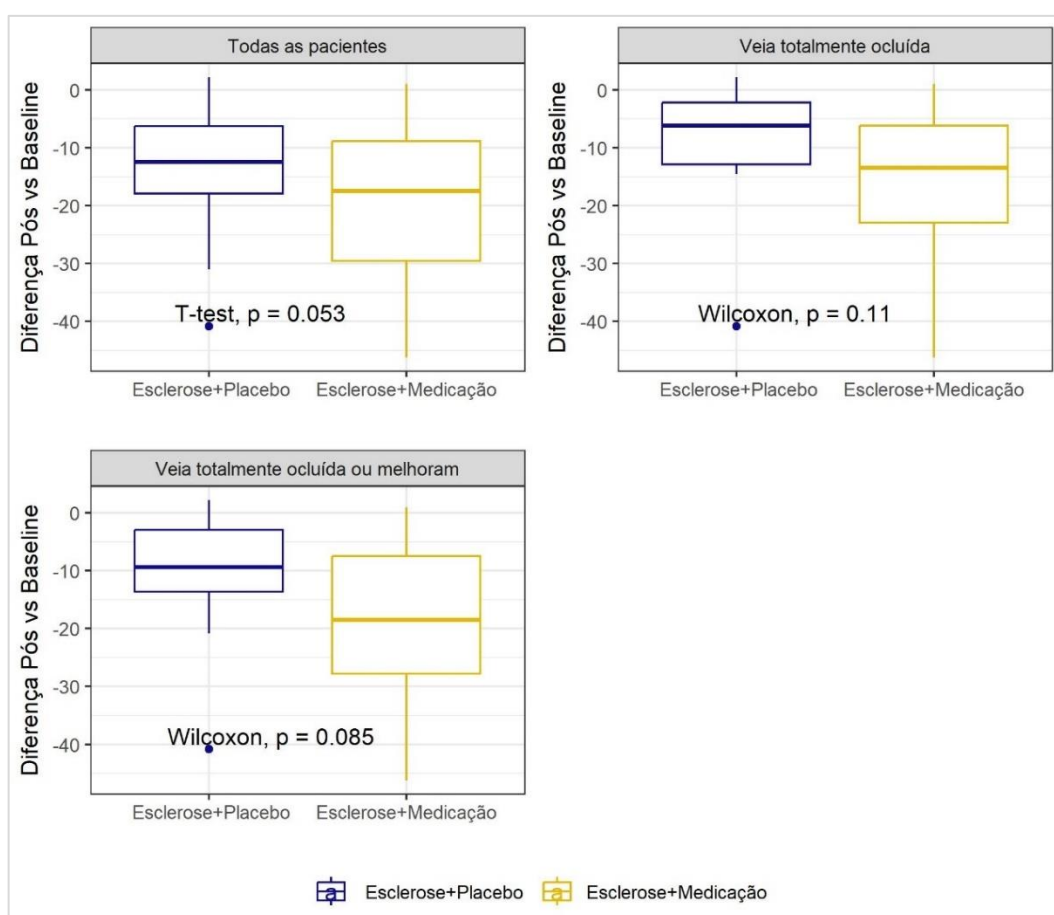
Figura 17 - Distribuição das diferenças entre pós-tratamento (D90) e entrada para parâmetros da microcirculação e VCSS, de acordo com os grupos de análise e somente para mulheres que apresentaram critérios de sucesso terapêutico ao ECD ao final do tratamento



Nota: *Wilcoxon Test* para amostras independentes para variáveis que não seguem distribuição normal.
Fonte: A autora, 2023.

De acordo com as análises, foi observada uma tendência de melhora dos parâmetros da microcirculação, com destaque para o diâmetro da papila com diferenças estatisticamente significativas ao nível de 10% para todas as pacientes e para aquelas com veia totalmente ocluída ou que melhoram na avaliação final, mudando de sucesso parcial para parcialmente ocluída. (Figura 18).

Figura 18 – Distribuição da diferença do diâmetro da papila, de acordo com os grupos de análise e somente para mulheres que apresentaram ao tratamento veia totalmente ocluída ou que mudaram de sucesso parcial para sucesso total



Fonte: A autora, 2023.

5.4 Avaliação do calibre venoso somente das pacientes que tiveram piora dos resultados ecográficos ao final do tratamento

Foi definido como piora, a substituição do achado de “sucesso total” para “sucesso parcial”, avaliada no D90, sugerindo sinais de recanalização do segmento tratado ou piora

hemodinâmica. No grupo esclerose + placebo, 29% das pacientes (N=07) pioraram e no grupo esclerose + medicação a proporção foi de 19% (N=05). Avaliamos alguns fatores que poderiam afetar o resultado do tratamento, como o número de sessões de escleroterapia (sem diferença entre os grupos) e o calibre do vaso tratado. Em relação ao calibre venoso, apesar da diferença entre os calibres no momento entrada de todas as pacientes ($9,36 \pm 2,9$ mm no grupo placebo e $7,72 \pm 1,89$ mm no grupo medicação, com p-valor=0,027), ao avaliar somente as pacientes com piora do tratamento no D90, o calibre venoso da entrada não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($8,67 \pm 3,07$ x $8,45 \pm 2,37$, grupo placebo e medicação respectivamente, com p-valor=0,71) em relação ao resultado do tratamento. Tabela 9. Ao comparar em regressão multiparamétrica (calibre venoso x uso de placebo ou medicação x piora), também não encontramos diferença estatisticamente significativo (p-valor=0,79).

Tabela 9 – Distribuição média dos calibres venosos na entrada, em todas as pacientes e naquelas que tiveram piora do resultado pelo ECD, de acordo com grupos de análise

Calibre venoso (médio – mm)	Esclerose+Placebo	Esclerose+Medicação	p- valor
D0	Média (SD) ou N (%)	Média (SD) ou N (%)	
Todas as pacientes	9,36 (2,90)	7,72 (1,89)	0,026
Grupo que piorou	8,67 (3,07)	8,45 (2,37)	0,71

Fonte: A autora, 2023.

5.5 Análise dos parâmetros de microcirculação e do VCSS

Na tabela 10 foram apresentadas as medidas resumo dos parâmetros da microcirculação e a comparação entre os grupos na entrada e pós-tratamento para os dois grupos de estudo. Em ambos os grupos de análise, observou-se uma melhora dos parâmetros da microcirculação e do VCSS, exceto para número de capilares patológicos. Dessa forma, em ambos os grupos se notou um aumento da DCF, uma redução dos parâmetros de microcirculação e do VCSS.

Tabela 10 - Medidas de tendência central e dispersão dos parâmetros de microcirculação, VCSS e a comparação entre os momentos de entrada e pós-tratamento

	Entrada			Pós-tratamento			p-valor
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
Esclerose + Placebo							
DCF	44,1	24,4	41,0	57,0	23,2	58,5	<0,001
Nº cap patológico	3,8	2,2	3,8	3,4	1,6	3,0	0,311²
Morfologia capilar	9,5	3,7	9,6	6,2	2,3	6,3	<0,001
Diâmetro da papila	100,2	15,5	100,5	86,8	8,7	84,1	<0,001
Diâm, novelo capilar	54,5	9,1	53,6	43,1	4,8	42,0	<0,001
Diâm. do capilar	9,1	1,1	8,9	7,9	0,9	7,8	<0,001
VCSS	5,8	1,5	6,0	3,1	1,0	3,0	<0,001
Esclerose + Medicação							
DCF	53,9	22,3	55,8	69,4	30,4	66,6	<0,001
Nº cap patológico	3,8	2,5	3,0	3,3	1,8	3,0	0,095²
Morfologia capilar	7,1	2,6	6,8	4,8	1,8	4,7	<0,001
Diâmetro da papila	108,9	17,4	110,2	88,8	8,6	87,9	<0,001
Diâm, novelo capilar	58,5	12,0	60,2	43,8	4,6	43,5	<0,001
Diâm, do capilar	9,3	0,8	9,3	7,9	0,7	8,0	<0,001
VCSS	5,6	1,3	5,0	3,3	1,6	3,0	<0,001

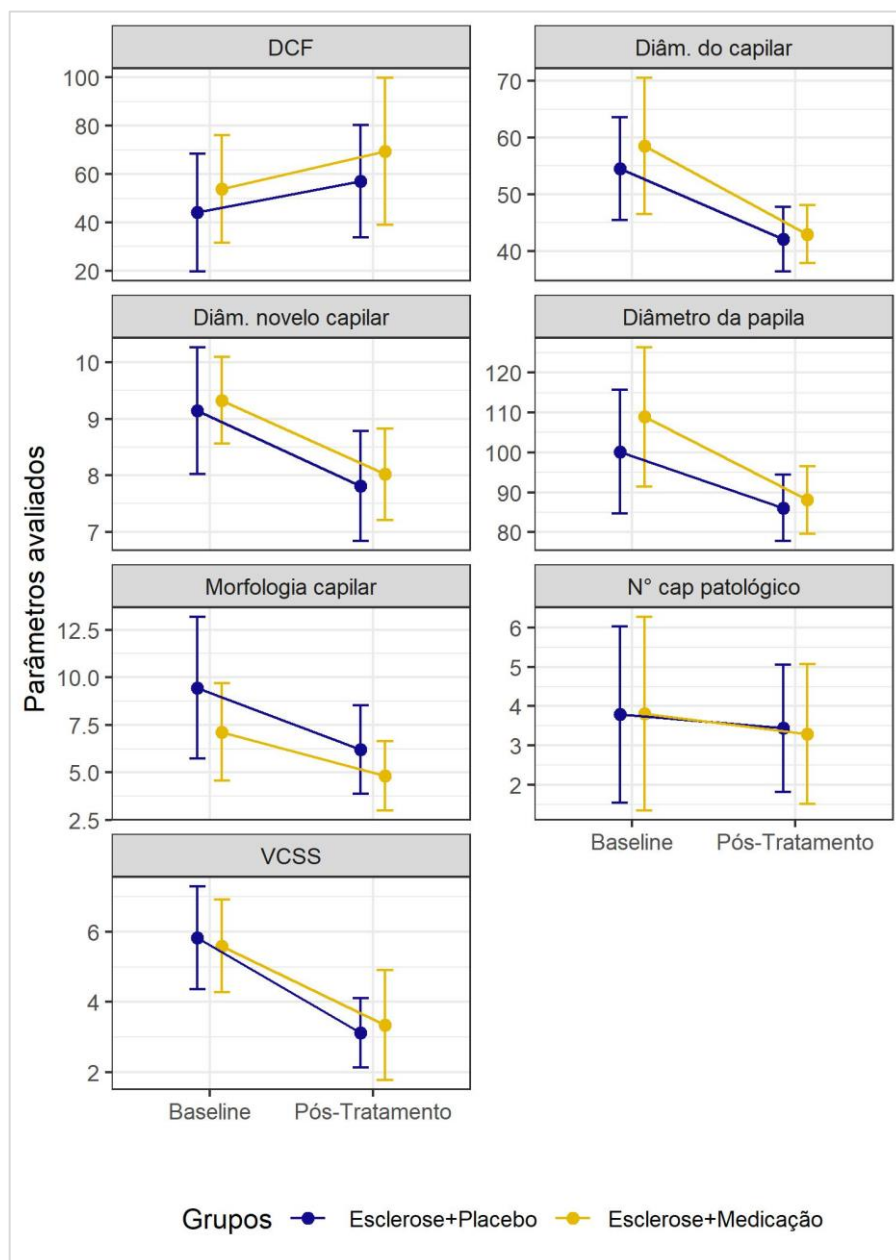
Legenda: *t.test* para amostras pareadas aplicado para as variáveis com distribuição normal ao *Shapiro-Wilk Test* (1); *Paired Samples Wilcoxon Test* para amostras pareadas (2); desvio padrão (DP); densidade capilar funcional (DCF); número (Nº); capilar (cap); diâmetro (diâm); *Venous clinical Severity score* (VCSS).

Nota: Comparação entre Baseline vs. Pós-tratamento dentro dos grupos de tratamento.

Fonte: A autora, 2023.

A Figura 19 mostra visualmente as mudanças no DCF, parâmetros da microcirculação e no VCSS antes e depois no grupo esclerose + placebo e esclerose + medicação. Conforme apresentado na tabela 7, observou-se uma redução dos indicadores da microcirculação, VCSS e aumento da DCF. Entre os parâmetros avaliados, apenas o número de capilares patológicos não apresentou redução em nenhum dos grupos avaliados.

Figura 19 – Média e intervalo de confiança da média (IC 95%) para DCF, microcirculação e VCSS nos momentos de entrada e pós-tratamento, de acordo com os grupos de análise



Fonte: A autora, 2023.

Na tabela 11, foram apresentadas as diferenças entre pós-tratamento e entrada, de acordo com os grupos de análise. Em média, observou-se um aumento e uma redução mais acentuada, respectivamente, da DCF e redução do novelo capilar entre as mulheres do grupo esclerose + medicação, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Entre os grupos analisados, observou-se uma redução estatisticamente significativa para diâmetro da papila

(teste t, p-valor=0,053, -13 vs. -20). Esses resultados também foram apresentados visualmente na Figura 20.

Tabela 11 – Medidas de tendência central e dispersão das diferenças entre pós-tratamento e entrada, de acordo com os grupos de análise

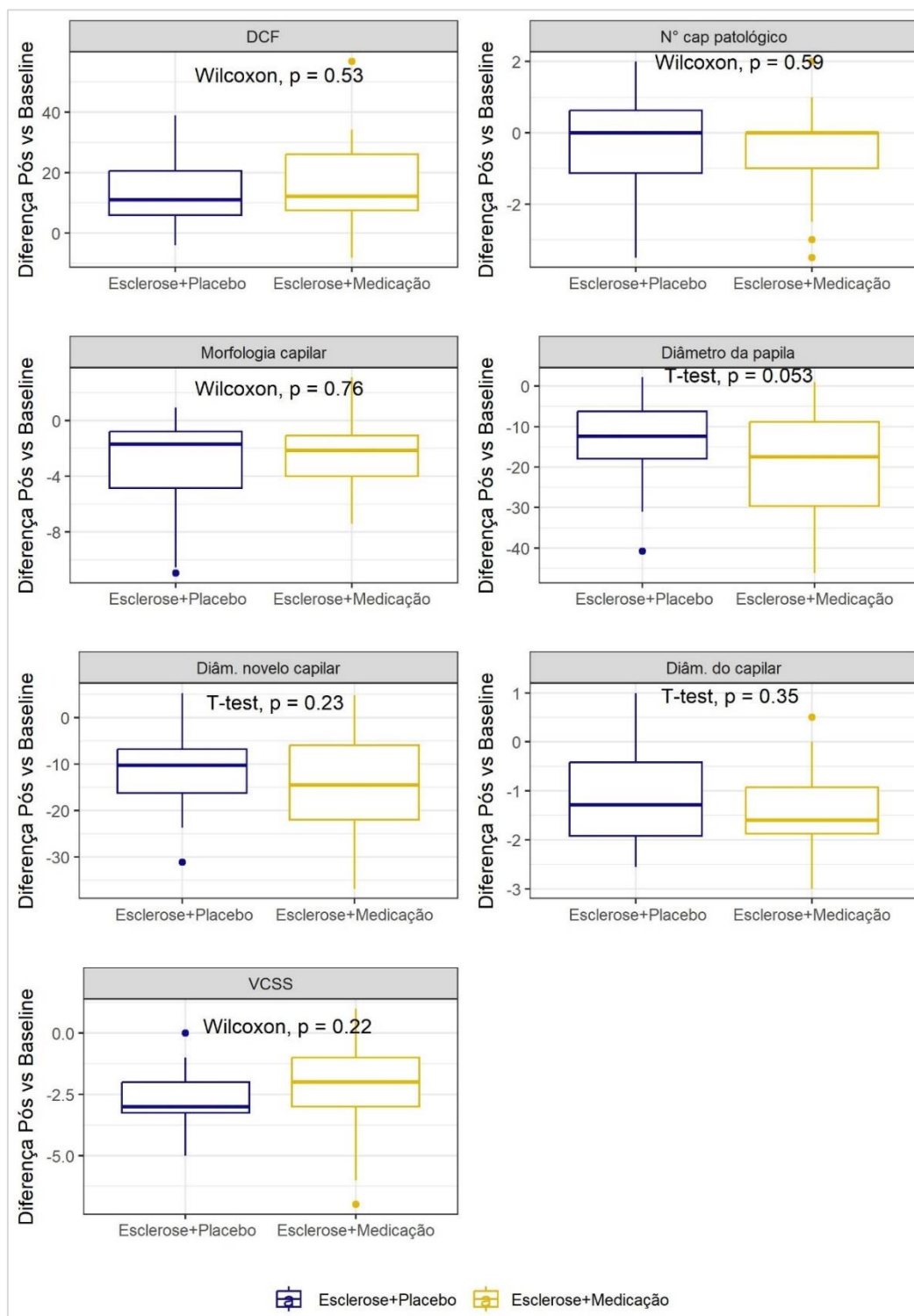
	Esclerose + Placebo			Esclerose + Medicação			p-valor
	Média	SD	Mediana	Média	SD	Mediana	
DCF	13,0	11	11,0	15,6	14	12,2	0,534 ²
Nº cap patológico	-0,3	1,5	0,0	-0,5	1,4	0,0	0,593 ²
Morfologia capilar	-3,2	3,4	-1,7	-2,3	2,5	-2,2	0,756 ²
Diâmetro da papila	-13,0	10	-12,4	-20,1	14	-17,5	0,053¹
Diâm. novo capilar	-11,4	8,3	-10,3	-14,7	11	-14,5	0,230 ¹
Diâm. do capilar	-1,2	0,9	-1,3	-1,4	0,8	-1,6	0,346 ¹
VCSS	-2,7	1,3	-3,0	-2,3	1,8	-2,0	0,444 ¹

Legenda: *t.test* para amostras independentes aplicado para as variáveis com distribuição normal ao *Shapiro.Test* (1); *Wilcoxon Test* para amostras independentes para variáveis que não seguem distribuição normal (2).; Desvio Padrão (DP); Densidade Capilar Funcional (DCF); Número (Nº); Capilar (Cap); Diâmetro (Diâm); *Venous clinical Severity score* (VCSS).

Nota: Comparação das diferenças entre os grupos de tratamento.

Fonte: A autora, 2023.

Figura 20 – Distribuição das diferenças entre pós-tratamento e baseline, de acordo com os grupos de análise



Legenda: *t.test* para amostras independentes aplicado para as variáveis com distribuição normal ao *Shapiro-Wilk Test* (1); *Wilcoxon Test* para amostras independentes para variáveis que não seguem distribuição normal (2).

Nota: Comparação das diferenças entre os grupos de tratamento.

Fonte: A autora, 2023.

5.6 Tamanho do efeito

Na tabela 12 foram apresentadas as medidas de magnitude de efeito comparando os grupos de análise. Para todas as pacientes, observou-se um tamanho do efeito maior para o grupo esclerose + medicação em relação ao grupo esclerose + placebo para o diâmetro da papila, o diâmetro do novelo capilar e diâmetro do capilar. Destaca-se o tamanho do efeito para o diâmetro da papila com 0,55 (-0,01 – 1,10), efeito esse considerado médio. Essa tendência foi observada para os parâmetros da microcirculação diâmetro do novelo da capilar e diâmetro do capilar. Além da tabela, os resultados foram apresentados na figura 21.

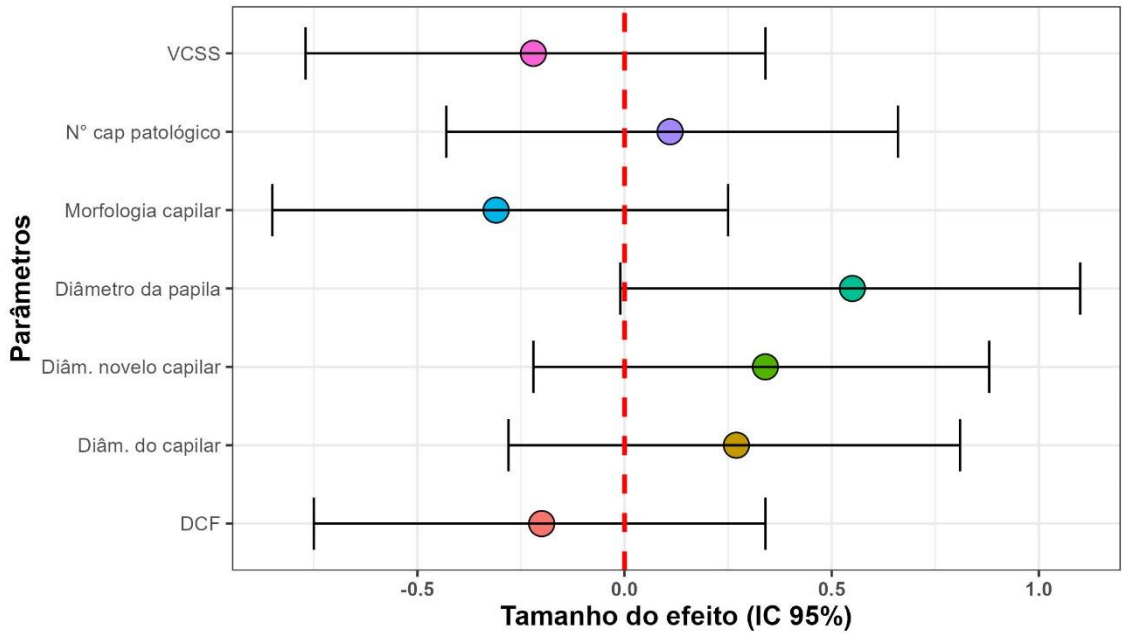
Tabela 12 – Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de análise

	Diferença		Diferença		Tamanho do efeito			p-valor
	Esclerose+Placebo		Esclerose+Medicação		EF	IC 95%		
	Média	DP	Média	DP		Inf	Sup	
Todos as pacientes								
DCF	17,8	7,8	16,7	16,3	-0,20	-0,75	0,34	0,464
Nº cap patológico	0,4	1,1	-0,2	1,4	0,11	-0,43	0,66	0,689
Morfologia capilar	-2,7	3,6	-2,1	2,6	-0,31	-0,85	0,25	0,285
Diâmetro da papila	-9,7	12,2	-16,6	12,8	0,55	-0,01	1,10	0,053
Diâm. Nov. capilar	-8,6	10,1	-13,1	10,4	0,34	-0,22	0,88	0,230
Diâm. do capilar	-1,1	0,8	-1,5	0,8	0,27	-0,28	0,81	0,347
VCSS	-2,4	1,4	-2,6	1,7	-0,22	-0,77	0,34	0,444

Legenda: Desvio Padrão (DP); Densidade Capilar Funcional (DCF); Número (Nº); Capilar (Cap.); diâmetro (Diâm.); *Venous clinical Severity score* (VCSS)

Fonte: A autora, 2023.

Figura 21 – Medidas da magnitude de efeito entre os grupos de análise para todas as pacientes



Legenda:Desvio Padrão (DP); Densidade Capilar Funcional (DCF); Número (N°); Capilar (Cap); diâmetro (Diâm.); *Venous clinical Severity score* (VCSS).

Fonte: A autora, 2023.

6 DISCUSSÃO

6.1 Segurança do método

A escleroterapia com espuma mostrou-se um método seguro para o tratamento de veias safenas/tributárias incompetentes.

Possíveis reações adversas durante o estudo estão descritas na tabela 13 (essas reações foram avaliadas em todas as 68 pacientes que realizaram pelo menos 1 sessão de EE e não somente nas que terminaram a pesquisa).

Tabela 13 – Percentual de reações adversas no pós-imediato da EE

Reações adversas ao método	Num. de pacientes/%
Trombose venosa profunda	1/1,5%
Tromboembolismo pulmonar	0/0%
Parestesia membro tratado	0/0%
Necrose tecidual	0/0%
Hipotensão postural (pós imediato)	0/0%
Dispneia ou tosse (pós imediato)	0/0%

Fonte: A autora, 2023.

Foi relatado que a incidência de TVP após o tratamento com EE está entre 0,3 e 1%. As evidências atuais sugerem que a incidência de TVP não é maior após a EE do que após outros tratamentos para varizes^(130, 138). O TEP é raro, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes (aproximadamente 0,1%). Em um estudo, TEP foi relatado em um paciente em uma série de 977 pacientes tratados por EE, cinco semanas após o procedimento⁽¹³⁸⁾.

Tivemos uma paciente com trombose de veias tibiais posteriores, assintomática, diagnosticada com 7 dias após esclerose, por ECD de rotina. Ela foi tratada com rivaroxabana

15 mg 2x/dia por 21 dias e após 20 mg/dia até completar 3 meses de anticoagulação. Apresentou recanalização completa, vista na avaliação ecográfica de 90 dias e manteve-se assintomática e sem sinais/sintomas de síndrome pós-trombótica. Após o evento, foi excluída do estudo (era do grupo esclerose + medicação). A incidência de TEV de 1,5% está de acordo com a literatura, bem como os demais possíveis efeitos adversos avaliados. Assim, mostrou-se que a EE é um tratamento seguro para varizes de grande calibre.

Também não foram relatados eventos cerebrovasculares ou IAM durante o estudo. Nenhuma paciente queixou-se de dispneia ou tosse ou cefaleia imediatamente após a aplicação da espuma de polidocanol.

6.2 Dor pós procedimento, eritema e hipercromia

A escleroterapia de varizes induz uma reação inflamatória desejada que evoluirá para uma fibrose. Portanto, é mais ou menos provável que ocorra algum inconveniente (por exemplo, eritema, dor, hipersensibilidade, edema), apesar dos cuidados e habilidades atentas do médico ⁽¹⁴⁷⁾.

O processo inflamatório que acompanha a ablação térmica e química ainda não foi claramente elucidado, mas há um corpo de evidências que sugerem que a inflamação está envolvida no processo de ablação, podendo, por sua vez, levar a complicações pós-procedimento no caso de "hiperinflamação" ⁽¹⁴⁸⁾.

Comparou-se a intensidade da dor 30 e 90 dias após o procedimento. Não era incluída nessa avaliação as queixas de dor de origem venosa (como peso, cansaço, queimação etc.). Nenhuma das pacientes referiu dor intensa em nenhuma das visitas.

Em caso de dor moderada, o tratamento era AINE, compressa morna e heparinóide tópico. Naquelas pacientes que necessitavam de drenagem de escleros, ela era realizada no D30.

Além disso, foi avaliado se a associação da FFPM reduziria esses sinais/sintomas inflamatórios no pós procedimento.

O estudo de Souza e colaboradores ⁽¹⁴⁹⁾ aponta para a eficácia terapêutica da FFPM na limitação de distúrbios microvasculares excessivos pós-escleroterapia, como inflamação, sugerindo que o tratamento com essa DVA poderia reduzir os efeitos adversos secundários da escleroterapia e proporcionar um melhor aspecto estético, sem reduzir a eficácia local dos agentes esclerosantes. A análise dos efeitos do tratamento com FFPM sobre os parâmetros

microcirculatórios hemodinâmicos demonstrou que este não afetou o tônus arteriolar, mas impediu o aumento do diâmetro venular, observado no grupo controle após a escleroterapia. Este efeito pode ser devido à sua propriedade de aumentar o tônus venoso, prolongando a atividade noradrenérgica. A redução do diâmetro da veia pode melhorar a eficácia do agente esclerosante, podendo também reduzir complicações posteriores a ele, como necrose e *matting*, que representam, juntamente com a hiperpigmentação, o efeito colateral mais frequente (ocorrendo em até 30% dos pacientes). Um achado notável desse estudo foi a preservação do número de capilares funcionais observados em animais tratados com FFPM. Este efeito benéfico pode ser explicado pelos efeitos anti-inflamatórios vasculares da medicação. A observação macroscópica confirmou o desaparecimento da inflamação perivascular no grupo tratado com FFPM. No entanto, é necessário um ensaio clínico para confirmar esses resultados promissores, pois a ação de uma solução esclerosante foi estudada em um vaso normal no modelo de orelha de coelho⁽¹⁴⁹⁾.

Segundo Nicolaides (2020), aqueles pacientes que necessitam de procedimentos intervencionistas (por exemplo, procedimento endovenoso ou escleroterapia) podem se beneficiar do tratamento com FFPM no período de recuperação após o procedimento, já que o FFPM demonstrou reduzir a dor e o sangramento periprocedimento (hematoma) e melhorar os sintomas de DVC durante esse período⁽¹⁵⁰⁾.

Dois estudos relataram que, em pacientes tratados com FFPM pré e pós procedimento endovenoso ou escleroterapia, os escores de gravidade clínica venosa e os sintomas associados à DVC melhoraram em graus significativamente maiores do que em pacientes que realizaram os procedimentos sem tratamento com FFPM, principalmente nas 2 semanas pós procedimento^(148, 151). Para investigar mais detalhadamente esse aspecto do tratamento com venotônicos, Mansilha et al. (2019), realizaram uma revisão sistemática das evidências clínicas dos efeitos do uso de DVA após intervenção cirúrgica ou endovenosa⁽¹⁵²⁾. Infelizmente, poucos estudos se qualificaram para a análise, mas entre os encontrados, a maioria encontrou benefícios significativos no alívio da dor, redução do sangramento (hematoma) e melhora dos sintomas de DCV⁽¹⁵⁰⁾.

Como já foi citado, os benefícios do tratamento com FFPM em pacientes submetidos à escleroterapia podem estar ligados à sua atividade anti-inflamatória. Bogachev e colaboradores⁽¹⁵³⁾ examinaram os níveis de uma série de marcadores inflamatórios presentes nos aglomerados vasculares adjacentes às veias tratadas com escleroterapia, em pacientes C1, usando ou não FFPM (1000 mg/dia por 2 semanas antes e 2 meses após a escleroterapia). Dez dias após a escleroterapia, as concentrações venosas de proteína C-reativa, histamina e interleucina-1

foram significativamente menores no grupo de tratamento com FFPM do que no grupo controle. As concentrações de fator de necrose tumoral-alfa e fator de crescimento endotelial vascular foram significativamente maiores em pacientes controle, mas não em pacientes tratados com a DVA ⁽¹⁵³⁾.

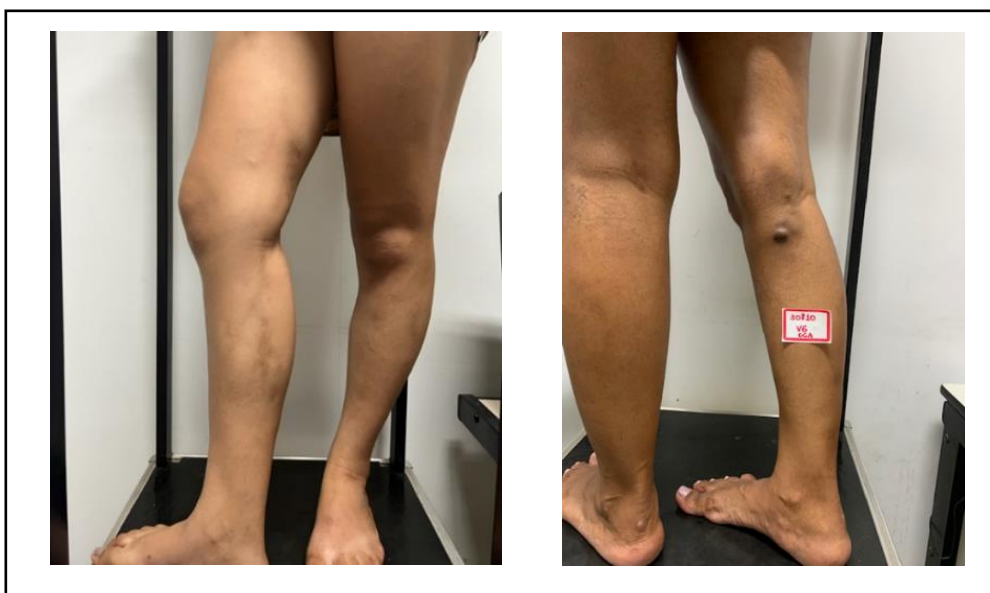
A dor no pós-procedimento, presente no trajeto venoso tratado, principalmente a palpação, foi um achado frequente e relatada por 74% das mulheres no D30. Foi solicitado que a participante caracterizasse a intensidade da dor como leve, moderada, intensa ou ausente. Das pacientes com sintomas álgicos, observaram-se diferenças da intensidade da dor na visita após 30 dias de tratamento, em que 9% dos pacientes no grupo esclerose + medicação relataram dor moderada/intensa, enquanto esse percentual foi de 45% entre aqueles no grupo esclerose + placebo (p-valor=0,013 ao Teste Exato de Fisher). Dessa forma, o uso da medicação foi capaz de reduzir a intensidade da dor no pós-procedimento imediato (D30), com NNT=2,8. Porém, não houve diferença significativa estatisticamente em relação aos grupos no D90.

Foi avaliada a presença de eritema inflamatório no trajeto venoso pós escleroterapia no D30 e no D90. Esse eritema foi definido como hiperemia que surgisse no trajeto venoso tratado ou na pele circunjacente e era avaliado pela pesquisadora. Em todas as pacientes, esse achado não estava mais presente na visita final, indicando melhora do processo inflamatório local com o passar do tempo, independente do uso do venotônico. Porém, em relação ao eritema no pós-procedimento imediato (D30), observou-se uma maior incidência entre as mulheres do grupo esclerose + placebo (46%) do que entre as do grupo esclerose + medicação (19%). Essa diferença não foi estatisticamente significativa pelo p-valor (0,068), mas mostrou uma tendência a melhora do quadro inflamatório ao associar a medicação, com NNT=3,8. Esses nossos achados estão de acordo com a literatura.

Em relação aos efeitos adversos estéticos, foi avaliada a presença de *matting* telangectásico e hiperpigmentação cutânea sob o trajeto venoso tratado (mancha de coloração acastanhada), nas visitas de 30 e 90 dias. O *matting* corresponde a proliferação de pequenos vasos, com menos de 0,2 mm de diâmetro, que podem surgir após escleroterapia ou tratamento cirúrgico de varizes ou telangectasias nas pernas⁽¹⁵⁴⁾. Os principais fatores de risco incluem suplementos hormonais, como anticoncepcional oral e terapia de reposição hormonal, obesidade e técnicas de tratamento que resultem em inflamação ou obstrução excessiva da drenagem venosa. Embora possa resolver em alguns pacientes com o tempo, em um número significativo pode ser permanente⁽¹³⁶⁾. Nenhuma das pacientes desenvolveu *matting* telangectásico. A hiperpigmentação é o efeito colateral local mais comum após a escleroterapia de varizes⁽¹⁵⁵⁾ e é causada pelo extravasamento de eritrócitos na epiderme e depósito de

macrófagos carregados de hemossiderina no local tratado⁽¹⁵⁶⁾. Nesse estudo, foi descrita como “hiperpigmentação presente” ou “ausente” e avaliada pela examinadora. A hiperpigmentação foi considerada positiva se uma mancha acastanhada fosse encontrada no segmento venoso tratado, independente da sua extensão ou da intensidade da cor (Figura 22). Assim, 34 pacientes (68%) apresentavam hiperpigmentação na visita de 30 dias e 30 pacientes (60%) ainda mantinham algum grau de hiperpigmentação na visita de 90 dias.

Figura 22 – Manchas hiperocrômicas nos trajetos das veias tratadas



Fonte: A autora (2023).

De acordo com a literatura, a incidência de hiperpigmentação parece aumentar com o uso de concentrações mais elevadas de polidocanol e mostrou-se mais evidente após escleroterapia de veias epifasciais do que de veias tronculares intrafasciais quando a concentração de polidocanol era superior a 0,25%. Em relação à escleroterapia para telangiectasias e veias reticulares, a incidência de hiperpigmentação variou entre 2% e 25% para polidocanol 0,25% (líquido e espuma), entre 12,5% e 67,9% para polidocanol 0,5% (líquido e espuma) e entre 13% e 73 % para polidocanol 1% (líquido e espuma). Em relação às veias tronculares, a incidência variou de 7% a 45,8% para polidocanol 1% (líquido e espuma), de 16% a 17% para polidocanol 2% (espuma) e de 7,4% a 32,5% para polidocanol 3% (líquido e espuma). Foi relatado que a hiperpigmentação que persiste por mais de 6 meses tem uma incidência de até 7,5%. A hiperpigmentação que persiste por mais de 1 ano após tratamento de veias tronculares com espuma de polidocanol de 1%-3%, tem incidência variando de 8,1% a

17,5%⁽¹⁵⁷⁾. Outros estudos sugerem que 90% das hiperchromias resolvem espontaneamente em 1 ano⁽¹⁴⁷⁾, possivelmente as nossas pacientes também apresentarão melhora com o tempo. Outros fatores, como volumes maiores e terapia compressiva após o tratamento, parecem ter uma influência menor. Dados sobre hiperpigmentação após escleroterapia com polidocanol ainda são pobres e devem ser melhorados por pesquisas de maior qualidade⁽¹⁵⁷⁾.

Comparativamente, a incidência de hiperpigmentação neste estudo foi maior do que a descrita em literatura. Um dos motivos pode ter sido o uso de alta concentração do esclerosante. Existem diferentes fatores que podem afetar a hiperpigmentação pós-escleroterapia, como a técnica, tamanho da veia, concentração e volume do agente esclerosante, entre outros^(158, 159) e a maioria dos estudos não os aborda, tornando difícil estabelecer a verdadeira incidência de hiperpigmentação.

Comparando a incidência de hiperchromia entre os grupos esclerose + medicação e esclerose + placebo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

Na consulta final (D90), foi perguntado a cada participante o grau de satisfação com os resultados do tratamento. As opções eram: satisfeita ou insatisfeita. Todas as pacientes relataram estar “satisfeitas” com o resultado.

Embora não seja o padrão ouro para o tratamento das safenas em pacientes jovens, é o tratamento mais fácil e menos custoso e pode ajudar, pelo menos, a evitar a progressão dos danos causados pela hipertensão venosa e melhorar a qualidade de vida da nossa população, desonerando um pouco mais o serviço público. A difusão da importância do tratamento da doença venosa é uma pedra fundamental para que essa doença deixe de ser marginalizada e venha a ser tratada com sua real importância.

6.3 VCSS

Como já descrito, o VCSS é um escore projetado para quantificar mudanças no quadro clínico após a intervenção venosa. (17)

Esperávamos encontrar melhora nesse escore (redução da pontuação) após o tratamento e essa redução foi estatisticamente significativa em ambos os grupos (p -valor $< 0,001$), porém, sem diferença em relação ao uso ou não do venotônico (p -valor=0,444).

No trabalho de Bogachev e colaboradores (2013), houve redução significativa do VCSS no grupo que fez uso de FFPM + procedimento venoso ($P < 0,00001$) em comparação ao grupo

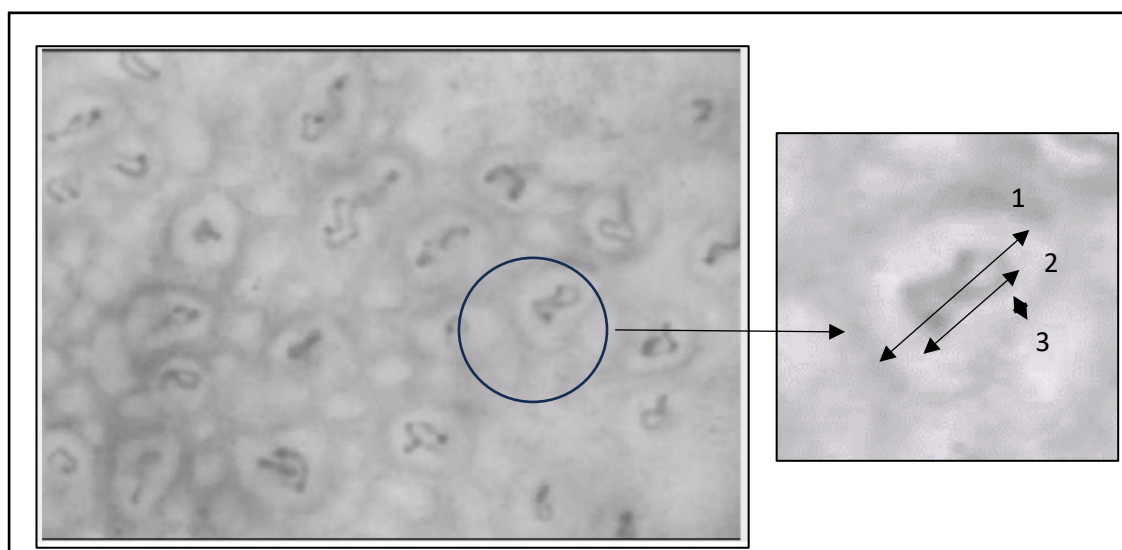
que não utilizou venotônico ($P=0,15$). Porém, essa significância só foi encontrada na avaliação após 2 semanas, não mantendo essa diferença quando reavaliada após 4 semanas (148).

Vale ressaltar que nesse estudo de Bogachev, o venotônico foi iniciado 2 semanas pré-procedimento venoso, o que provavelmente auxiliou na redução dos sintomas inflamatórios causados pela intervenção venosa. A longo prazo, como no nosso estudo, não houve diferença significativa entre os grupos.

6.4 Microcirculação

A hipertensão venosa pode levar à dilatação venosa, agravamento da insuficiência valvular e geração de um ciclo vicioso de pressão crescente e dilatação adicional. As alterações da hemodinâmica são transmitidas à microcirculação, às células endoteliais e ao microambiente dos vasos, levando à microangiopatia venosa, com dilatação e tortuosidade dos leitos capilares ⁽³⁾. Os parâmetros avaliados estão representados na Figura 23.

Figura 23 – Registro da microcirculação e análise de uma papila dérmica. 1 - DPD, Diâmetro da papila dérmica (μm); 2 - DNC, diâmetro do novelo capilar (μm); 3 - DC, diâmetro capilar (μm)



Fonte: A autora, 2023.

6.4.1 Densidade capilar funcional

A DCF média encontrada no momento de entrada no grupo esclerose + placebo foi de $44,1 \pm 24,4$ capilares/mm² e no grupo esclerose + medicação foi de $53,9 \pm 22,3$ capilares/mm², valores superiores aos encontrados por Virgini e colaboradores (pacientes C2: $20,9 \pm 6,6$; pacientes C3 $18,0 \pm 4,4$)⁽⁸⁷⁾, por Jünger e colaboradores (26 capilares/mm²)⁽⁷⁸⁾ e por Lascasas-Porto e colaboradores (média: $19,7$ capilares/mm², N=85)⁽¹⁶⁰⁾.

Essas diferenças podem ser decorrentes de diversos fatores, como metodologia utilizada, temperatura ambiente, tempo de repouso antes do exame, presença de fatores que alterariam a microcirculação (como DM, tabagismo, obesidade) ou pigmentação da pele.

No D90, ambos os grupos do estudo mostraram aumento na DCF, representando melhora da perfusão tecidual, com p-valor<0,001, resultado semelhante ao encontrado por de Souza e colaboradores (2016)⁽¹⁴⁹⁾. Podemos considerar essa melhora como forma de proteção, pois com a progressão da DVC há redução da DCF e o número de capilares cutâneos perfundidos começa a diminuir, levando a isquemia tecidual e, em casos mais avançados, ulceração cutânea.

Ao avaliar os grupos entre si, observou-se um aumento mais acentuado do DCF entre as mulheres do grupo esclerose + medicação, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (p-valor=0,534).

6.4.2 Diâmetro da papila dérmica

O diâmetro da papila dérmica (DPD, μ m) médio encontrado na entrada no grupo esclerose + placebo foi de $100,2 \pm 15,5$ μ m e no grupo esclerose + medicação foi de $108,9 \pm 17,4$ μ m, valores menores aos encontrados por Virgini e colaboradores em pacientes C2 ($141,0 \pm 21,1$ μ m, N=20)⁽⁸⁷⁾ e aos encontrados por Lascasas-Porto e colaboradores (média $127,8$ μ m, N=85)⁽¹⁶⁰⁾.

Durante progressão da DVC, o diâmetro da papila tende a aumentar quando o capilar em seu interior torna-se tortuoso, como mostrado por Virgini et al. (2006), onde os pacientes CEAP C1 apresentavam DPD médio de $125,1 \pm 26,5$ μ m ; C2 $141,0 \pm 21,1$ μ m e C4 $169,5 \pm 23,7$ μ m⁽⁸⁷⁾. Segundo Fagrell (1981)⁽¹⁶¹⁾, o aumento inicial deve-se a alterações na troca

capilar-tecidual e ao aparecimento de edema pré-clínico. Visto como tal, o aumento do diâmetro da papila dérmica poderia indicar o início de um processo inflamatório⁽⁸⁷⁾. Assim, com a redução alcançada após realizar a EE em todas as pacientes, esse processo inflamatório seria reduzido e haveria melhora nas trocas capilar-tecidual.

No D90, ambos os grupos mostraram redução do DPD, representando melhora do edema da papila, com $p\text{-valor} < 0,001$. Ao avaliar os grupos entre si, observou-se uma maior redução do diâmetro da papila no grupo esclerose + medicação com $p\text{-valor} = 0,053$, que apesar de não ter significância estatística, a proximidade do $p\text{-valor}$ ($< 0,05$) deve chamar a atenção para avaliações futuras. Além disso, ao avaliar a magnitude do efeito, ele foi maior para o grupo esclerose + medicação em relação ao grupo esclerose + placebo, com valor de 0,55 (-0,01 – 1,10), efeito esse considerado médio. Assim, a associação da FFPM contribuiu para a redução do edema da papila.

Ao comparar com o estudo de Lascasas-Porto e colaboradores (2008), que não obteve melhora significativa do DPD e do diâmetro do novelo capilar após o uso de MECG ou venotônico (Cirkan[®])⁽¹⁶⁰⁾, podemos pressupor que somente o tratamento clínico não foi suficiente para causar melhora nesse parâmetro, sendo necessário uma maior redução da pressão venosa, obtida através do tratamento intervencionista (EE).

6.4.3 Diâmetro do novelo capilar

O diâmetro do novelo capilar (μm) aumenta gradativamente de acordo com a evolução da DVC, demonstrando maior grau de alteração capilar⁽⁸⁷⁾. O diâmetro médio encontrado na entrada no grupo esclerose + placebo foi de $54,5 \pm 9,1 \mu\text{m}$ e no grupo esclerose + medicação foi de $58,5 \pm 12 \mu\text{m}$, valores inferiores aos encontrados por Virgini e colaboradores em pacientes C2 ($75,8 \pm 17,9 \mu\text{m}$, $N=20$)⁽⁸⁷⁾ e Lascasas-Porto e colaboradores (2008) (média $67 \pm 2,7 \mu\text{m}$, $N=85$)⁽¹⁶⁰⁾.

No D90, ambos os grupos mostraram redução no diâmetro do novelo capilar, com $p\text{-valor} < 0,001$. Porém, ao avaliar os grupos entre si, observou-se uma redução mais acentuada entre as mulheres do grupo esclerose + medicação, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p\text{-valor} = 0,230$). Porém, observou-se um tamanho do efeito maior para o grupo esclerose + medicação em relação ao grupo esclerose + placebo (EF: 0,34 (-0,22 – 0,88)), mostrando tendência a melhora com a associação da FFPM.

No estudo de Lascasas-Porto et al. (2008), não houve mudança significativa no diâmetro do novelo entre antes e depois do tratamento clínico⁽¹⁶⁰⁾, diferença possivelmente atribuída à modalidade terapêutica utilizada (somente MECG ou venotônico, sem procedimentos endovenosos), o que falaria a favor da maior redução da pressão venosa ao se realizar a EE e melhora nos padrões microcirculatórios.

6.4.4. Diâmetro capilar

O diâmetro do ramo capilar (μm) médio encontrado na entrada no grupo esclerose + placebo foi de $9,1 \pm 1,1 \mu\text{m}$ e no grupo esclerose + medicação foi de $9,3 \pm 0,8 \mu\text{m}$, valores semelhantes aos encontrados por Virgini e colaboradores em pacientes C2 ($9,7 \pm 1,6 \mu\text{m}$)⁽⁸⁷⁾ e maiores que os descritos por Lascasas-Porto e colaboradores ($7,8 \pm 0,1 \mu\text{m}$, N=85)⁽¹⁶⁰⁾.

No D90, ambos os grupos mostraram redução no diâmetro do ramo capilar, com p-valor $<0,001$. Ao avaliar os grupos entre si, observou-se uma redução mais acentuada entre as mulheres do grupo esclerose + medicação, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (p-valor=0,346). Porém, observou-se um tamanho do efeito maior para o grupo esclerose + medicação em relação ao grupo esclerose + placebo (EF: 0,27 (-0,28 – 0,81)), mostrando tendência a melhora com a associação da FFPM.

Diâmetros capilares aumentados indicam que aqueles capilares observados sejam distensíveis e que esse aumento deva ser provocado pela hipertensão venosa crônica. Porém, mudanças nesse diâmetro ainda é um assunto controverso na literatura⁽¹⁶⁰⁾. Alguns autores consideram os capilares como indistensíveis⁽¹⁶²⁾ e outros⁽¹⁶³⁾ têm reportado que o diâmetro capilar aumenta pela mudança de pressão e ainda que existe um gradiente de distensibilidade, sendo o lado arteriolar mais distensível que o lado venular. O nosso estudo demonstrou modificações nos diâmetros dos capilares, com redução após diminuição da pressão venosa na região maleolar pela EE.

6.4.5 Morfologia capilar

A morfologia capilar (ou % de capilares anormais por campo) encontrada na entrada no grupo esclerose + placebo foi de $9,5 \pm 3,7\%$ e no grupo esclerose + medicação foi de $7,1 \pm 2,6\%$, valores inferiores aos encontrados por Virgini et al. (2006) em pacientes C2 ($27,5 \pm 17,7\%$, N=20)⁽⁸⁷⁾ e aos descritos por Lascasas-Porto et al. (2008) (média: $11,7\%$, N=85)⁽¹⁶⁰⁾.

A morfologia capilar parece ser um bom parâmetro para avaliar a evolução de pacientes com IVC, pois já em C2, o seu percentual é bem maior, comparando-se com valores encontrados em pacientes saudáveis. Ao avaliar pacientes sem doença venosa (grupo controle) no estudo de Virgini e colaboradores (2006) ($3,6 \pm 5,5\%$), foi possível demonstrar como a evolução da DVC afeta esse parâmetro. O que parece ocorrer na evolução da IVC é uma substituição gradual dos capilares por capilares semelhantes aos glomérulos⁽⁸⁷⁾

No D90, ambos os grupos mostraram redução na morfologia capilar, com p-valor $<0,001$. Porém, ao avaliar os grupos entre si, observou-se uma redução mais acentuada entre as mulheres do grupo esclerose + medicação, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (p-valor=0,756).

Dentre os parâmetros microcirculatórios avaliados, somente o número de capilares patológicos não se alterou em ambos os grupos estudados, sugerindo que após as alterações sofridas pela DVC, os capilares não conseguem retornar a sua morfologia inicial.

6.5 **Dor de origem venosa**

As dores de origem venosa no membro tratado (peso, queimação, cansaço) foram avaliadas em todas as pacientes. No momento pré-tratamento, 94% (N=47) das pacientes relatavam alguma dessas queixas. No D90, foi questionado novamente sobre esses sintomas, com esse percentual caindo para 12% (N=06). A maior parte das pacientes relatou redução ou melhora total das queixas venosas, porém não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Esse resultado foi diferente do demonstrado na metanálise de Kakkos (2018), onde os sintomas atribuídos à DVC, incluindo dor, peso, sensação de edema etc. foram significativamente reduzidos nos pacientes tratados com FFPM em comparação com

o placebo, na análise quantitativa ⁽¹⁰⁰⁾. Provavelmente por associarmos a EE, o nosso resultado quanto a melhora da dor foi semelhante em ambos os grupo e não somente pelo uso da FFPM.

6.6 Edema

Mesmo sendo um sinal inespecífico, o edema é uma das queixas mais frequentes e típicas das DVC. Todas as outras causas de edema foram ser excluídas, para confirmar a origem venosa do edema apresentado pelas pacientes do estudo.

O edema venoso pode estar associado a outros sinais objetivos de DCV, como alterações cutâneas (sendo a úlcera venosa o estágio final da doença) e sintomas subjetivos. Alta pressão venosa (aumentando a pressão hidrostática) e reação inflamatória crônica estão envolvidos na fisiopatologia do edema ⁽¹⁶⁴⁾.

Na revisão sistemática de Kakkos⁽²⁰¹⁸⁾, a FFPM foi superior ao placebo na redução significativa da circunferência do tornozelo em três estudos. Além disso, a sensação de edema foi significativamente reduzida com o uso de FFPM em comparação com placebo. Porém, o uso desse venotônico em comparação com placebo reduziu a circunferência somente do tornozelo, mas não o volume da perna ou do pé. ⁽¹⁰⁰⁾

No nosso estudo, avaliamos o sinal objetivo, ao exame físico, de presença ou ausência de edema, sem quantificação de volume do membro. A regressão na classe CEAP 3 para 2 no D90 já representava regressão do edema. Em relação ao acompanhamento das mulheres, observou-se uma redução percentual do edema (correspondendo ao CEAP 3) em ambos os grupos do baseline para D90, com variação de 33% para 4% no grupo placebo e de 23% para 8% entre o grupo esclerose + medicação, mostrando que o controle da hipertensão venosa obtida com a EE, pode favorecer uma melhor evolução da doença venosa. Porém, essa redução só apresentou significância estatística no grupo esclerose + placebo (p-valor=0,045). Talvez porque nesse grupo, os calibres venosos eram maiores (entre 8 e 11cm de diâmetro) e então, a melhora foi superior. Vale ressaltar, que a maioria das pacientes não apresentava edema no baseline (67% C2 no grupo placebo e 77% C2 no grupo medicação).

6.7 Resultados ao ECD e calibres venosos

A avaliação ecográfica é fundamental no acompanhamento dos resultados da EE, tanto para definir a necessidade de nova sessão quanto para avaliar a hemodinâmica venosa. Observou-se um aumento percentual de mulheres com resultado “sucesso total” entre o grupo esclerose + medicação e uma redução percentual no grupo de comparação, no mesmo período.

Foi definido como piora, a substituição do achado de “sucesso total” para “sucesso parcial”, avaliada no D90, sugerindo sinais de recanalização do segmento tratado ou piora hemodinâmica. No grupo esclerose + placebo, 29% das pacientes (N=07) pioraram e no grupo esclerose + medicação a proporção foi de 19% (N=05), ambos no D90. Avaliamos alguns fatores que poderiam afetar o resultado do tratamento, como o número de sessões de escleroterapia e o calibre do vaso tratado. O número de sessões realizadas foi semelhante em ambos os grupos ($1,3 \pm 0,4$ sessões no grupo esclerose + placebo e $1,1 \pm 0,4$ sessões no grupo esclerose + medicação). Em relação ao calibre venoso, apesar da diferença entre os calibres no momento entrada de todas as pacientes ($9,36 \pm 2,9$ mm no grupo placebo e $7,72 \pm 1,89$ mm no grupo medicação, com $p\text{-valor}=0,027$), ao avaliar somente as pacientes com piora do tratamento no D90, o calibre venoso inicial não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($8,67 \pm 3,07$ x $8,45 \pm 2,37$, com $p\text{-valor}=0,71$) em relação ao resultado do tratamento.

Apesar desse achado de “piora” ecográfica, nenhuma das pacientes foi classificada como “falha terapêutica”.

CONCLUSÃO

O tratamento com EE das veias tronculares, ao reduzir a hipertensão venosa distal, causou melhora da microcirculação na região peri-maleolar medial em todo o grupo estudado. Além disso, foi uma técnica segura e os efeitos adversos relatados, além de muito poucos, não foram diferentes dos já relatados em outros estudos. O VCSS também apresentou melhora significativa em todas as pacientes, bem como as queixas venosas e o edema.

Todas as pacientes tiveram melhora microcirculatória significativa com a realização da EE. Em relação ao grupo que também fez uso da FFPM, os parâmetros microcirculatórios diâmetro da papila, diâmetro do novelo capilar e diâmetro capilar mostraram melhora superior ao grupo controle, com tendência de melhora com o acréscimo de venotônico e magnitude de efeito. A intensidade da dor no pós procedimento imediato (D30) foi menor nos paciente que fizeram uso de medicação. Da mesma forma, o eritema inflamatório no pós imediato (D30), também foi menor no grupo que associou FFP, mostrando tendência a melhora. Mais estudos, com amostras maiores talvez sejam necessários para responder a essa pergunta.

REFERÊNCIAS

1. Davies AH. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence. *Adv Ther.* 2019;36(1):5-12.
2. 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.
3. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33(3):212-21.
4. Figueiredo M, Araujo S, Penha-Silva N. Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy in primary trunk varicose veins. *J. vasc. bras.* 2006;5(3):177-83.
5. Pocock ES, Alsaigh T, Mazor R, Schmid-Schönbein GW. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency. *Vasc Cell.* 2014;6(1):24.
6. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology.* 2008;23(2):85-98.
7. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg.* 2009;96(11):1231-42.
8. Michiels C, Bouaziz N, Remacle J. Role of the endothelium and blood stasis in the development of varicose veins. *Int Angiol.* 2002;21(1):18-25.
9. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, et al. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3239.
10. Bergan JJ. A unifying concept of primary venous insufficiency. *Dermatol Surg.* 1998;24(4):425-8.
11. 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):342-352.
12. Widmer LK. *Peripheral Venous Disorders: Prevalence and Socio-medical Importance : Observations in 4529 Apparently Healthy Persons : Basle Study III.* Bern: Hans Huber Publishers; 1978.
13. Partsch H. "Besserbare" und "nicht besserbare" chronische venöse Insuffizienz. Ein Vorschlag zu einer praxisorientierten Klassifizierung ["Betterable" and "nonbetterable" chronic venous insufficiency. A proposal for a practice-oriented classification]. *Vasa.* 1980;9(2):165-7.

14. Sytchev GG. Classification of chronic venous disorders of lower extremities and pelvis. *Int Angiol.* 1985;4(2):203-6.
15. 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; discussion 491-2.
16. Catarinella FS, Nieman FH, Wittens CH. An overview of the most commonly used venous quality of life and clinical outcome measurements. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(3):333-40.
17. 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):2-9.
18. Ricci MA, Emmerich J, Callas PW, Rosendaal FR, Stanley AC, Naud S, et al. Evaluating chronic venous disease with a new venous severity scoring system. *J Vasc Surg.* 2003;38(5):909-15.
19. 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.
20. Rutherford RB, Moneta GL, Padberg FT, Meissner MH. Outcome assessment in chronic venous disease. In: Gloviczki P. *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum.* 3.ed. London: Hodder Arnold; 2009. 684-693
21. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg.* 2010;52(5):1387-96.
22. 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.
23. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med.* 1988;4(2):96-101.
24. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105-15.
25. Patel SK, Surowiec SM. Venous Insufficiency. *StatPearls.* 2022 Treasure Island [Acesso em 1 ago.2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430975/>
26. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2005;111(18):2398-409.

27. Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, et al. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg*. 2012;255(6):1093-9.
28. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;130(4):333-46.
29. Lee BB, Nicolaidis AN, Myers K, Meissner M, Kalodiki E, Allegra C, et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2016;35(3):236-52.
30. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(1):117-25.
31. Kılınç F, Akbaş A, Şener S, Hayran Y, Aktaş A. Cutaneous findings in patients with chronic venous insufficiency. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(5):2106-12.
32. Kulac M, Acar M, Karaca S, Cetinkaya Z, Albayrak R, Haktanir A, et al. Venous insufficiency in patients with toenail onychomycosis. *J Ultrasound Med*. 2005;24(8):1085-9.
33. Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6638):1726-7.
34. Nicolaidis AN. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation*. 2000;102(20):126-63.
35. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Ponçot-Makinen CO, Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg*. 2004;40(4):650-9.
36. Labropoulos N, Giannoukas AD, Delis K, Mansour MA, Kang SS, Nicolaidis AN, Lumley J, Baker WH. Where does venous reflux start? *J Vasc Surg*. 1997;26(5):736-42.
37. Jacobs BN, Andraska EA, Obi AT, Wakefield TW. Pathophysiology of varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(3):460-7.
38. Jeanneret C, Baldi T, Hailemariam S, Koella C, Gewaltig J, Biedermann BC. Selective loss of extracellular matrix proteins is linked to biophysical properties of varicose veins assessed by ultrasonography. *Br J Surg*. 2007;94(4):449-56.
39. Raffetto JD, Qiao X, Beauregard KG, Tanbe AF, Kumar A, Mam V, et al. Functional adaptation of venous smooth muscle response to vasoconstriction in proximal, distal, and varix segments of varicose veins. *J Vasc Surg*. 2010;51(4):962-71.
40. Gillespie DL, Patel A, Fileta B, Chang A, Barnes S, Flagg A, et al. Varicose veins possess greater quantities of MMP-1 than normal veins and demonstrate regional variation in MMP-1 and MMP-13. *J Surg Res*. 2002;106(2):233-8.

41. Raffetto JD, Qiao X, Koledova VV, Khalil RA. Prolonged increases in vein wall tension increase matrix metalloproteinases and decrease constriction in rat vena cava: Potential implications in varicose veins. *J Vasc Surg.* 2008;48(2):447-56.
42. Jacob MP, Cazaubon M, Scemama A, Prié D, Blanchet F, Guillin MC, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 as a marker of blood stasis in varicose veins. *Circulation.* 2002;106(5):535-8.
43. Tiwary SK, Kumar A, Mishra SP, Kumar P, Khanna AK. Study of association of varicose veins and inflammation by inflammatory markers. *Phlebology.* 2020;35(9):679-85.
44. Lattimer CR, Kalodiki E, Geroulakos G, Hoppensteadt D, Fareed J. Are Inflammatory Biomarkers Increased in Varicose Vein Blood? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(7):656-64.
45. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schönbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg.* 2000;14(5):427-35.
46. Szmítko PE, Wang CH, 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.
47. Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2006;368(2):33-47.
48. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6348):1071-2.
49. Cheatle TR, Sarin S, Coleridge Smith PD, Scurr JH. The pathogenesis of skin damage in venous disease: a review. *Eur J Vasc Surg.* 1991;5(2):115-23.
50. Agren MS, Eaglstein WH, Ferguson MW, Harding KG, Moore K, Saarialho-Kere UK, et al. Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 2000;210:3-17.
51. Schmid-Schönbein GW, Takase S, Bergan JJ. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2001;52(1):27-34.
52. Perrin M, Eklof B, VAN Rij A, Labropoulos N, Vasquez M, Nicolaides A, et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol.* 2016;35(4):374-98.
53. Wrona M, Jöckel KH, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):360-7.

54. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(6):678-737.
55. Marston WA. Evaluation of varicose veins: what do the clinical signs and symptoms reveal about the underlying disease and need for intervention? *Semin Vasc Surg*. 2010;23(2):78-84.
56. Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986;15(2):210-7.
57. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology*. 2005;56(1):11-9.
58. Nicolaides AN, Hussein MK, Szendro G, Christopoulos D, Vasdekis S, Clarke H. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. *J Vasc Surg*. 1993;17(2):414-9.
59. Moneta GL, Yeager RA, Lee RW, Porter JM. Noninvasive localization of arterial occlusive disease: a comparison of segmental Doppler pressures and arterial duplex mapping. *J Vasc Surg*. 1993;17(3):578-82.
60. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaides A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part I. Basic principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(1):83-92.
61. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, Caggiati A, Myers K, et al. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part II. Anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(3):288-99.
62. De Maeseneer M, Pichot O, Cavezzi A, Earnshaw J, van Rij A, Lurie F, et al. Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins - UIP consensus document. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42(1):89-102.
63. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Ashraf Mansour M, et al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg*. 2003;38(4):793-8.
64. Hamel-Desnos CM, De Maeseneer M, Josnin M, Gillet JL, Allaert FA. Great Saphenous Vein Diameters in Phlebological Practice in France: A Report of the Diagraves Study by the French Society of Phlebology. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1):96-103.
65. Neves CRB, Wakassa TB, Silva ES. Anatomia medico-cirúrgica das veias dos membros inferiores. In: Maffei FH. *Doenças vasculares periféricas*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.122-139.

66. Brum O. Varizes dos membros inferiores. In: Brum O. *Angiologia Básica*. São Paulo: Fundo editorial BYK; 1989. 168-180.
67. Mózes G, Carmichael SW, Gloviczki P. Development and anatomy of the venous system. In: Gloviczki P, Yao JS. *Handbook of Venous Disorders*. 2.ed. New York: Arnold. 2001.11-24.
68. Caggiati A, Phillips M, Lametschwandtner A, Allegra C. Valves in small veins and venules. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(4):447-52.
69. Vincent JR, Jones GT, Hill GB, van Rij AM. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key to the skin changes of venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2011;54(6):62-9.
70. Stick C, Jaeger H, Witzleb E. Measurements of volume changes and venous pressure in the human lower leg during walking and running. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(6):2063-8.
71. Lundvall J, Mellander S, Westling H, White T. Fluid transfer between blood and tissues during exercise. *Acta Physiol Scand*. 1972;85(2):258-69.
72. Virgini-Magalhães CE, Porto CLL, Souza MGC, Bouskela E. Microcirculação. In: Maffei FH. *Doenças vasculares periféricas*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. 141-59.
73. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab*. 2003;29(4):77-87.
74. Berg BR, Cohen KD, Sarelius IH. Direct coupling between blood flow and metabolism at the capillary level in striated muscle. *Am J Physiol*. 1997;272(2):2693-700.
75. Bundgaard M. Functional implications of structural differences between consecutive segments of microvascular endothelium. *Microcirc Endothelium Lymphatics*. 1988;4(2):113-42.
76. Pohl U, de Wit C. A Unique Role of NO in the Control of Blood Flow. *News Physiol Sci*. 1999;14:74-80.
77. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49(2):143-50.
78. Jünger M, Steins A, Hahn M, Häfner HM. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). *Microcirculation*. 2000;7(2):3-12.
79. Atta HM. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:538627.
80. Treu CM, Lupi O, Bottino DA, Bouskela E. Sidestream dark field imaging: the evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(2):69-78.

81. Tritto I, Ambrosio G. Spotlight on microcirculation: an update. *Cardiovasc Res.* 1999;42(3):600-6.
82. Abularrage CJ, Sidawy AN, Aidinian G, Singh N, Weiswasser JM, Arora S. Evaluation of the microcirculation in vascular disease. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):574-81.
83. Gilje O, Kierland R, Baldes EJ. Capillary microscopy in the diagnosis of dermatologic diseases. *J Invest Dermatol.* 1954;22(3):199-206.
84. Hutchings S, Watts S, Kirkman E. The Cytocam video microscope. A new method for visualising the microcirculation using Incident Dark Field technology. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;62(3):261-71.
85. Lipcsey M, Woinarski NC, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):11.
86. Xu J, Ma L, Sun S, Lu X, Wu X, Li Z, et al. Fluid resuscitation guided by sublingual partial pressure of carbon dioxide during hemorrhagic shock in a porcine model. *Shock.* 2013;39(4):361-5.
87. 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.
88. Cerný V, Turek Z, Pařízková R. Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiol Res.* 2007;56(2):141-7.
89. Goedhart PT, 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.
90. Sherman H, Klausner S, Cook WA. Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology.* 1971;22(5):295-303.
91. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):101.
92. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1669.
93. Caggiati A, De Maeseneer M, Cavezzi A, Mosti G, Morrison N. Rehabilitation of patients with venous diseases of the lower limbs: State of the art. *Phlebology.* 2018 Dec;33(10):663-671.
94. Pierson S, Pierson D, Swallow R, Johnson G Jr. Efficacy of graded elastic compression in the lower leg. *JAMA.* 1983;249(2):242-3.

95. National Clinical Guideline Centre (UK). *Varicose Veins in the Legs: The Diagnosis and Management of Varicose Veins*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013.
96. Benigni JP, Sadoun S, Allaert FA, Vin F. Efficacy of Class 1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease. A comparative study. *Int Angiol*. 2003;22(4):383-92.
97. Kakkos SK, Timpilis M, Patrinos P, Nikolakopoulos KM, Papageorgopoulou CP, Kouri AK, et al. Acute Effects of Graduated Elastic Compression Stockings in Patients with Symptomatic Varicose Veins: A Randomised Double Blind Placebo Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):118-25.
98. Rabe E, Guex JJ, Morrison N, Ramelet AA, Schuller-Petrovic S, Scuderi A, et al. Treatment of chronic venous disease with flavonoids: recommendations for treatment and further studies. *Phlebology*. 2013;28(6):308-19.
99. Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Corsi M, Ledda A, Ricci A, et al. Management of Varicose Veins and Chronic Venous Insufficiency in a Comparative Registry with Nine Venoactive Products in Comparison with Stockings. *Int J Angiol*. 2017;26(3):170-8.
100. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2018;37(2):143-54.
101. Cazaubon M, Benigni JP, Steinbruch M, Jabbour V, Gouhier-Kodas C. Is There a Difference in the Clinical Efficacy of Diosmin and Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Chronic Venous Disorders? Review of Available Evidence. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:591-600.
102. Bouskela E, Donyo KA. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology*. 1997;48(5):391-9.
103. Allegra C, Bartolo M Jr, Carioti B, Cassiani D. An original microhaemorheological approach to the pharmacological effects of Daflon 500 mg in severe chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1995;15(1):50-4.
104. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Takase S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg. *Angiology*. 2001;52(1):43-7.
105. Bouskela E, Cyrino FZ, Lerond L. Effects of oral administration of different doses of purified micronized flavonoid fraction on microvascular reactivity after ischaemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Br J Pharmacol*. 1997;122(8):1611-6.

106. Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation response to oral micronised flavonoid therapy in patients with chronic venous disease-a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17(4):313-8.
107. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction - a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;18(4):334-8.
108. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg.* 2000;31(3):456-61.
109. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018;37(3):181-254.
110. 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.
111. Bogachev V, Boldin B, Turkin P, Samenkov A, Dzhenina O. Micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment of chronic venous disease in a real-world setting. *Future Cardiol.* 2022;18(10):777-85.
112. Carradice D, Wallace T, Gohil R, Chetter I. A comparison of the effectiveness of treating those with and without the complications of superficial venous insufficiency. *Ann Surg.* 2014;260(2):396-401.
113. Duffy DM. Sclerosants: a comparative review. *Dermatol Surg.* 2010;36(2):1010-25.
114. Goldman MP, Gueux J-J, Bolton J. Mecanismo de ação da escleroterapia. In: Goldman MP, Weiss RA, Partsch H, Perrin MR, Ramelet A-A, Ricci S, et al. Tratamento de varizes e telangiectasias dos membros inferiores. 6.ed. Rio de Janeiro: Di Livros; 2018.185-212.
115. Parlar B, Blazek C, Cazzaniga S, Naldi L, Kloetgen HW, Borradori L, et al. Treatment of lower extremity telangiectasias in women by foam sclerotherapy vs. Nd:YAG laser: a prospective, comparative, randomized, open-label trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):549-54.
116. Bergan J, Le Cheng V. Orientação ultrassonografica para as intervenções terapêuticas. In: Bergan J, Le Cheng V. Escleroterapia com espuma - técnicas e resultados. Rio de Janeiro: Di Livros; 2009.61-67.
117. Mann MW. Sclerotherapy: it is back and better. *Clin Plast Surg.* 2011;38(3):475-87.
118. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2009;49(1):230-9.

119. 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.
120. Garrido JC, Garcia-Olmedo JC, Dominguez M. Elargissement des limites de la sclérothérapie : Nouveaux produits sclérosants. *Phlebologie.* 1997;50:181-7.
121. Monfreux A. Traitement sclerosant des troncs Saphéniens et leurs collatérales de gros calibre par la méthode MUS. *Phlebologie.* 1997;50:351-3.
122. Haruta N. Recent Progress of Varicose Vein Treatment Especially about Endovascular Heat Ablation, SEPS and Foam Sclerotherapy. *Ann Vasc Dis.* 2018;11(1):66-71.
123. Cartee TV, Wirth P, Greene A, Straight C, Friedmann DP, Pittman C, et al. Ultrasound-guided foam sclerotherapy is safe and effective in the management of superficial venous insufficiency of the lower extremity. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(4):1031-40.
124. Breu FX, Guggenbichler S. European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, April, 4-6, 2003, Tegernsee, Germany. *Dermatol Surg.* 2004;30(5):709-17.
125. Alder G, Lees T. Foam sclerotherapy. *Phlebology.* 2015;30(2):18-23.
126. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, Coleridge Smith P, Frullini A, Gillet JL, et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology.* 2014;29(6):338-54.
127. Kurnicki J, Osęka M, Tworus R, Gałązka Z. Ultrasound-guided foam sclerotherapy of great saphenous vein with 2% polidocanol - one-year follow-up results. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2016;11(2):67-75.
128. Shadid NH, van der Velden SK, van Oerle R, Ten Cate H, Sommer A, Nelemans P. In vivo effects of foam sclerotherapy on coagulation. *Phlebology.* 2014;29(5):287-92.
129. Hamel-Desnos CM, Desnos PR, Ferre B, Le Querrec A. In vivo biological effects of foam sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(2):238-45.
130. Gillet JL, Guedes JM, Guex JJ, Hamel-Desnos C, Schadeck M, Lauseker M, et al. Side-effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicentre prospective study including 1,025 patients. *Phlebology.* 2009;24(3):131-8.
131. Ma RW, Pilotelle A, Paraskevas P, Parsi K. Three cases of stroke following peripheral venous interventions. *Phlebology.* 2011;26(7):280-4.
132. Parsi K. Paradoxical embolism, stroke and sclerotherapy. *Phlebology.* 2012;27(4):147-67.

133. Frullini A, Felice F, Burchielli S, Di Stefano R. High production of endothelin after foam sclerotherapy: a new pathogenetic hypothesis for neurological and visual disturbances after sclerotherapy. *Phlebology*. 2011;26(5):203-8.
134. Frullini A, Barsotti MC, Santoni T, Duranti E, Burchielli S, Di Stefano R. Significant endothelin release in patients treated with foam sclerotherapy. *Dermatol Surg*. 2012;38(5):741-7.
135. Dermody M, Schul MW, O'Donnell TF. Thromboembolic complications of endovenous thermal ablation and foam sclerotherapy in the treatment of great saphenous vein insufficiency. *Phlebology*. 2015;30(5):357-64.
136. Cavezzi A, Parsi K. Complications of foam sclerotherapy. *Phlebology*. 2012;27(1):46-51.
137. Kalodiki E, Lattimer CR, Azzam M, Shawish E, Bountouroglou D, Geroulakos G. Long-term results of a randomized controlled trial on ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with saphenofemoral ligation vs standard surgery for varicose veins. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):451-7.
138. Bradbury AW, Bate G, Pang K, Darvall KA, Adam DJ. Ultrasound-guided foam sclerotherapy is a safe and clinically effective treatment for superficial venous reflux. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):939-45.
139. Navarro TP, Delis KT, Ribeiro AP. Clinical and hemodynamic significance of the greater saphenous vein diameter in chronic venous insufficiency. *Arch Surg*. 2002;137(11):1233-7.
140. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.
141. Kuryliszyn-Moskal A, Ciołkiewicz M, Dubicki A. Morfologiczne zmiany w badaniu kapilaroskopowym a kliniczny obraz zajęcia naczyń w przebiegu chorób autoimmunologicznych: toczenia rumieniowatego układowego i cukrzycy typu 1 [Morphological alterations in nailfold capillaroscopy and the clinical picture of vascular involvement in autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus and type 1 diabetes]. *Ann Acad Med Stetin*. 2010;56(1):73-9.
142. Tibiriçá E, Rodrigues E, Cobas RA, Gomes MB. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. *Microvasc Res*. 2007 Mar;73(2):107-12.
143. Coleridge Smith P. Foam and liquid sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology*. 2009;24(1):62-72.
144. Cameron E, Chen T, Connor DE, Behnia M, Parsi K. Sclerosant foam structure and stability is strongly influenced by liquid air fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(4):488-94.

145. El-Sheikha J, Nandhra S, Carradice D, Acey C, Smith GE, Campbell B, et al. Compression regimes after endovenous ablation for superficial venous insufficiency--A survey of members of the Vascular Society of Great Britain and Ireland. *Phlebology*. 2016;31(1):16-22.
146. Cardoso TSG, Mello CB, Freitas PM. Uso de Medidas Quantitativas de Eficácia em Reabilitação Neuropsicológica. *Psicologia em Pesquisa*. 2013;7:121-31.
147. Guex JJ. Complications of sclerotherapy: an update. *Dermatol Surg*. 2010 Jun;36 Suppl 2:1056-63.
148. Bogachev VY, Golovanova OV, Kuznetsov AN, Shoekyan AO. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from the DECISION study. *Phlebolymphology*. 2013;20(4):181-7.
149. de Souza Md, Cyrino FZ, Mayall MR, Virgini-Magalhães CE, Sicuro FL, de Carvalho JJ, Verbeuren TJ, Bouskela E. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology*. 2016 Feb;31(1):50-6.
150. Nicolaides AN. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther*. 2020;37(1):1-5.
151. Bogachev VY, Boldin BV, Turkin PY. Administration of Micronized Purified Flavonoid Fraction During Sclerotherapy of Reticular Veins and Telangiectasias: Results of the National, Multicenter, Observational Program VEIN ACT PROLONGED-C1. *Adv Ther*. 2018;35(7):1001-8.
152. Mansilha A, Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: a systematic review. *Int Angiol*. 2019;38(4):291-8.
153. Bogachev VY, Boldin BV, Lobanov VN. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol*. 2018;37(1):71-8.
154. Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy. Etiology, prevention, and treatment. *Dermatol Surg*. 1995;21(1):19-29.
155. Bossart S, Willenberg T, Ramelet AA, Cazzaniga S, Hunger RE, Seyed Jafari SM. The skin hyperpigmentation index: An objective method of measuring the intensity of hyperpigmentation after sclerotherapy. *Phlebology*. 2020;35(10):833-5.
156. Scultetus AH, Villavicencio JL, Kao TC, Gillespie DL, Ketron GD, Iafrati MD, et al. Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomized trial. *J Vasc Surg*. 2003;38(5):896-903.

157. 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.
158. Schwartz L, Maxwell H. Sclerotherapy for lower limb telangiectasias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD008826.
159. Weiss RA, Weiss MA. Incidence of side effects in the treatment of telangiectasias by compression sclerotherapy: hypertonic saline vs. polidocanol. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990;16(9):800-4.
160. Lascasas-Porto CL, Milhomens AL, 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.
161. Fagrell B. Structural changes of human capillaries in chronic arterial and venous insufficiency. *Bibl Anat*. 1981;20:645-8.
162. Baez S, Lamport H, Baez A. Pressure effects in living microscopic vessels. In: Copley AL, Stainsby G. *Flow Properties of Blood and Other Biological System*. London: Pergamon; 1960. 122–136.
163. Bouskela E, Wiederhielm CA. Distensibility of capillaries in the bat wing. *Blood Vessels*. 1989;26(6):325-34.
164. Ramelet AA. Daflon 500 mg: symptoms and edema clinical update. *Angiology*. 2005;56(1):25-32.

APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Resolução CFM n. 1.931/2009 – Código de Ética Médica)

Você está sendo convidada a participar, como voluntária, do estudo intitulado: “Comparação das alterações microcirculatórias dos membros inferiores de pacientes portadores de desordem venosa crônica tratados através da escleroterapia com espuma ecoguiada (das veias safenas e de suas tributárias) associada ou não ao Daflon 1000®”, conduzida por Juliana de Miranda Vieira, médica angiologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Este estudo tem por objetivo demonstrar a melhora dos sintomas causados pelas varizes, como edema (“inchaço”), dores nas pernas, câimbras e dos parâmetros microcirculatórios e ecográficos (do exame de Eco Doppler), através do tratamento das veias doentes através da escleroterapia (“aplicação”). Com isso, espera-se melhora na qualidade de vida. Possivelmente, ao associarmos com o Daflon 1000® (medicação via oral), esta melhora na microcirculação e nos sintomas deve ser ainda superior. O objetivo do tratamento é a melhoria da circulação sanguínea.

Você foi selecionada por ser do sexo feminino, ter idade superior a 18 anos, ciclo menstrual regular, ser portadora de varizes de grande calibre (“varizes grossas”) nos membros inferiores (com as veias safenas “doentes”, comprovado pelo exame de Eco Doppler), não apresentar história de úlcera venosa (“ferida na perna”) ou doença na pele na região do tornozelo que impeçam a realização de exame do local. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa, desistência ou retirada de consentimento não acarretará prejuízo.

O procedimento realizado (escleroterapia com espuma de varizes grossas) não é experimental (o método é utilizado desde 2000, na Europa, com segurança) já sendo realizado com sucesso e segurança rotineiramente na unidade de Angiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto desde 2012. O polidocanol (remédio que será injetado nas veias doentes) é uma medicação esclerosante hipoalergêncica, comumente utilizada tanto no Brasil quanto em outros países para o tratamento de varizes, seja na forma líquida ou como espuma. A avaliação da microcirculação pelo Microscam® ou pelo Cytocam é um método não invasivo (não precisa corte, furos, injeção) e indolor (não dói).

Um grupo de pacientes receberá o Daflon 1000® e um outro grupo receberá placebo (medicação sem princípio ativo). Nenhuma das pacientes, bem como a pesquisadora responsável, serão informadas durante o estudo sobre qual dos dois medicamentos está utilizando. Somente um(a) responsável, fora do estudo, saberá o que cada uma participante está utilizando. A seleção será feita de maneira aleatória. O uso do placebo não causa prejuízo ao tratamento escleroterápico (não interfere no resultado das “aplicações”). O Daflon 1000® (diosmina 900 mg + esperidina 100 mg) é uma medicação segura, bem tolerada pelos pacientes e muito efetiva no controle do edema em pacientes com varizes.

A incidência das complicações é muito variável. Efeitos adversos incluem anafilaxia (reação alérgica ao produto), tromboembolismo (trombose, flebite superficial), necrose tecidual, dor, hiperemia (vermelhidão) e endurecimento da veia tratada e edema (“inchaço”), além de alterações visuais passageiras (escotomas ou pontos brilhantes no campo visual), cefaléia (dor de cabeça) e hipotensão postural (muitas vezes por ansiedade). As complicações graves são muito raras. Algumas complicações podem ser classificadas como estéticas e incluem o “matting” telangectásico (surgimento pequenos “vasinhos”, muito finos e pequenos, sobre as áreas de vasos tratados) e a hiperpigmentação (escurecimento no lugar trajeto das varizes), que melhora com o tempo na maioria dos casos, porém, em alguns poucos pacientes essa coloração escura/” amarronzada” pode ser permanente.

A sua participação não será remunerada e nem implicará em gastos com as medicações ou os materiais utilizados durante o procedimento para o participante, durante o período da pesquisa (você não precisará pagar nada para o nosso serviço ou para o hospital).

Sua participação nesta pesquisa consistirá em consultas com médico(a) angiologista, realização de Eco Doppler e avaliação da microcirculação da perna tratada (antes da “aplicação”, com 7, 45 e 90 dias após o tratamento). Durante as consultas, você responderá perguntas sobre os sintomas venosos e como eles influenciam na sua vida diária. Além disso, você poderá esclarecer todas as possíveis dúvidas durante as consultas.

O registro fotográfico do membro tratado pode ser necessário (somente das pernas), com identificação pelas letras iniciais da paciente e data da foto.

O tratamento com a escleroterapia e os exames de Eco Doppler serão realizados no setor de angiologia do Hospital Pedro Ernesto, sala 308, 3º andar (cerca de 3-5 visitas, entre avaliação, tratamento e eco Doppler). A avaliação da microcirculação será realizada por profissional especializado, no laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (Biovasc), UERJ - Pavilhão Reitor Haroldo Lisboa da Cunha, térreo, antes e três meses após o tratamento das varizes (total de 2 visitas).

Não é necessário internação para a realização do tratamento, não é necessário jejum (porém, evitar comer alimentos “pesados” antes do procedimento) e não é necessário repouso após o procedimento.

As pacientes serão divididas aleatoriamente em 2 grupos: um grupo realizará a escleroterapia + placebo e o outro grupo realizará a escleroterapia + Daflon 1000. Todas as pacientes tratadas deverão usar a meia elástica (fornecida nosso serviço). O medicamento injetado (polidocanol) será o mesmo em ambos os grupos e será “aplicado” com a mesma técnica em todas as pacientes. A duração de cada sessão/exame é de cerca de 60 minutos. As varizes consideradas “finas” ou “estéticas” não serão tratadas, pois não é o objetivo desse estudo. A pesquisa terá duração de três meses.

Além disso, você será informada sobre o seu diagnóstico, que o tratamento pode não ser definitivo e receberá as instruções relativas aos cuidados que deverá tomar antes do(s) procedimento(s) e após este estudo terminar.

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 qualquer identificação de indivíduos 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: Juliana de Miranda Vieira, médica angiologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Boulevard 28 de Setembro, Vila Isabel, sala 308, 3º andar, e-mail: jumvieira@hotmail.com, telefone: (21) 99972-2885 ou (21) 2868-8724 (setor de angiologia - secretaria).

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.

Devido ao momento de pandemia, é obrigatório o uso de máscara por todos os participantes e pesquisadores. Todos os aparelhos serão higienizados antes e após cada uso, seguindo todos os protocolos de segurança.

Solicitamos que em caso de sintomas e sinais de infecção no dia da consulta (febre, mal-estar, tosse, perda do paladar ou do olfato, dor torácica, cefaleia, diarreia, vômitos, falta de ar etc.) entre em contato com o serviço para remarcação da visita. Não compareça à consulta.

Devido a normas de segurança do laboratório, não é permitido trazer acompanhante.

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): _____

ANEXO – Parecer consubstanciado do CEP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Comparação das alterações microcirculatórias agudas e tardias dos membros inferiores de pacientes portadores de insuficiência venosa crônica tratados através da escleroterapia com espuma ecoguiada das veias safenas e de suas tributárias, associada ou não ao Daflon 1000®

Pesquisador: Juliana de Miranda Vieira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10523619.6.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.550.508

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:

Correção de pendências solicitadas pela Plataforma Brasil, pelo comitê de ética da UERJ. No dia 26/04/2019, o projeto foi submetido para avaliação do CEP, perfil coordenador HUPE/UERJ. Eu recebi o parecer (Número do Parecer: 3.288.432) do CEP do HUPE: Situação do Parecer: Aprovado. Necessita Apreciação da CONEP: Não Desta forma, entendi que o meu projeto estava aprovado na Plataforma

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

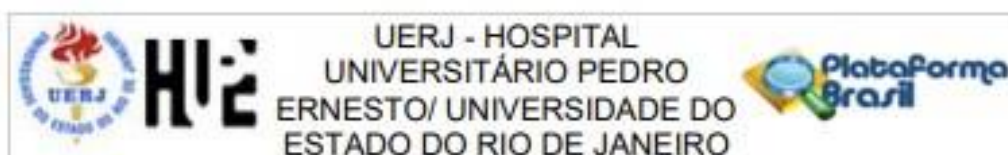
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 20.551-030

Telefone: (21)2888-8253

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



Continuação do Parecer: 3.550.508

Brasil.

Porém, por erro meu, durante o preenchimento dos na Plataforma Brasil, incluí a UERJ como instituição coparticipante. E o meu trabalho não é multicêntrico... A instituição proponente é o Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ. Desta forma, o meu projeto acabou indo para avaliação também no CEP da UERJ. E em junho, dia 27, recebi um email avisando que o mesmo não tinha sido aceito (apesar de eu já ter recebido o parecer do CEP do HUPE aprovado). Desta forma, o meu projeto não está mais aprovado na Plataforma Brasil. Foi solicitado pelo CEP da UERJ que eu refizesse o meu cronograma (até que fosse novamente aprovado por vocês - está atualizado), que explicasse qual era a minha relação com o HUPE (sou funcionária do HUPE, matrícula 36422-4), que eu trocasse uma palavra escrita de maneira incorreta (também fiz essa alteração). Além disso, retirei o CEP UERJ como centro instituição coparticipante. Mandeí email para o comitê de ética da UERJ e me orientaram a realizar esta emenda, a fim de que o projeto não fique como pendente. Assim, o relator terá embasamento para aprovar o projeto, o liberando da Plataforma Brasil.

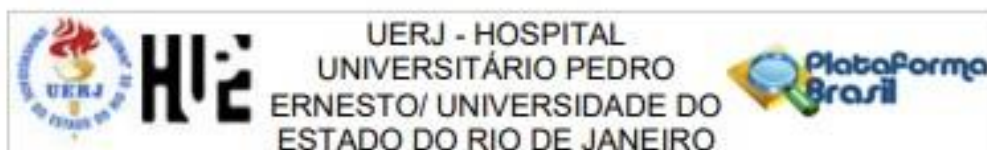
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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 luz da Resolução CNS nº486/2012, a Emenda pode ser enquadrada na categoria – APROVADO.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Tênis
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.561-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.550.508

Considerações Finais a critério do CEP:

Em consonância com a resolução CNS 466/12 e a Norma Operacional CNS 001/13, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_139013_9_E1.pdf	29/07/2019 19:40:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.pdf	09/02/2019 20:38:16	Juliana de Miranda Vieira	Aceito
Folha de Rosto	declaracaoju.pdf	07/02/2019 13:34:31	Juliana de Miranda Vieira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_pesquisadores.jpg	06/02/2019 23:08:16	Juliana de Miranda Vieira	Aceito
Outros	tabela_vcvs.pdf	06/02/2019 23:00:46	Juliana de Miranda Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcledaflon1501.pdf	03/02/2019 16:59:24	Juliana de Miranda Vieira	Aceito

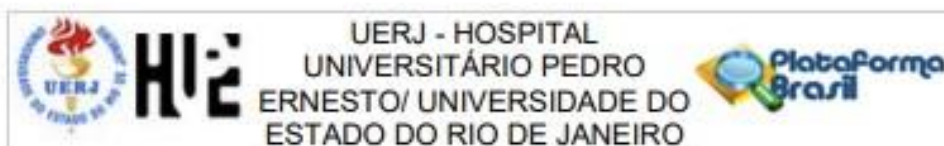
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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: 3.550.508

RIO DE JANEIRO, 03 de Setembro de 2019

Assinado por:
WILLE OIGMAN
 (Coordenador(a))

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Tênis
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2066-8253 **E-mail:** cep.hupa.interno@gmail.com

Página 01 de 04