



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

MATHEUS BERTANHA

Estudo clínico randomizado e duplo cego comparando dois métodos de escleroterapia para veias reticulares e telangiectasias em membros inferiores

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. MARCONE LIMA SOBREIRA

Botucatu – SP

2016

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu**

MATHEUS BERTANHA

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO CEGO
COMPARANDO DOIS MÉTODOS DE
ESCLEROTERAPIA PARA VEIAS RETICULARES E
TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES**

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Bases Gerais da
Cirurgia da Faculdade de Medicina
de Botucatu - UNESP para a
obtenção do título de Doutor.**

Orientador: Prof. Dr. MARCONE LIMA SOBREIRA

Botucatu – SP

2016

Tese de Doutorado

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bertanha, Matheus.

Estudo clínico randomizado e duplo cego comparando dois métodos de escleroterapia para veias reticulares e telangiectasias em membros inferiores / Matheus Bertanha.
- Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marccone Lima Sobreira
Capes: 40102041

1. Veias - Doenças. 2. Escleroterapia. 3. Veias varicosas. 4. Ensaios clínicos. 5. Varizes. 6. Glicose.

Palavras-chave: Escleroterapia; Solução de glicose; Solução esclerosante; Telangiectasias; Veias varicosas.

Considerações Iniciais

Os textos correspondentes à seguinte Tese de Doutorado foram elaborados de acordo com a recomendação da coordenação do Curso de Pós-graduação da UNESP, tendo como objetivo facilitar a publicação dos trabalhos.

A tese foi subdividida em quatro capítulos, todos redigidos no formato de artigos científicos. O primeiro capítulo, denominado **“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE TELANGIECTASIAS DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO - PG3T”** foi cadastrado no site de registro de estudos clínicos dos Estados Unidos da América controlado pelo Food and Drug Administration (EUA, FDA) sob o registro número NCT02657252, com intenção de ampliar a relevância e veracidade do estudo, sendo redigido em tempo verbal futuro; o segundo capítulo, denominado **“ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO DE TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES - PG3T”**, apresenta os resultados obtidos com a aplicação clínica do primeiro protocolo de pesquisa, sendo redigido em tempo verbal passado; o terceiro capítulo, denominado **“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO”** foi cadastrado no site de registro de estudos clínicos dos EUA controlado pelo FDA (Estados Unidos da América, Food and Drug Administration) sob o registro número NCT02054325,

com intenção de ampliar a relevância e veracidade do estudo, sendo redigido em tempo verbal futuro; o quarto capítulo, denominado **“ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES EM MEMBROS INFERIORES”**, apresenta os resultados obtidos com a aplicação clínica do segundo protocolo de pesquisa, sendo redigido em tempo verbal passado.

As duas medicações investigadas nos estudos (polidocanol e glicose) nas proporções polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% e glicose 75% pura (para todas as investigações) são amplamente utilizadas em técnicas variadas de escleroterapia para telangiectasias e veias reticulares na prática clínica, no Brasil. As medicações são registradas para uso nos EUA, pelo FDA.

Essa pesquisa foi cadastrada no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista – UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu com um único protocolo, sob o número 4127/2012, vide “Anexo 1”.

Conflitos de Interesse e Financiamentos

- Os autores declaram que não tem nenhum conflito de interesse com os temas abordados nessa tese
- A pesquisa recebeu financiamento integral da FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo) com número de protocolo 11034-0/2012, sendo possível a aquisição dos materiais e insumos necessários para esta pesquisa.

Lista de Figuras e Tabelas

**CAPÍTULO I – REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO
“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO
ESCLEROTERÁPICO DE TELANGIECTASIAS DOS MEMBROS
INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO - PG3T”**

Figura 1. Representação esquemática da área de tratamento nessa pesquisa.....	28
Figura 2. Formulário de avaliação para preenchimento pela paciente após o tratamento.....	30
Figura 3. Ficha de instruções para a paciente pós-tratamento de escleroterapia para telangiectasias.....	31
Tabela 1 – Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes no estudo.....	27

Capítulo II – ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO DE TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES - PG3T”

Figura 1. Fotos representativas da área de tratamento.....	49
Figura 2. Eventos adversos pesquisados nas consultas de retorno (D7 e D60).....	51
Figura 3. Fluxograma dos pacientes recrutados para o estudo.....	54
Tabela 1. Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes no estudo.....	47
Tabela 2. Características Clínicas e Demográficas / Grupo.....	55
Tabela 3. Medida de reprodutibilidade entre avaliadores.....	57
Tabela 4. Resultados dos desfechos de eficácia e segurança após 60 dias do tratamento.....	58
Tabela 5. Resultados do tratamento e acompanhamento das pacientes.....	59
Tabela 6. Características morfológicas específicas da área de tratamento.....	60

**CAPÍTULO III – REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO
“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO
ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES DOS MEMBROS
INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO”**

Figura 1. Representação esquemática da área de tratamento nessa pesquisa.....79

Figura 2. Formulário de avaliação para preenchimento pela paciente após o
tratamento.....82

Figura 3. Ficha de instruções para o paciente após tratamento.....83

Figura 4. Categorização por pontuação dos resultados obtidos após o tratamento das
veias reticulares por escleroterapia com os medicamentos do estudo (Score de
eficácia).....85

Figura 5. Categorização por pontuação dos resultados obtidos após o tratamento das
veias reticulares por escleroterapia com os medicamentos do estudo como objetivos
secundários “manchas de hiperpigmentação” (Score de segurança).....86

Tabela 1. Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes do estudo.....78

CAPÍTULO IV – ARTIGO ORIGINAL “ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES EM MEMBROS INFERIORES”

Figura 1. Exemplo de veias reticulares.....102

Figura 2. Exemplo de paciente que recebeu o tratamento escleroterápico em veia reticular na lateral da perna e coxa esquerda.....103

Figura 3. Eventos adversos pesquisados nas consultas de retorno (D7 e D60).....104

Figura 4. Fluxograma dos pacientes recrutados para o estudo.....108

Figura 5. Exemplo de paciente submetida a tratamento das veias reticulares durante este estudo.....112

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão.....100

Tabela 2. Características Demográficas e Clínicas / Grupo.....109

Tabela 3. Medida de reprodutibilidade entre avaliadores.....110

Tabela 4. Resultados dos desfechos de eficácia e segurança (manchas de hiperpigmentação).....111

Tabela 5. Resultados do tratamento e acompanhamento das pacientes.....114

Lista de Abreviaturas e Siglas

- **CEAP:** Classificação da doença venosa crônica baseada na Clínica, Etiologia, Anatomia e Fisiopatologia criada em 1994 no *American Venous Forum* e atualizada em 2004;
- **CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa;
- **cm:** centímetros;
- **d:** dias (em Tabelas);
- **D0:** pré-tratamento;
- **D7:** sétimo dia após o tratamento;
- **D60:** sexagésimo dia após o tratamento;
- **DMT2:** diabetes mellitus tipo 2;
- **EP:** Embolia Pulmonar;
- **FDA:** *Food and Drug Administration* - órgão governamental dos Estados Unidos da América responsável pelo controle dos alimentos (tanto humano como animal), suplementos alimentares, medicamentos (humano e animal), cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano;
- **G:** gauge
- **HAS:** Hipertensão Arterial Sistêmica;
- **hiperpig.:** hiperpigmentação (em Tabelas);
- **IMC:** índice de massa corporal;
- **m:** metros;
- **MID:** membro inferior direito;
- **MIE:** membro inferior esquerdo;
- **mL:** mililitros;

- **mm:** milímetros;
- **no:** número
- **STS:** Sulfato tetradecil de sódio
- **T:** tempo;
- **TCLE:** Termo de consentimento livre e esclarecido;
- **TVP:** trombose venosa profunda;

Lista de Símbolos

- #: classificação de Fitzpatrick para coloração da pele (em Tabelas);
- %: percentual;
- *: houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes (em Tabelas);
- <: menor;
- >: maior;
- †: não houve aderência à normalidade - Teste não paramétrico de Mann-Whitney (em Tabelas);
- ‡: teste de associação de Goodman para populações multinominais (em Tabelas);

Dedicatória

Dedico esse trabalho às pessoas mais importantes da minha vida:

A minha esposa e companheira em todos os momentos, Ana Paula, que sempre me apoiou e se dedicou para que juntos alcançássemos aos nossos objetivos;

Ao meu filho Pedro que, mesmo ainda pequeno, é o responsável por minha persistência em tentar tornar-me um ser humano melhor;

A minha mãe Maria Alzira e ao meu pai Orlando (“in memoriam”) que, mesmo frente às dificuldades, fizeram com que eu me tornasse a pessoa que sou;

Ao meu Orientador Marcone, que tem feito tudo o que está ao seu alcance para me ajudar a prosseguir em meus ideais;

A todos os meus amigos, familiares, colegas de trabalho e aos pacientes.

Obrigado a todos!

Matheus Bertanha

Agradecimentos

Agradeço

A Deus por me incluir como ferramenta para seus propósitos;

A minha esposa Ana Paula Habermann Bertanha pelo amor, carinho e dedicação a mim e a nossa família. Por tudo aquilo que compartilhamos em nossa vida. Especialmente por ser firme em suas decisões e sábia em seus conselhos. Sem sua garra e apoio nada disso seria possível;

Ao meu filho Pedro Habermann Bertanha, porque sua presença entre nós me faz mais forte e me impulsiona no caminho certo, para que um dia possa se orgulhar de mim como me orgulho do meu pai;

Aos meus pais, Orlando Bertanha (“in memoriam”) e Maria Alzira Kempe Bertanha, que me ensinaram o caminho da retidão moral, do compromisso com o próximo, da humildade e a quem deverei a honra da vida para sempre;

A minha irmã, Marieli Bertanhade Gaspari e seu esposo Everton de Gaspari, pelo grande apoio, companheirismo e amizade que sempre tiveram a nossa família;

Ao Professor Dr. Marcone Lima Sobreira, meu orientador e amigo, que fez todos os esforços possíveis para que eu conseguisse chegar a esse momento. Pelo grande exemplo de garra profissional e de postura muito coerente e humanista que diariamente inspira minha carreira.

A Professora Dr.a Elenice Deffune, que, sempre esteve ao meu lado na carreira como docente. Sua sabedoria sempre será, para mim, inspiração em busca dos segredos e mistérios da natureza humana.

A Professora Patrícia Pintor Reis, que permitiu meu ingresso no curso de doutoramento e me apoiou quando quis fazer as mudanças necessárias para que tudo pudesse dar certo.

Ao Professor Dr. Carlos Roberto Padovani pela inestimável ajuda com os processos de análises estatísticas desse trabalho, amizade e presteza.

Ao amigo Professor Andrei Moroz que sempre tem me apoiado a prosseguir na carreira docente.

A todos os professores da pós-graduação pelos conhecimentos transmitidos;

Aos docentes da Disciplina de Cirurgia Vascular da FMB UNESP Professor Dr. Hamilton Almeida Rollo - Chefe da Disciplina; Professor Dr. Winston Bonetti Yoshida – Chefe do Serviço; Professora Dr.a Regina Moura – Chefe do setor de Hemodinâmica e ao meu orientador Dr. Marcone Lima Sobreira pelo apoio e pelo voto de confiança.

Aos colegas médicos da Disciplina de Cirurgia Vascular Dr. Rodrigo Gibin Jaldin; Rafael Elias Farres Pimenta; Jamil Victor de Oliveira Mariúba; Paula Angelelli Bueno de Camargo, que além de amigos, não mediram esforços para que eu tivesse o tempo necessário para essa conquista;

Aos residentes da Disciplina de Cirurgia Vascular R5 - Flavio Honório Ruzafa Junior e Marília Leite de Araújo; R4 - Natalia Fugiwara Muchiutti, Túlio Fabiano de Oliveira Leite e Karina Marcellino Baldon; R3 - Vanessa Assis dos Santos, Carolina Gonçalves de Freitas e Mariana Thais Silva Secondo, pelo apoio, respeito, tolerância e amizade durante esses anos.

As Técnicas em Enfermagem do Laboratório Vascular Teresinha de Fátima Barros e Paula Maria da Silva Monteiro Pereira por toda dedicação, amizade e respeito, além do atendimento digno para às pacientes participantes da pesquisa, sendo possível dessa forma concluir este trabalho.

Aos funcionários secretários do Laboratório Vascular Lucas Corneta Rosa, Cristiane Nibi da Costa, Rosani Pinto de Oliveira e Rosângela de Jesus Covas pela amizade e enorme presteza em ajudar nas fases mais difíceis dessa pesquisa, recrutando e recebendo as pacientes.

A funcionária secretária do Setor de Radiodiagnóstico Valéria Maria Ricarelli Oliveira pela amizade, presteza, apoio moral e palavra de incentivo que sempre me fez manter o caminho correto no tratamento ao paciente e também a garra nos meus propósitos de pesquisa.

A chefe administrativa do setor de Radiodiagnóstico Sibele Aparecida Della Coletta pela ajuda e incentivo com a pesquisa.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia Douglas de Jesus J. Pinto, Marinede R. Jorge, Simone Barroso C. Camargo e Henrique Pedro de C. Moraes pelo apoio e tempo gastos em ajudar a desenvolver esta tese.

As alunas de iniciação científica Giovana Piteri Alcantara e Dênia Reis de Paula pela colaboração na elaboração dos trabalhos.

Ao desenhista Marcos Eduardo Barreiros Aloise por colaborar com os desenhos apresentados nessa tese

A todas as pacientes que participaram dessa pesquisa, por cederem parte de seu tempo e confiarem sua saúde para o avanço da ciência.

A todos os amigos e familiares que sempre estiveram ao meu lado, tornando mais fácil os momentos mais difíceis.

A FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo por financiar integralmente esta pesquisa e contribuir com o avanço da ciência brasileira.

Muito obrigado a todos vocês!

Matheus Bertanha.

Sumário

CAPÍTULO I – REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO “POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE TELANGIECTASIAS DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO - PG3T”	19
Resumo	20
Abstract	21
Introdução	22
Hipótese	24
Métodos	24
Discussão	35
Referências	37
CAPÍTULO II – ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO DE TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES - PG3T”	40
Resumo	41
Abstract	42
Introdução	43
Objetivos	45
Casuística e Métodos	45
Resultados	53
Discussão	60
Conclusão	62
Referências	64

CAPÍTULO III – REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO”	68
Resumo	70
Abstract	71
Introdução	72
Hipótese	74
Métodos	74
Discussão	88
Referências	90
CAPÍTULO IV – ARTIGO ORIGINAL “ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES EM MEMBROS INFERIORES”	93
Resumo	94
Abstract	95
Introdução	96
Objetivos	98
Casuística e Métodos	98
Resultados	107
Discussão	115
Conclusão	118
Referências	120
ANEXOS	124

CAPÍTULO I - REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO

POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE TELANGIECTASIAS DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO - PG3T

Polidocanol versus glucose for sclerotherapy treatment of telangectasis of the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial - PG3T.

Matheus Bertanha*

Doutorando e Professor Assistente do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Regina Moura

Professora Assistente Doutora da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Hamilton de Almeida Rollo

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Winston Bonetti Yoshida

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Marcone Lima Sobreira

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

* Endereço

Matheus Bertanha

Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista

Campus de Botucatu- CEP 18618-970 - Botucatu- São Paulo- Brasil

TEL: 55-14-38801444; Fax: 55-14-38157428

Email: matheusbertanha@fmb.unesp.br

**POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO
ESCLEROTERÁPICO DE TELANGIECTASIAS DOS MEMBROS
INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO - PG3T**

RESUMO

Contexto: As telangiectasias são definidas como sendo pequenas vênulas anormalmente dilatadas, localizadas na porção intradérmica da pele, apresentando coloração avermelhadas ou azuladas, cujo diâmetro não excede 1mm, sendo classificada pelo *American Venous Forum* como doença venosa leve CEAP C1. O tratamento convencional consiste de escleroterapia química, considerada uma técnica pouco invasiva e com rápida recuperação clínica. Uma vasta gama de agentes esclerosantes pode ser utilizada com essa finalidade. **Casuística e Métodos:** Este projeto pretende incluir 96 pacientes, submetê-las a um tratamento triplo-cego após o processo de randomização. Os critérios de inclusão são mulheres entre 18 e 65 anos, com telangiectasias na região lateral da coxa. Serão excluídos pacientes do sexo masculino, pacientes do sexo feminino com doença venosa crônica CEAP 2 a 6, com alergias, gravidez, amamentação, com quaisquer problemas dermatológicos e pacientes com qualquer doença clínica descompensada. Todas as pacientes incluídas serão submetidas ao mapeamento venoso ultrassonográfico para descartar doença venosa não visível clinicamente, insuficiência do sistema venoso profundo e insuficiência de croça da veia safena magna. Um grupo será tratado com glicose 75% e o outro receberá polidocanol 0,2% diluído em glicose 70%. Apenas uma sessão de tratamento será realizada por paciente, em um único membro. O volume de esclerosante não excederá 5ml e a área de tratamento será limitada a uma região de 150cm² na lateral da coxa. O seguimento clínico será: uma visita inicial, onde será realizado o relatório clínico, registro fotográfico e tratamento com escleroterapia (D0) e retornos após 7 e 60 dias (D7 e D60, respectivamente), sempre com documentação clínica e fotográfica. **Resultados:** Este artigo apresenta todos os protocolos e definições a serem adotadas neste estudo. **Discussão:** O projeto destina-se a avaliar os desfechos de eficácia e segurança do tratamento escleroterápico para eliminar as telangiectasias da área pré-determinada com a finalidade de estabelecer parâmetros de eficácia e segurança para os tratamentos apresentados. **Conclusão:** Este protocolo de pesquisa clínica vai proporcionar um estudo embasado para determinar a eficácia e segurança do tratamento escleroterápico com os medicamentos apresentados.

ClinicalTrials.gov Identificador: NCT02657252 (PG3T)

Palavras-chave: Solução de glicose, Hipertônica, Solução esclerosante, Escleroterapia, Telangiectasias, Veias varicosas, Veias.

POLIDOCANOL VERSUS GLUCOSE FOR SCLEROTHERAPY TREATMENT OF TELANGIECTASIS OF THE LOWER LIMBS: STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL - PG3T

ABSTRACT

Background: Telangiectasias are defined as small venules abnormally dilated, located in the intradermal portion of the skin, with reddish or bluish hue, whose diameter does not exceed 1 mm and is classified by the *American Venous Forum* as mild venous disease CEAP C1. The conventional chemical treatment is sclerotherapy, which is considered a minimally invasive technique and rapid clinical recovery. A variety of sclerosing agents can be used for this purpose. **Methods:** This project aims to include 96 patients that will be submitted to a triple-blind treatment after the randomization process. Inclusion criteria are women between 18 and 65 years, with telangiectasias on the lateral thigh. It will be excluded male patients, female patients with chronic venous disease CEAP 2-6, previous history of allergy, pregnancy, breastfeeding, skin problems and patients with clinical problems. All included patients will be submitted to venous ultrasound mapping to rule out non detected clinical venous disease due to deep or superficial venous insufficiency. One group receives 75% glucose and the other receives polidocanol diluted in 0.2% glucose 70%. Only one session per patient will be performed in sole limb. The volume of sclerosing agent will not exceed 5 ml. Clinical follow-up will be: an initial visit, which will be held the clinical report, photographic record and treatment with sclerotherapy (D0) and returns after 7 and 60 days (D7 and D60 respectively), always with clinical and photographic documentation. **Results:** This paper presents all protocols and definitions to be adopted in this study. **Discussion:** The design is intended to evaluate the efficacy and safety outcomes sclerotherapeutic treatment for telangiectasis in predetermined area, to establish efficacy and safety parameters for this technique treatment. **Conclusion:** This clinical study protocol will provide a grounded study to determine the efficacy and safety of treatment with sclerotherapeutic shown drugs.

Trial registration ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02657252 (PG3T)

Keywords: Glucose solution, Hypertonic, Sclerosing solutions, Sclerotherapy, Telangiectasis, Varicose veins, Veins

INTRODUÇÃO

As telangiectasias são definidas como sendo vênulas (ou capilares) anormalmente dilatadas, localizadas na porção intradérmica da pele, apresentando coloração avermelhadas ou azuladas, cujo diâmetro não excede 1mm [1]. Normalmente não provoca sintomas clínicos, sendo caracterizada por queixa predominantemente estética, mas alguns pacientes relatam alguma dor no local, prurido, câimbras ou sensação de peso [1]. Foi classificada pelo *American Venous Forum* como doença venosa leve CEAP C1 (classificação clínica, etiológica, anatômica e fisiopatológica - CEAP), juntamente com as veias reticulares, onde não se observam veias varicosas [2,3].

O tratamento das telangiectasias é apoiado por alguns pesquisadores como fator de melhora clínica e estética para os pacientes [1,4,5]. As técnicas que têm sido mais empregadas são as que promovem a esclerose das veias alvo, empregando agentes químicos esclerosantes intravenosos ou laser transdérmico [6]. O uso do laser promove a eliminação das telangiectasias através da fototermólise transdérmica seletiva, aquecendo o vaso e obliterando-o por estímulo de um comprimento de luz específico [6] e a escleroterapia química pode utilizar uma gama de agentes químicos que promovem basicamente irritação, desidratação e destruição das células endoteliais da veia, resultando em sua eliminação [7]. Entretanto não há comprovação superioridade de eficácia quando se comparam as técnicas químicas com a terapia a laser [8]. A escleroterapia química acaba sendo o método mais empregado, devido a simplicidade técnica, rápido retorno as atividades cotidianas e baixo custo. Normalmente, ela é bem tolerada pelos pacientes por ser pouco dolorosa, não requerendo anestesia, sendo o desconforto mais relacionado à punção da agulha e à infusão do medicamento [7,9]. Todos os agentes esclerosantes disponíveis no mercado vêm sendo relatados como eficazes no tratamento da doença

venosa estética, cuja opção de medicamento, muitas vezes, é pautada apenas pela preferência e experiência do médico assistente.

A glicose hipertônica 75% é um potente agente esclerosante hiperosmolar, que promove a desidratação e destruição das células endoteliais e obliteração da luz do vaso tratado. O polidocanol é um detergente que atua destruindo os lipídeos da parede da veia e o “cimento” intercelular, o que causa a maceração endotelial e oblitera o vaso.

Alguns artigos científicos destacam que o poder esclerosante do polidocanol e o tetradecil sulfato de sódio (sodium tetradecyl sulfate – STS) seriam superiores aos agentes hiperosmolares [10-12], entretanto, por serem mais fluidos, poderiam fluir para vasos indesejados. Os que se opõem ao uso do polidocanol advertem para efeitos adversos como necrose tecidual, reações alérgicas, anafilaxia, maior risco de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), escotomas e embolização gasosa (quando usados em forma de espuma). Essas ocorrências são raras e frequentemente relacionadas com dosagens mal calculadas [14,15]. Alguns eventos adversos menores são apresentados como mais frequentemente associados ao uso do polidocanol, como manchas de hiperpigmentação, e eventos adversos sistêmicos leves, como tosse, escotomas breves, lipotimia leve [16]. Por outro lado, outros autores acreditam que o volume e o tempo de infusão da medicação poderiam justificar melhores resultados [17].

Uma apresentação comercial do polidocanol a 0,2% diluído em glicose a 70% vem sendo empregada com sucesso e segurança de modo não comprovado cientificamente no Brasil. Em um estudo piloto dessa instituição, observou-se uma tendência de melhores resultados com o emprego dessa solução, justificando o que se pretende testar neste estudo, comparar o polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% com a Glicose 75% pura para o tratamento das telangiectasias de membros inferiores.

HIPÓTESE

A hipótese a ser testada será a de que o polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% poderia ser superior à glicose 75% pura em eliminar telangiectasias nos membros inferiores - eficácia. Além disso, será investigado se existe diferença em termos de segurança para os tratamentos (efeitos adversos maiores e menores).

MÉTODOS

Desenho do estudo

Este será um estudo de centro único, prospectivo, randomizado e triplo-cego para comparar a eficácia em promover o desaparecimento de telangiectasias em um membro inferior tratado comparando o resultado fotográfico pré-tratamento e pós-tratamento após 60 dias. Serão empregados e comparados dois agentes esclerosantes de uso comum (polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% contra glicose 75% pura). Será também averiguada a segurança dos medicamentos, onde serão avaliados eventuais efeitos adversos maiores (TVP, necroses de pele, entre outros) e menores (manchas de hiperpigmentação, manchas de despigmentação, pequenas úlceras, edema no local de aplicação, entre outros). O tamanho da amostra foi estatisticamente estimado em 96 membros tratados (ver "Análises estatísticas").

Seleção, inclusão e randomização

A amostra será de conveniência, partindo-se de uma lista aleatória e temporal de pacientes que desejam e aguardam em nossa instituição o tratamento com escleroterapia estética em membros inferiores com doença venosa leve – CEAP C1. As pacientes serão convidadas a participar do estudo mediante contato telefônico, seguindo a ordem de conveniência estabelecida por consulta à lista de espera do banco de dados eletrônico de nossa instituição. Estas serão, então, convidadas a comparecer a uma consulta

ambulatorial agendada para avaliação clínica e esclarecimentos sobre as metodologias do trabalho. Nessa avaliação de triagem, as pacientes que apresentarem telangiectasias na face lateral da coxa, serão, então, convidadas a participar do estudo.

Todas as pacientes serão amplamente informadas dos riscos e benefícios do estudo e deverão assinar um termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CEP) (ver “Ética”). A inclusão será feita de forma aleatória e randomizada, utilizando uma planilha que será gerada eletronicamente pelo programa de computador *Stat Trek* (<http://stattrek.com/Tables/Random.aspx>) de acesso livre baseado na *web*. Serão estabelecidos dois grupos de pacientes, um receberá o tratamento com polidocanol 0,2% diluído em 70% de glicose e o outro que receberá o tratamento com glicose 75% pura. Uma enfermeira treinada irá armazenar todos os dados durante toda a duração do estudo e preparará as soluções que serão usadas nos tratamentos. A solução será preparada em uma sala de medicamentos (diferente da sala de tratamento), sendo que o medicamento (5ml) será aspirado da ampola para uma seringa estéril identificada apenas com o número do protocolo da paciente, poucos minutos antes do uso, de forma que o médico que irá executar o procedimento não tenha contato com essa fase da pesquisa. Vale ressaltar que as duas medicações são incolores e inodoras, com viscosidade parecida, o que promoverá um cegamento eficiente.

Ética

Este estudo será realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, ISO14155 e diretrizes para Boas Práticas Clínicas. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista, Estado de São Paulo, Brasil, aprovou este estudo, que foi registrado sob o número de protocolo CEP 4127-2012. A assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será obtida de todas as participantes do estudo antes da inclusão. Os indivíduos poderão sair

deste estudo a qualquer momento sem qualquer constrangimento, sempre que for de sua livre escolha.

O ClinicalTrials.gov identificador para esse estudo é NCT02657252, obtido em 12 de janeiro de 2016 (apelidado de PG3T).

Medidas pré-tratamento

As pacientes serão incluídas se apresentarem telangiectasias não relacionadas a varizes na face lateral da coxa de um dos membros inferiores. O mapeamento venoso ultrassonográfico será realizado antes do tratamento para confirmação do diagnóstico clínico. Os dados clínicos, como as comorbidades, características demográficas e outras informações relevantes, serão compiladas em formulários específicos para análise posterior. Todas as pacientes que não contemplarem os critérios de inclusão durante a avaliação de triagem serão encaminhadas para os ambulatórios de rotina.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão estão representados na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes do estudo

Critérios de Inclusão:	Critérios de Exclusão:
✓ Mulheres	✓ Homens
✓ Classificação da doença venosa CEAP C1(doença venosa leve)	✓ Classificação da doença venosa CEAP C2 - 6
✓ Presença de telangiectasias na face lateral da coxa	✓ Restrição de mobilidade
✓ Idade mínima de 18 anos	✓ Histórico de Doença Arterial Periférica
✓ Idade máxima de 65 anos	✓ Dermatite no local de tratamento
✓ Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	✓ Não concordar com os termos da pesquisa
Disponibilidade para comparecer nas consultas médicas	✓ Ter alergia a polidocanol ou glicose
✓ Concordar em não engravidar durante o estudo.	✓ Histórico de Diabetes Mellitus ou Hipertensão Arterial Sistêmica descompensados
	✓ Gravidez
	✓ Uso de medicamentos anticoagulantes
	✓ Insuficiência Cardíaca ou Respiratória
	✓ Hipotireoidismo ou hipertireoidismo descontrolados
	✓ Hipertensão pulmonar
	✓ TVP prévia, histórico familiar de TVP, trombofilias ou estados de hipercoagulabilidade
	✓ Asma ou enxaqueca

Área de tratamento

A área de tratamento foi definida como sendo a lateral da coxa de um dos membros inferiores (limitado a um membro por paciente, independente do lado) sendo a área alvo um retângulo de 15 cm de comprimento e 10 cm de largura, o que perfaz uma área de tratamento de 150 cm². Para uma melhor reprodutibilidade dos resultados, foi confeccionado um molde de pano com fixação por velcro® que deverá ser posicionado

na linha articular do joelho. Desta forma, a área retangular aberta estará posicionada 5cm acima da linha articular do joelho e o vértice inferior e anterior do retângulo seria posicionado na lateral da patela (Figura 1). Para facilitar as análises fotográficas, uma régua plástica será afixada nas bordas do molde. Depois de realizada a fotografia da área alvo, alguns pequenos pontos de caneta permanente serão feitos para delimitar a área alvo e o molde de pano será retirado para que se possa fazer o tratamento com mais facilidade. As telangiectasias que cruzarem as bordas do molde também serão tratadas integralmente, de forma que pequenas variações na posição do molde não causem dificuldades para a análise dos resultados.

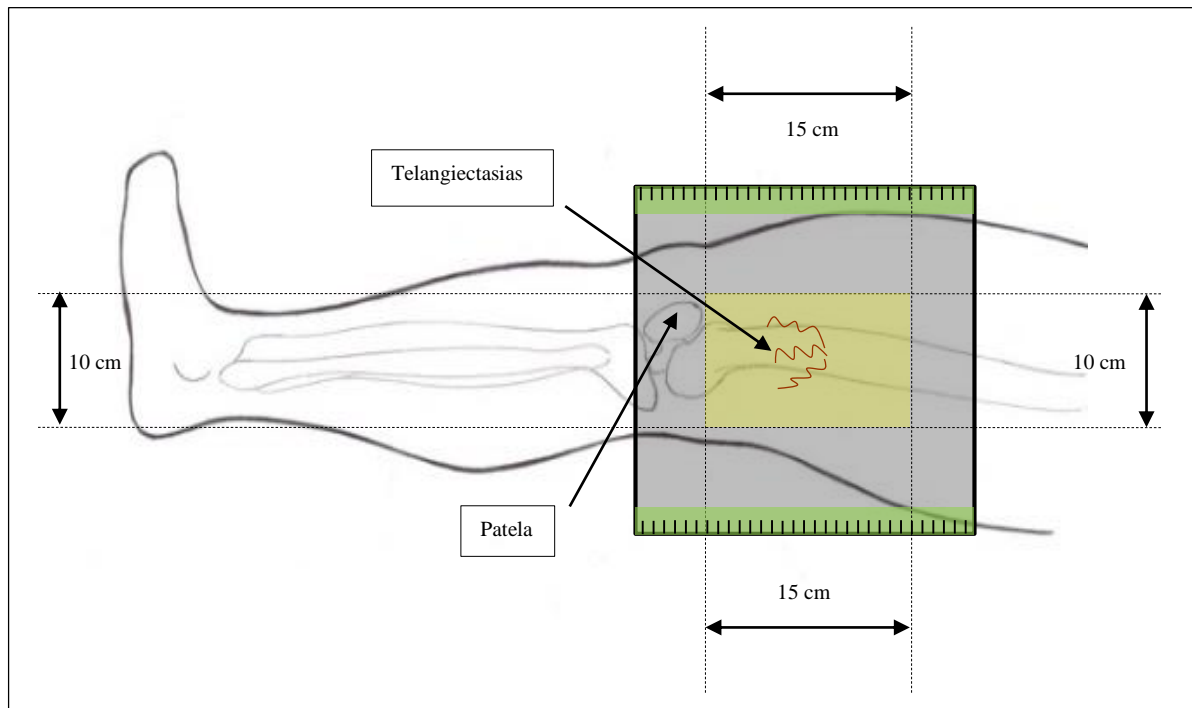


Figura 1. Representação esquemática da área de tratamento nessa pesquisa.

Registro fotográfico

Serão feitas fotografias das pacientes para registrar os três momentos da pesquisa, sendo uma pré-tratamento (D0), outra 7 dias após o tratamento (D7) e tardiamente uma fotografia 60 dias após o tratamento (D60). Uma câmera de alta definição será utilizada para realizar todas as fotografias (D7000 Nikon Lens™: AF-S Nikkor 18-105 mm™ 1:

3.5-5.6G). Para evitar um possível viés, as comparações serão realizadas sempre no mesmo paciente através de análise fotográfica antes e depois, para se estabelecer desaparecimento das telangiectasias da área tratada (vide “Desfechos”) e ocorrência de manchas de hiperpigmentação. As fotografias serão feitas sempre na mesma posição, com as pacientes deitadas em decúbito dorsal em uma maca, com o molde fotográfico de pano colocado (vide “área de tratamento”), com a área alvo voltada para a câmera a uma distância aproximada de 60cm em relação ao paciente. O ambiente será controlado para manter iluminação ideal. As fotografias serão armazenadas em arquivos para análise posterior utilizando-se o software ImageJ™ de acesso livre na *web*. Cada fotografia será identificada apenas com os números de protocolo de cada paciente e o tempo em que foi tirada (D0 – pré-tratamento; D7 – 7 dias após o tratamento; e D60 – 60 dias após o tratamento. O Software ImageJ™ será utilizado para fazer as medidas de comprimento das telangiectasias tratadas, das telangiectasias residuais e das manchas de hiperpigmentação. Os resultados obtidos em pixels serão transformados por regra matemática simples de três através da conversão na régua do molde fotográfico. Dessa forma, vamos obter medidas objetivas do desaparecimento das telangiectasias e de eventuais manchas de hiperpigmentação.

Tratamento (D0)

Após o registro fotográfico da primeira consulta (D0), todas as pacientes serão tratadas de forma semelhante, objetivando-se eliminar todas as telangiectasias da área alvo. Todos os procedimentos serão realizados pelo mesmo médico. A técnica de aplicação será convencional, consistindo de cuidadosa punção direta das telangiectasias para evitar infiltração do tecido subcutâneo. O procedimento será realizado até tornar as telangiectasias indetectáveis. O volume máximo permitido por punção não será superior a 0,3 mL. Uma seringa plástica com rosca de 3 ml será utilizada para veicular o

medicamento (BD®) e a agulha será de $13 \times 0,4\text{mm}$ (Terumo® - ou 27 G $\frac{1}{2}$ polegadas). As punções serão ocluídas com uma bolinha de algodão e um pedaço quadrado de fita cirúrgica microporosa.

Todos as ocorrências durante o tratamento serão registradas durante esta visita, incluindo o volume de medicamento utilizado o desaparecimento das telangiectasias, possíveis reações alérgicas entre outros. Logo após o tratamento, a paciente será convidada a responder um questionário de com perguntas relativas ao desconforto ou a dor desencadeada pelo tratamento (Figura 2).

NÚMERO DO PROTOCOLO _____


QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO (D0)

1) Qual o grau de desconforto que a veia reticular que está em sua perna causa em sua vida, como por exemplo, para vestir certas roupas (shorts ou bermudas)?

() 0 = Nenhum
 () 1 = Muito pequeno
 () 2 = Pequeno
 () 3 = Moderado
 () 4 = Grande
 () 5 = Muito grande.

2) Classifique a dor que você teve durante o tratamento, sendo 0 ausência de dor e 10 a pior dor que você já sentiu na vida:

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10



3) Comparativamente com tratamentos similares que você já tenha feito, o procedimento que você acabou de fazer, em relação a dor, causou:

() menos dor () dor igual () mais dor () nunca fiz esse tipo de tratamento antes

4) Em sua opinião, o que causou mais dor durante o tratamento:

() Agulha () Líquido () pelos dois, agulha e líquido () não sei explicar

Por favor, **NÃO SE IDENTIFIQUE**, nós vamos usar apenas o número de protocolo.
 Isto é muito importante para essa pesquisa. Obrigado.

Figura 2. Formulário de avaliação para preenchimento pela paciente, após o tratamento.

As pacientes vão receber instruções verbais e escritas sobre como proceder em relação aos cuidados após o tratamento (Figura 3). Todas as pacientes receberão um tubo de creme contendo heparina sódica a 0,5% para tratar os hematomas, equimoses ou eventuais flebites decorrentes do tratamento. A medicação deverá ser aplicada em uso tópico duas vezes por dia, durante duas semanas.

Para: _____ Data : _____

INSTRUÇÕES PARA A PACIENTE

1) Se ocorrer edemas (se o pé ou a perna edemaciarem-se), faça um repouso leve com as pernas elevadas com dois travesseiros. Repita o repouso a cada período do dia por uma hora. Se o edema piorar ou não melhorar em três dias, contate a equipe do estudo para uma melhor avaliação e tratamento.

2) Alguns hematomas ou equimoses poderão aparecer na área do tratamento e isso deve ser considerado normal. Faça uso do creme pós-escleroterapia que foi fornecido pela equipe do estudo 2x/dia com massagens leves sobre os hematomas (creme de heparina sódica 0,5%). A maior parte das marcas devem desaparecer em 2 ou 3 semanas. Se você apresentar qualquer sinal diferente ou tiver dúvidas, contate a equipe do estudo para melhores esclarecimentos e tratamento.

3) Se você apresentar edema em todo o membro, vermelhidão, calor local, febre ou ardência no local de tratamento, contate a equipe do estudo para receber o tratamento adequado.

4) Evite expor a área tratada ao sol durante o primeiro mês após o tratamento. Se isso não for possível, use protetor solar com fator de proteção igual ou superior a 30 antes da exposição para evitar manchas definitivas.

5) Você pode entrar em contato com a equipe do estudo a qualquer momento para tirar dúvidas ou se apresentar qualquer sintoma, através do telefone (14) 3811-6305.

Serviço de Cirurgia Vascular.
Departamento de Cirurgia e Ortopedia, UNESP.
Médico Responsável Prof. Matheus Bertanha.
CRM: 113.496 – Cirurgião Vascular.

Figura 3 – Ficha de instruções para a paciente pós-tratamento de escleroterapia para telangiectasias.

Pós-tratamento (D7)

Aproximadamente no sétimo dia, contando com a disponibilidade de comparecimento da paciente, uma nova avaliação clínica será realizada (7 dias com tolerância de ± 4 dias, após a sessão de tratamento; D7). Nessa visita, os resultados iniciais do tratamento serão avaliados, com foco principal em eventos adversos menores, como alergias leves, edemas localizados, tosse, lipotimias, escotomas breves, hematomas e flebites e eventos adversos maiores, como síncope, TVP, alergias graves ou outros agravos maiores a saúde. Se identificados, estes eventos adversos serão registrados em uma ficha específica para esta consulta. Flebites precoces dos vasos tratados podem ocorrer com certa frequência, e se ocorrerem serão drenadas através de punções com agulha fina (calibre 13 \times 4,5 BD®) e extraído o trombo com uma compressão suave. Ainda nesta consulta, o registro fotográfico será realizado com os mesmos padrões descritos previamente e a imagem será armazenada para análise futura.

Pós-tratamento (D60)

Depois de 60 dias do tratamento, com tolerância de ± 15 dias, a última avaliação clínica será realizada. Nesta visita pretende-se solucionar as questões relativas à eficácia e segurança do tratamento, sendo que um novo registro fotográfico será realizado nas mesmas condições previamente descritas. Além disso, eventuais eventos adversos tardios serão registrados (tais como alergias, edema, queixas respiratórias, síncope, escotomas, suspeitas de TVP, flebites e ulcerações). Em caso de flebite tardia, o tratamento será o mesmo que foi descrito para “D7”.

Desfechos

Desfecho de eficácia

O objetivo primário (eficácia) irá basear-se na capacidade de cada tratamento em promover o desaparecimento das telangiectasias tratadas, após 60 dias. A análise será

feita comparando os comprimentos iniciais das telangiectasias pré-tratamento (D0) e das telangiectasias residuais após 60 dias do tratamento (D60), sempre limitando a comparação ao mesmo paciente e a mesma área de tratamento previamente descrita. A ferramenta de medida linear do software ImageJ™ fará a medida dos comprimentos em pixels e a transformação por regra de três, através da régua de escala, tornará o resultado equiparável para comparação numérica em centímetros. Cada caso será analisado por dois avaliadores externos (dois cirurgiões vasculares com experiência no assunto), sem ter conhecimento dos tratamentos realizados, o que tornará o estudo triplo cego. De acordo com a imagem, os avaliadores vão produzir valores absolutos que serão comparados estatisticamente.

Para possíveis resultados conflitantes, onde valores muito divergentes forem apresentados (diferença superior a 10%), uma reunião entre os avaliadores será realizada e um consenso será estabelecido (ainda de maneira cega em relação aos tratamentos do estudo). Finalmente, para fins estatísticos, utilizar-se-á a média dos resultados obtidos pelos dois examinadores para todos os casos.

Desfecho de segurança

As manchas de hiperpigmentação são eventos relativamente esperados para esse tipo de tratamento e serão avaliadas através de medida objetiva da mesma maneira que foi descrito previamente na seção “Desfecho de eficácia”. Ainda como objetivo primário – segurança, as manchas de hiperpigmentação serão medidas objetivamente com o software ImageJ™, e a comparação será realizada com a medida de comprimento inicial das telangiectasias pré-tratamento. Os mesmos avaliadores procederão estas análises, da mesma maneira já descrita anteriormente.

Desfechos secundários

Serão analisados, nos desfechos secundários, todas as situações que possam estar indiretamente envolvidas com os resultados em termos de eficácia e segurança, tais como volume de medicamento aplicado, número de punções, cor da pele e dor relativa ao tratamento, entre outros. Outros eventos adversos como alergias leves, edemas localizados ou difusos, tosse, lipotimias leves, hematomas e flebites, além de eventos adversos maiores, como síncope, TVP, alergias graves ou outros agravos maiores a saúde também serão avaliados como desfechos secundários.

Análises estatísticas

Com base em $\alpha = 0,05$ e assumindo que um desvio padrão na pontuação do objetivo primário seja de 1.5, a inclusão de 48 participantes em cada braço, nós teremos um poder $>80\%$ para detectar uma diferença mínima em dezenas de 0,9, totalizando uma amostra de 96 membros inferiores tratados. Vale lembrar que apenas um membro inferior será incluído por paciente e as análises serão realizadas comparando resultados obtidos por paciente. Presume-se, para este estudo, que ocorra uma perda natural dos participantes não superior a 20% durante o estudo. Para tentar reduzir a probabilidade de falha do estudo em decorrência de perdas e exclusões no seguimento das pacientes, pretende-se selecionar pelo menos 115 pacientes. Os dados obtidos serão avaliados através do teste t de Student ou pelo teste de análise não paramétrica de Mann-Whitney (se as condições relevantes não forem atendidas). As variáveis categóricas (por exemplo, proporções) serão comparadas entre grupos usando o teste χ^2 ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Comparações múltiplas entre e dentro de populações multinominais serão analisadas pelo teste de associação de Goodman. Todas as análises estatísticas serão realizadas utilizando o software STATA® v11 (StataCorp, College Station, TX, EUA).

Efeitos adversos esperados

Os medicamentos selecionados para o estudo (polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% e glicose 75% pura) são amplamente utilizados como agentes esclerosantes em procedimentos de escleroterapia para telangiectasias regionalmente e em todo o mundo. Os medicamentos, técnicas, concentrações e diluições são as mais diferentes possíveis. Existem relatos de eventos adversos, em sua maioria considerados leves, raramente apresentados com uso de glicose 75%, mas o polidocanol tem sido associado raramente com eventos adversos graves e a uma frequência um pouco maior de eventos adversos leves, em sua maioria relacionados ao uso incorreto ou volume empregado. A dor provocada, hematomas, edemas locais ou difusos, manchas de hiperpigmentação ou despigmentação, flebites e pequenas úlceras são os eventos adversos considerados menores e são os mais frequentemente documentados após esse tipo de tratamento [16]. Todos os eventos adversos serão registrados e os eventos considerados graves serão notificados ao CEP institucional.

DISCUSSÃO

Vários estudos têm demonstrado que a escleroterapia química das telangiectasias dos membros inferiores é um tratamento bastante comum e eficaz. Vem sendo empregada uma vasta gama de medicamentos com essa finalidade [16,18,19]. Praticamente todos os estudos demonstram que as várias medicações utilizadas são eficazes em promover o desaparecimento desses vasos [7]. No entanto, poucos trabalhos científicos apresentam resultados de estudos clínicos randomizados e bem controlados [10,11,16] e não encontramos nenhum estudo comparando os efeitos do Polidocanol 0,2% diluído em Glicose 70% com a Glicose 75% pura.

O objetivo principal desse estudo é apresentar resultados confiáveis da comparação entre os agentes esclerosantes selecionados. Pretende-se demonstrar a eficácia em promover o desaparecimento das telangiectasias da área tratada e a segurança do emprego dessas medicações, observando-se as ocorrências de eventos adversos maiores e menores, especialmente manchas de hiperpigmentação.

Estado Ensaio

Este trabalho está recrutando pacientes desde janeiro de 2015.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

Financiamento

Este estudo recebeu apoio financeiro de "Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP" sob o protocolo número 11034-0/2012.

REFERÊNCIAS

1. Goldman MP, Bennett RG. **Treatment of telangiectasia: a review.** J Am Acad Dermatol. 17.2 (1987):167-182.
2. Beebe, HG, *et al.* **Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs--a consensus statement. Organized by Straub Foundation with the cooperation of the American Venous Forum at the 6th annual meeting, February 22-25, 1994, Maui, Hawaii.** VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten 24.4 (1995):313.
3. Eklöf BO, *et al.* **Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement.** J Vasc Surg. 40.6 (2004):1248-1252.
4. Vaidyanathan S. **Venous Telangiectasia and Reticular Veins: Clinical Class C1.** *In Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs.* Springer India, (2015):207-213.
5. Benigni JP, Bihari I, Rabe E, Uhl JF, Partsch H, Cornu-Thenard A, Jawien A, **UIP - Union Internationale de Phlébologie Venous symptoms in C0 and C1 patients: UIP consensus document.** Int Angiol. (2013):32(3):261–265.
6. Tepavcevic B, Predrag M, Djordje R. **Comparison of sclerotherapy, laser, and radiowave coagulation in treatment of lower extremity telangiectasias.** J Cosmetic and Laser Therapy. 14.5 (2012):239-242.
7. Force, Task, and Guidelines/Outcomes Committee. **Guidelines of care for sclerotherapy treatment of varicose and telangiectatic leg veins.** J Am Ac of Dermatol. 34.3 (1996): 523-528.
8. Goldman MP. **Laser and sclerotherapy treatment of leg veins: my perspective on treatment outcomes.** Dermatol Surg. (2002):28.10-969.

9. Hobbs JT. **Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins: a random trial.** Arch Surg. 109.6 (1974):793.
10. Peterson JD, Goldman MP, Weiss RA, Duffy DM, Fabi SG, Weiss MA, Guiha I. **Treatment of reticular and telangiectatic leg veins: double-blind, prospective comparative trial of polidocanol and hypertonic saline.** Dermatol Surg. 38.8 (2012):1322–1330.
11. McCoy S, Evans A, Spurrier N. **Sclerotherapy for leg telangiectasia – a blinded comparative trial of polidocanol and hypertonic saline.** Dermatol Surg. 25.5 (1999):381–386.
12. Palm MD, Guiha IC, Goldman MP. **Foam sclerotherapy for reticular veins and nontruncal varicose veins of the legs: a retrospective review of outcomes and adverse effects.** Dermatol Surg. 36.s2 (2010): 1026-1033.
13. Duffy DM. **Sclerosants: a comparative review.** Dermatol Surg. 36.s2 (2010):1010–1025.
14. Ceulen RP, Sommer A, Vernooij K. **Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins.** N Engl J Med. 358 (2008):1525–1526.
15. Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, Stillo F. **Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation.** Dermatol Surg. 28.2 (2002):153–155.
16. Kern P, Ramelet AA, Wutschert R, Bounameaux H, Hayoz D. **Single blind, randomized study comparing chromated glycerin, polidocanol solution, and polidocanol foam for treatment of telangiectatic leg veins.** Dermatol Surg. 30.3 (2004):367–372.
17. Kobayashi S, Crooks S, Eckmann DM. **Dose and time dependent liquid sclerosant effects on endothelial cell death.** Dermatol Surg. 32.12 (2006):1444–1452.

18. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Zabel M, German Society of Phlebology: **Guidelines for sclerotherapy of varicose veins (ICD 10: I83. 0, I83. 1, I83. 2, and I83. 9)**. *Dermatol Surg.* 30.5 (2004):687-693.
19. Rabe E, Breu F, Cavezzi A, Smith PC, Frullini A, Gillet J, Guex J, Hamel-Desnos C, Kern P, Partsch B, Ramelet A, Tessari L, Pannier F, for the Guideline Group: **European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders**. *Phlebology.* 29.6 (2013):338-354.

CAPÍTULO II - ARTIGO ORIGINAL

**ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO
PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS
GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO DE TELANGIECTASIAS EM
MEMBROS INFERIORES - PG3T**

*Randomised, controlled, triple blind clinical trial comparing polidocanol diluted in
glucose versus pure glucose to telangiectasis treatment in lower limbs – PG3T*

Matheus Bertanha*

Doutorando e Professor Assistente do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Regina Moura

Professora Assistente Doutora da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Hamilton de Almeida Rollo

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento
de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Winston Bonetti Yoshida

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento
de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Marcone Lima Sobreira

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

*Endereço

Matheus Bertanha

Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu –Universidade Estadual Paulista

Campus de Botucatu- CEP 18618-970 - Botucatu- São Paulo- Brasil

TEL: 55-14-38801444; Fax: 55-14-38157428

Email: matheusbertanha@fmb.unesp.br

ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUÍDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO DE TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES - PG3T

RESUMO

Contexto: As telangiectasias são vênulas ou capilares anormalmente dilatados, localizados na porção intradérmica da pele, com diâmetro inferior a 1mm, apresentando coloração avermelhada ou azulada e classificada pelo *American Venous Forum* como doença venosa leve CEAP C1. Os pacientes frequentemente apresentam como queixa principal o incômodo estético ou sintomas leves. O tratamento mais comumente empregado consiste de escleroterapia, técnica pouco invasiva e com rápida recuperação clínica. Os medicamentos esclerosantes são variados e não existe um consenso bem estabelecido na literatura sobre quais seriam os mais eficazes e seguros. **Objetivos:** Primário: avaliar os desfechos de eficácia, em eliminar as telangiectasias da área e desfecho de segurança, para ocorrência de manchas de hiperpigmentação. Secundário: investigar quaisquer fatores que possam se correlacionar com os resultados, além de outros eventos adversos maiores ou menores. **Casuística e Métodos:** As pacientes foram selecionadas em uma consulta de triagem quando apresentavam telangiectasias na face lateral da coxa de um membro inferior. Eram incluídas após assinarem o TCLE. Em seguida foram submetidas a mapeamento duplex venoso do membro selecionado. Então, foram randomizadas em dois grupos de tratamento por ordem temporal: grupo 1 - recebeu polidocanol 0,2% diluído em glicose 70%; grupo 2 - recebeu glicose 75% pura. Na primeira consulta, foram anotados dados epidemiológicos e clínicos, registro fotográfico e tratamento das telangiectasias da área alvo de apenas um membro inferior (D0). Foram realizados retornos com 7 dias (D7) e 60 dias (D60) e novamente anotados dados clínicos e registro fotográfico. As fotografias foram analisadas posteriormente com uso de software ImageJ™ por dois avaliadores cegos e independentes, tanto para eficácia quanto para manchas de hiperpigmentação. Todo esse processo foi realizado de maneira triplo cega. **Resultados:** Foram incluídos 115 pacientes do sexo feminino e com idade legal. Dessas, 98 concluíram o estudo, sendo 51 pacientes alocadas no grupo 1 e 47 no grupo 2. Os grupos apresentaram critérios epidemiológicos e clínicos estatisticamente semelhantes. Para o desfecho eficácia, houve resultado estatisticamente favorável para o grupo 1 ($p < 0,001$). Para o evento adverso mancha de hiperpigmentação também houve resultado estatisticamente favorável para o grupo 1 ($p < 0,05$). Para o desfecho segurança, não ocorreu nenhum evento adverso maior para os dois grupos. **Conclusão:** Os esclerosantes testados foram capazes de eliminar telangiectasias na área de tratamento dos membros inferiores e não apresentaram eventos adversos maiores. Entretanto a solução de polidocanol 0,2% diluída em glicose 70% foi mais eficaz na eliminação de telangiectasias e mais segura em promover menor quantidade de manchas de hiperpigmentação nas condições apresentadas neste estudo.

ClinicalTrials.gov Identificador: NCT02657252 (PG3T)

Palavras-chave: Solução de glicose, Hipertônica, Solução esclerosante, Escleroterapia, Telangiectasias, Veias varicosas, Veias.

TRIPLE BLIND CLINICAL TRIAL COMPARING POLIDOCANOL VESUS HYPERTONIC GLUCOSE TO TELANGIECTASIS TREATMENT IN LOWER LIMB - PG3T

ABSTRACT

Background: Telangiectasis are dilated venules and capillaries, located in the intradermal portion of the skin, with a diameter of less than 1mm, with reddish or bluish color and classified by the *American Venous Forum* as mild venous disease CEAP C1. Aesthetic nuisance (or other mild symptoms) are the main complaints. The most commonly used treatment is sclerotherapy, a minimally invasive technique with rapid clinical recovery. Sclerosant agents are varied and there is no consensus about which one is the best choice. **Objective:** Primary: to assess the effectiveness of outcomes, to eliminate telangiectasias of the area and safety outcome, the occurrence of hyperpigmentation spots. Secondary: to investigate other events that can be correlated with the results, and other smaller or major adverse events. **Methods:** Patients were selected in a screening visit when presented telangiectasias on the lateral side of the thigh of a lower limb. They were included after signing the informed consent. The patients were submitted to a duplex ultrasound of the selected member. They were randomized into two treatment groups by temporal order: Group 1 - received 0.2% polidocanol diluted in 70% glucose; Group 2 - received 75% pure glucose. In the first visit, epidemiological and clinical data were recorded, target area was photographic record and the treatment of telangiectasia was performed (D0). Medical appointment were carried out 7 days (D7) and 60 days (D60) and again recorded clinical data and photographic. The photographs were later analyzed with software use ImageJ™ by two blinded and independent assessors, both for effectiveness and for hyperpigmentation spots. The process was kept triple blind. **Results:** 115 female patients were included, of legal age, suffering from spider veins on the side of the thigh just one of the lower limbs. Of these, 98 completed the study, and 51 patients allocated in group 1 and 47 in group 2. The groups were statistically similar. Group 1 was more effective ($p < 0.001$).

In the same way, the adverse event hyperpigmentation was less frequent at group 1 ($p < 0.05$). There were no major adverse events in both groups. **Conclusion:** Both sclerosing agents were able to eliminate telangiectasias in the target area and safe in not promoting major adverse events. However, polidocanol solution diluted with 0.2% glucose 70% was more effective to eliminate telangiectasis and safer in respect of hyperpigmentation spots, under the conditions shown in this study.

Trial registration ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02657252 (PG3T)

Keywords: Glucose solution, Hypertonic, Sclerosing solutions, Sclerotherapy, Telangiectasis, Varicose veins, Veins

INTRODUÇÃO

A doença venosa crônica é altamente prevalente na população geral, sendo mais frequente na população do sexo feminino. Em suas apresentações mais leves, são causa frequente de queixa estética nos consultórios médicos. As telangiectasias são veias com diâmetro inferior a 1mm localizadas derme dos membros inferiores, com coloração vermelha ou azul. Podem ser divididas em 4 tipos morfológicos: lineares, arboriformes, aracneiformes e papulares [1,2]. De acordo com a definição da classificação clínica, etiológica, anatômica e fisiopatológica (classificação CEAP) proposta pelo *American Venous Forum*, 2004, as telangiectasias são incluídas na classe C1, caracterizadas como doença venosa leve, principalmente associada com queixas estéticas [3-5]. As técnicas empregadas em seu tratamento incluem a escleroterapia química por aplicação de agentes esclerosantes variados, ablação a laser e eletrocoagulação [6-11]. Desde a descoberta dos métodos de escleroterapia, a escolha do agente esclerosante, bem como as técnicas de uso vêm sofrendo contínuo desenvolvimento [12,13]. Considerando-se que a etiologia das telangiectasias tem a mesma complexidade de todas as classes de doença venosa primária [14-16], o seu tratamento pode promover alívio de sintomas locais, prevenção de complicações e da evolução clínica da doença, além de promover a melhora da hemodinâmica venosa local e, por fim, colaborar com a melhora estética [15].

Os medicamentos escleroterápicos são divididos por categoria de ação [7,12]: 1- Agentes hiperosmolares, como a glicose hipertônica e a solução salina hipertônica, que atuam causando a desidratação e destruição das células endoteliais das veias onde são injetadas [13,17,18]; 2- Agentes detergentes, como o polidocanol (Asclera®), oleato e de etanolamina (Ethamolin®) e tetradecil sulfato de sódio (Sotradecol® - STS), que atuam como detergentes nos lipídeos da parede da veia, destruindo o cimento celular e causando maceração endotelial [9,19-21]; 3- Agentes mistos ou irritantes químicos, como a

glicerina crômica ou acrômica e o iodeto poli-iodetado, que danificam as células da parede venosa de forma corrosiva.

Eventos adversos são relatados com o uso de todos os agentes esclerosantes, sendo pouco comuns quando se utiliza a glicose e mais frequentes quando se utiliza polidocanol, porém ainda considerados muito raros e geralmente associados à forma de uso e superdosagem. São considerados efeitos adversos ao polidocanol: dor no peito, lipotímias, alterações neurológicas transitórias, tosse, alergias, pruridos, irritação cutânea, anafilaxia, urticárias, escotomas, injeções arteriais inadvertidas, embolização gasosa. São considerados efeitos adversos possíveis para ambos: necrose tecidual, endureção cutânea – edema – local ou difusa, escaras, úlceras, Trombose Venosa Profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) entre outros [22-24]. Outras complicações consideradas leves e muitas vezes autorresolutivas relacionadas a qualquer procedimento de escleroterapia são: manchas de hiperpigmentação ou despigmentação, periflebites, tromboflebites superficiais e pequenas escarificações [14].

A escleroterapia é usualmente feita sem anestesia, uma vez que costuma ser pouco dolorosa e bem tolerada pelos pacientes. Aparelhos sopradores de ar gelado ou aplicação prévia de pomadas anestésicas são apontados como soluções para casos onde há baixa tolerância do paciente à dor. A recuperação clínica é em geral rápida e sem restrições ao retorno à vida cotidiana.

Como alternativas para melhorar o resultado da escleroterapia de telangiectasias, várias formulações contendo misturas de escleroterápicos vêm sendo testados há muito tempo [7]. Alguns autores apresentaram resultados melhores em relação a ocorrência de manchas quando utilizaram diluições de agentes detergentes em hiperosmolares para o tratamento de telangiectasias [7]. Seguindo essa perspectiva, baseados ainda em dados obtidos em um estudo piloto dessa instituição, realizamos este estudo clínico, onde foi

comparada a diluição de polidocanol 0,2% em glicose 70% contra glicose 75% pura, em termos de eficácia e segurança.

OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi comparar, através de estudo clínico, randomizado, controlado, triplo cego, a solução de polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% com glicose 75% pura, em termos de eficácia, para eliminar telangiectasias de membros inferiores, e segurança, quanto a ocorrência de manchas de hiperpigmentação e demais eventos adversos maiores e menores.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Desenho do estudo e Organização

O presente estudo foi randomizado, controlado, prospectivo, triplo-cego realizado em um único centro, com a finalidade de comparar a eficácia de dois medicamentos de uso livre (polidocanol 0,2% diluído em glicose hipertônica 70% contra glicose hipertônica 75% pura) em promover o desaparecimento de telangiectasias tratadas por escleroterapia após 60 dias.

Os autores desse estudo foram os responsáveis pelo desenho, formulação dos protocolos, supervisão das atividades relacionadas ao estudo, compilação os dados, bem como realizar as análises de dados e se responsabilizam integralmente pela confiabilidade dos dados que são aqui apresentados.

Todos os pacientes foram amplamente informados sobre riscos e benefícios do tratamento a que foram expostos, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista - UNESP, registrado sob o

número de protocolo CEP 4127-2012. Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, ISO14155 e diretrizes para Boas Práticas Clínicas. O identificador *ClinicalTrials.gov* para esse estudo é NCT02657252, obtido em 12 de janeiro de 2016 (estudo apelidado de PG3T).

Pacientes

A amostra foi estatisticamente calculada, e o recrutamento dos pacientes foi feito de forma casual e consecutiva dentre pacientes seguidos em ambulatório especializado no Serviço. A amostra foi de conveniência, obtida a partir do interesse de pacientes que aguardavam em uma fila única para a realização desse tipo de tratamento após convite telefônico. Um ambulatório específico para triagem desses pacientes foi criado e aqueles que não preencheram os critérios de inclusão ou apresentaram algum critério de exclusão foram direcionados para os ambulatórios mais adequados da mesma instituição. Os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes do estudo

Critérios de Inclusão:	Critérios de Exclusão:
✓ Mulheres	✓ Homens
✓ Classificação da doença venosa CEAP C1(doença venosa leve)	✓ Classificação da doença venosa CEAP C2 - 6
✓ Presença de telangiectasias na face lateral da coxa	✓ Restrição de mobilidade
✓ Idade mínima de 18 anos	✓ Histórico de Doença Arterial Periférica
✓ Idade máxima de 65 anos	✓ Dermatite no local de tratamento
✓ Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	✓ Não concordar com os termos da pesquisa
Disponibilidade para comparecer nas consultas médicas	✓ Ter alergia a polidocanol ou glicose
✓ Concordar em não engravidar durante o estudo.	✓ Histórico de Diabetes Mellitus ou Hipertensão Arterial Sistêmica descompensados
	✓ Gravidez
	✓ Uso de medicamentos anticoagulantes
	✓ Insuficiência Cardíaca ou Respiratória
	✓ Hipotireoidismo ou hipertireoidismo descontrolados
	✓ Hipertensão pulmonar
	✓ TVP prévia, histórico familiar de TVP, trombofilias ou estados de hipercoagulabilidade
	✓ Asma ou enxaqueca

Randomização e Regimes de Tratamento

A randomização foi feita para dois grupos utilizando uma planilha gerada eletronicamente pelo programa de computador *Stat Trek* (<http://stattrek.com/Tables/Random.aspx>) de acesso livre baseado na *web*: Grupo 1 - recebeu o tratamento com polidocanol 0,2% diluído em 70% de glicose; Grupo 2 - tratamento com glicose 75% pura. As medicações tinham aspecto semelhante nas seringas

(incolores, inodoras e mesma viscosidade). Uma enfermeira treinada foi responsável pelo manejo e preparações das medicações para o estudo, o que foi realizado em uma sala de medicação, separada do consultório de tratamento, minutos antes de seu uso. O medicamento foi transportado em uma seringa de plástico de 10mL (BD®) com identificação codificada (número do protocolo do paciente), de modo que, nem o paciente, nem o médico, tinham conhecimento do seu conteúdo (5mL de um dos medicamentos da pesquisa).

A área alvo para o tratamento foi definida como sendo um retângulo de 150cm² na lateral da coxa de um dos membros inferiores, com 15cm de comprimento e 10cm de largura. Para uma melhor reprodutibilidade dos resultados, foi confeccionado um molde de pano com fixação por velcro® que foi sempre posicionado na linha articular do joelho. Desta forma, a área retangular aberta no meio do molde reproduz com mais eficiência a área de tratamento, posicionado 5 cm acima da linha articular do joelho e com vértice inferior/anterior na lateral da patela. O molde tem uma régua plástica afixada nas duas laterais, servindo de escala. Depois de realizada a fotografia da área alvo com o molde, alguns pequenos pontos de caneta permanente foram pintados na pele da paciente para determinar a área e assim o molde de pano pode ser retirado para facilitar o tratamento. As telangiectasias que cruzaram as bordas do molde foram tratadas, para não prejudicar os resultados decorrentes de eventuais falhas de posicionamento (Figura 1).

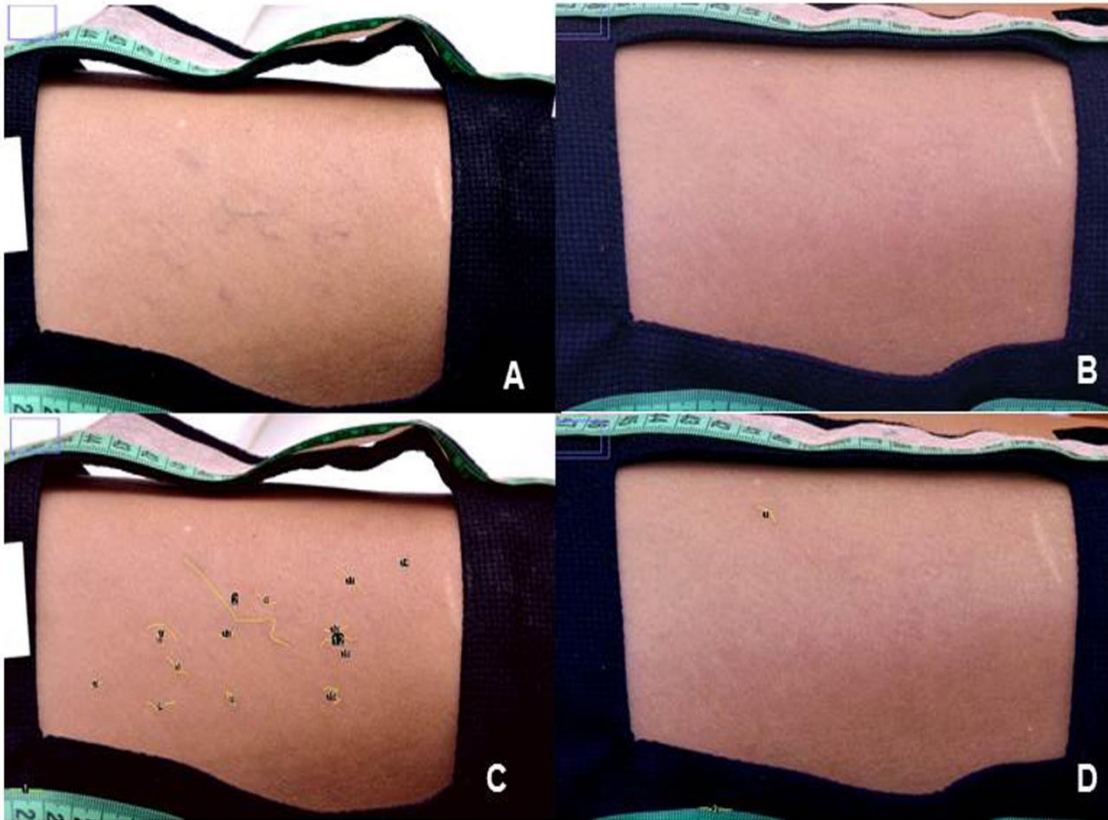


Figura 1. Fotos representativas da área de tratamento. A - Paciente antes do tratamento (D0); B - paciente após 60 dias do tratamento (D60); C – paciente antes do tratamento (D0) analisada com o software imageJ™; e D - fotografia em D60 analisada com o software imageJ™, neste caso, apenas com um ponto com telangiectasia residual e sem manchas de hiperpigmentação.

Uma câmera de alta definição foi utilizada para fazer todas as fotografias (D7000 Nikon Lens™: AF-S Nikkor 18-105 mm™ 1: 3.5-5.6G). As pacientes foram fotografadas sempre na mesma posição, em decúbito dorsal em uma maca, com o molde fotográfico de pano colocado, com a área alvo voltada para a câmera. A câmera foi posicionada aproximadamente a 60cm de distância da paciente e o ambiente mantinha iluminação natural. As fotografias foram feitas em todas visitas agendadas.

Após a fotografia, todas as pacientes foram tratadas pelo método de escleroterapia convencional. Uma injeção intravenosa cuidadosa do medicamento com volume máximo de 0,3mL por punção, utilizando seringa plástica com rosca de 3mL (BD®) e agulha 13 × 0,4mm (Terumo® - ou 27 G ½ polegadas), sempre de forma padronizada, até o desaparecimento das telangiectasias da área alvo, sempre pelo mesmo médico. Os

orifícios das punções foram ocluídos com uma bolinha de algodão e um pedaço de fita cirúrgica microporosa.

As pacientes foram informadas sobre os cuidados pós tratamento: 1- fazer pequenos momentos de repouso com elevação do membro com dois travesseiros caso apresentassem algum edema na área de tratamento; 2- fazer uso de creme contendo heparina sódica a 0,5% entregue pela equipe do estudo para tratar os possíveis hematomas (2x/dia até melhora); 3- não se expor ao sol enquanto apresentar manchas relacionadas ao tratamento; 4- comparecer aos retornos agendados; 5- entrar em contato com a equipe do estudo, a qualquer momento, em caso de dúvidas ou sintomas.

Supervisão e Acompanhamento

As consultas foram agendadas: no dia do tratamento (D0), 7 dias (D7) e 60 dias (D60) após o tratamento. O registro fotográfico da área alvo foi obtido imediatamente antes do tratamento (D0), e em todos os retornos. Imediatamente após a sessão de tratamento (D0), foi aplicado o questionário referente ao nível de insatisfação da paciente com a doença (incômodo) dor provocada pelo procedimento e outras comparações, vide “Anexo 2”. As informações referentes a sessão de tratamento foram anotadas em um formulário específico para D0 (volume de medicação necessária para o tratamento, número de punções e reações alérgicas). Nas demais visitas (D7 e D60) um protocolo sobre o estado clínico e quaisquer complicações foi seguido e aplicado (Figura 2).

Sintoma		Sim	Não	Tempo (dias)		
Dor						
Enxaqueca						
Hematomas				-----		
Síncopes				-----		
Escotomas				-----		
Edema	Local do tratamento					
	Acometeu o pé					
	Acometeu a panturrilha			US TVP	+	-

Figura 2. Eventos adversos pesquisados nas consultas de retorno (D7 e D60)

Desfecho de eficácia

O objetivo primário foi a eficácia do tratamento em promover o desaparecimento das telangiectasias tratadas, após 60 dias. Para isso, foi realizada a medida linear das telangiectasias pré-tratamento (D0) e pós-tratamento (D60) utilizando-se o software ImageJ™. Isso garantiu medidas em pixels, que foram transformados em centímetros para cada fotografia, através de regra de três simples, utilizando-se a referência da régua que serviu de escala. Cada fotografia foi analisada por dois avaliadores externos sem conhecimento dos medicamentos usados (dois cirurgiões vasculares com experiência no assunto, treinados antes das análises definitivas com imagens aleatórias de 10 pacientes, para padronização). Os dados obtidos foram submetidos às análises estatísticas.

Desfecho de segurança (manchas de hiperpigmentação)

Foram avaliadas, separadamente, as ocorrências de manchas de hiperpigmentação como sendo um fator de segurança ainda incluído como objetivo primário do trabalho.

Realizou-se as medidas das manchas de hiperpigmentação com o Software ImageJ™ em pixels e transformação em centímetros por regra matemática de três, sendo que os valores foram avaliados de forma absoluta e também de forma proporcional ao comprimento das telangiectasias totais tratadas, sendo realizadas pelos mesmos dois avaliadores externos como foi feito para o resultado de eficácia. Os dados obtidos foram submetidos a análises estatísticas.

Desfechos secundários

Foram analisadas ainda os eventos adversos ocorridos em frequências e intensidades, sendo considerados maiores a apresentação de síncope, TVP, EP e alergias e menores manchas de despigmentação, pequenas ulcerações, dor relacionada ao tratamento, edema no local ou fora do local de tratamento, flebites, enxaqueca e hematomas.

Demais informações que pudessem se relacionar com a eficácia do tratamento ou ocorrência de eventos adversos também foram analisados como desfechos secundários. Entre eles estão o número de punções, volume de medicamento empregado, ocorrência de hematomas, telangiectasias residuais em relação a manchas de hiperpigmentação, comparação da dor com tratamentos anteriores e tosse relacionada ao tratamento.

Análises Estatísticas

Com base em $\alpha = 0,05$ e assumindo que um desvio padrão na pontuação do objetivo primário seja de 1.5, a inclusão de 48 participantes em cada braço, nós teremos um poder $>80\%$ para detectar uma diferença mínima em dezenas de 0,9. Somente um dos membros inferiores foi incluído por paciente e as análises foram realizadas comparando resultados obtidos por paciente. Presumiu-se uma perda natural não superior a 20% dos participantes durante o estudo. Para tentar reduzir a probabilidade de falha devido à perda de seguimento, foram incluídos pacientes adicionais. Os dados foram avaliados através

do teste t de Student ou pelo teste de análise não paramétrica de Mann-Whitney (quando as condições relevantes não foram atendidas). As variáveis categóricas foram comparadas entre grupos usando o teste χ^2 ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Comparações entre grupos foram realizadas pelo teste de associação de Goodman para populações multinominais. O coeficiente de correlação intraclass foi aplicado para testar se ocorreu reprodutibilidade dos resultados entre os avaliadores externos para os critérios de eficácia e segurança (manchas de hiperpigmentação). Dessa forma foi possível trabalhar o resultado como sendo a média entre os avaliadores. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software STATA® v11 (StataCorp, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Pacientes

De janeiro a dezembro de 2015 foram recrutados 308 pacientes e foram incluídos 115 pacientes, sendo 58 para o grupo 1 – Polidocanol 0,2% diluído em Glicose 70%; e 57 o grupo 2 – Glicose 75% pura. Desse montante, ocorreram perdas decorrentes de falhas de inclusão (1 paciente) que foi excluída após a realização do ultrassom duplex que detectou refluxo na croça da veia safena magna (do grupo 2). Dezesesseis pacientes foram excluídas por não comparecerem para o tratamento ou para os retornos, sendo 7 pacientes do grupo 1 (total de 51 pacientes) e 9 pacientes do grupo 2 (total de 47 pacientes) (Figura 3). Dessa forma, atingimos um número correto de pacientes para o grupo 1 e um paciente a menos para o grupo 2, frente a perspectiva previamente proposta.

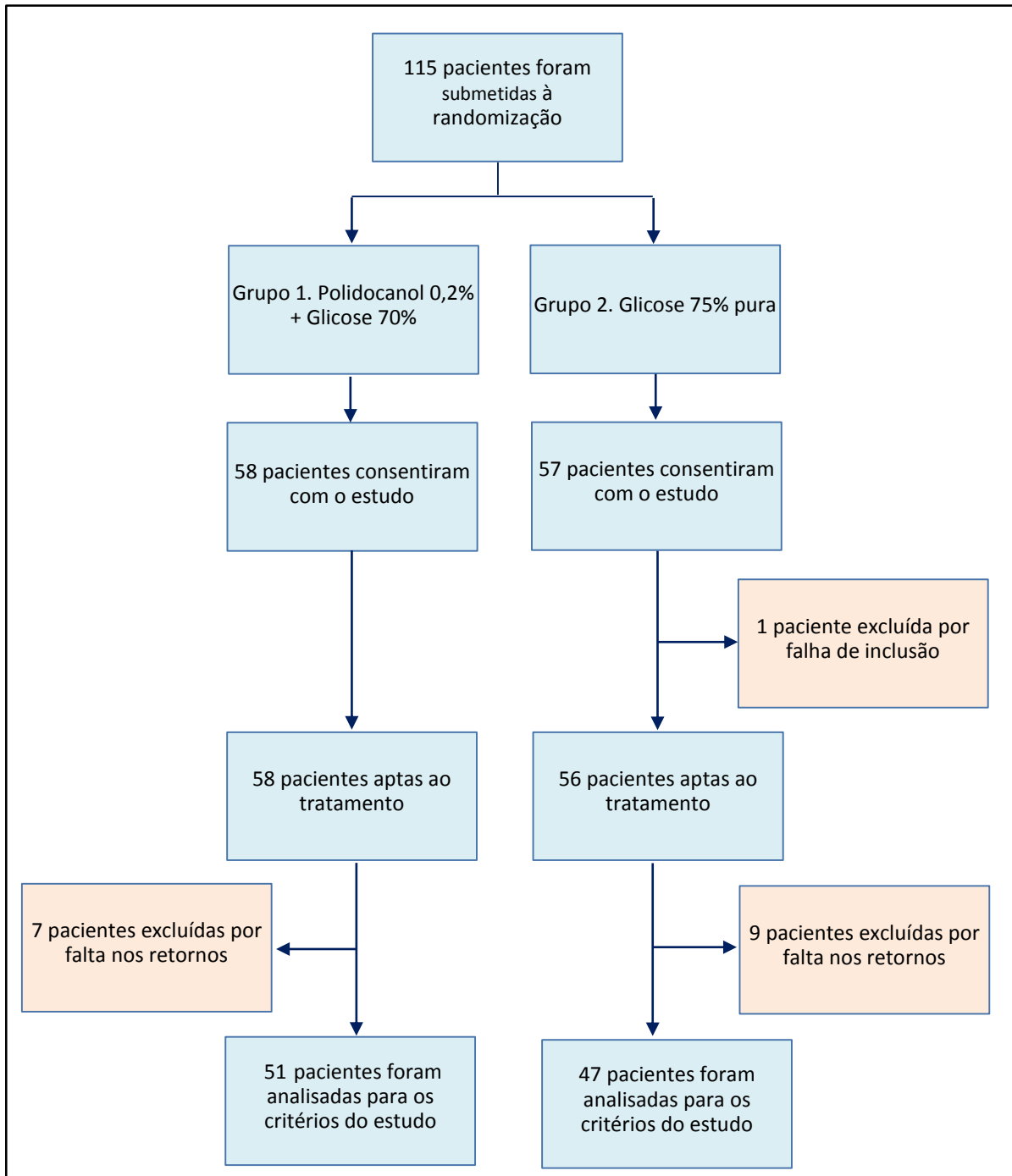


Figura 3. Fluxograma dos pacientes recrutados para o estudo.

As características clínicas e demográficas encontram-se na Tabela 2. Pode-se demonstrar que houve paridade estatística entre os grupos, exceto pela realização de atividades físicas, onde pode-se observar que o grupo 1 – tratamento com polidocanol

0,2% diluído em glicose 70% era estatisticamente mais sedentário que o grupo 2, tratado com Glicose 75%.

Tabela 2. Características Clínicas e Demográficas / Grupo				
Dados (positivos)		Polidocanol	Glicose	valor p
Idade anos †		46,0 (21,0; 65,0)	41,0 (22,0; 63,0)	p>0,05
IMC kg/m² *		24,98 (3,96)	25,25(4,22)	
MID % ‡		62,7	46,8	
MIE % ‡		37,3	53,2	
Exercícios físicos % ‡		41,2	63,8	
Tabagismo % ‡		9,8	4,3	
HAS % ‡		5,9	8,5	
DMT2 % ‡		0,0	4,3	
Dislipidemia % ‡		7,8	12,8	
Hipotireoidismo % ‡		13,7	2,1	
Antecedente familiar de varizes % ‡		86,3	85,1	
Nível de preocupação com a doença (incômodo) % ‡	1	3,9	6,4	
	2	5,9	10,6	
	3	19,6	23,4	
	4	39,2	21,3	
	5	31,4	38,3	

* Houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes.

† Não houve aderência à normalidade - Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

‡ Teste de associação de Goodman para populações multinominais.

De acordo com a classificação de Fitzpatrick.

Continuação Tabela 2. Características Demográficas e Clínicas / Grupo			
Dados (positivos)	Polidocanol	Glicose	valor p
Queixa estética % ‡	74,5	85,1	p>0,05
Queixa clínica % ‡	64,7	42,6	
Cirurgia ipsilateral de Varizes % ‡	23,5	14,9	
Safenectomia ipsilateral % ‡	13,7	10,6	
Cor da pele 1, 2 e 3 #, ‡	92,2	89,4	
Cor da pele 4, 5 e 6 #, ‡	7,8	10,6	
Gestações no. †	2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 5,0)	

* Houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes.

† Não houve aderência à normalidade - Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

‡ Teste de associação de Goodman para populações multinominais.

De acordo com a classificação de Fitzpatrick.

Medida de reprodutibilidade estatística entre os avaliadores externos

Para a análise dos desfechos de eficácia e segurança (manchas de hiperpigmentação) foi feito o coeficiente de correlação intraclasse entre os resultados apresentados pelos dois avaliadores externos, que demonstrou forte correlação entre eles (Tabela 3). A partir desse momento esses dados foram tratados pela média.

Tabela 3. Medida de reprodutibilidade entre avaliadores	
Variável	Coefficiente de Correlação intraclasse
Telangiectasias (total) - cm	0,99 (forte)
Telangiectasias residuais – cm	0,98 (forte)
Telangiectasias eliminadas (%)	0,95 (forte)
Manchas de hiperpig. – cm	0,99 (forte)
Manchas de hiperpig. (%)	0,99 (forte)

Desfechos de eficácia

O desfecho primário (eficácia - eliminar as telangiectasias da área de tratamento) foi estatisticamente superior para o Grupo 1 (polidocanol 0,2% diluído em glicose 70%) comparativamente com o Grupo 2 (glicose 75% pura), sendo de 76,08% e 57,24%, respectivamente ($p < 0,001$). Em termos absolutos de telangiectasias residuais o grupo 1 apresentou média de 12,63cm contra 19,51cm para o grupo 2, respectivamente, resultado este também estatisticamente significativo ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Desfecho de segurança (manchas de hiperpigmentação)

As manchas de hiperpigmentação foram relativamente frequentes para os dois grupos de tratamento, sendo que pela análise quantitativa, comprometeu 38,92% das pacientes do Grupo 1 e 57,44% das pacientes do grupo 2. Quando se fez a análise qualitativa, a média do percentual do comprimento das manchas de hiperpigmentação pelo comprimento de veia tratada, observou-se diferença significativa na análise estatística, sendo 1,76% de manchas por comprimento, em média, de telangiectasias tratadas para o grupo 1 e 4,52% para o grupo 2 ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados dos desfechos de eficácia e segurança após 60 dias do tratamento.

Desfecho	Variável	Grupo 1. Polidocanol 0,2% + Glicose 70%	Grupo 2. Glicose 75%	valor p
Eficácia	Telangiectasias residuais cm *	12,63 (11,57)	19,51 (13,73)	p<0,001
	Telangiectasias eliminadas % *	76,08 (18,63)	57,24 (22,69)	p<0,001
Segurança	Manchas de hiperpig. cm †	0,00 (0,00; 10,85)	2,30 (0,00; 13,15)	p<0,05
	Manchas de hiperpig. % †	0,00 (0,00; 12,54)	1,32 (0,00; 26,14)	p<0,05

* Houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes;

† Não houve aderência à distribuição normal - Teste não paramétrico de Mann-Whitney;

Desfechos secundários

Nenhum caso de evento adverso maior foi observado. Nenhuma paciente queixou-se de sintomas que pudessem ser correlacionados com a clínica de TVP e portanto nenhuma paciente foi investigada com exames complementares de imagem para TVP.

Na Tabela 5 estão dos dados relacionados ao tratamento e acompanhamento das pacientes. O número de punções, nível de dor provocada, edema no local ou fora do local de tratamento, hematoma, manchas de neovascularização (*matting*) e flebites foram estatisticamente semelhantes entre os dois grupos ($p>0,05$). Foi possível observar diferença estatística para o volume de medicamento que foi gasto em média por paciente na sessão de tratamento, sendo que para o grupo 1 foram administrados 2,3mL contra 2,0mL para o grupo 2 ($p<0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados do tratamento e acompanhamento dos sujeitos da pesquisa			
Variável	Grupo 1. Polidocanol 0,2% + Glicose 70%	Grupo 2. Glicose 75%	valor p
Volume de medicamento (ml) *	2,30 (0,77)	2,00 (0,72)	p<0,05
Número de punções †	23,0 (9,0; 42,0)	22,0 (10,0; 31,0)	p>0,05
Nível de dor provocada pelo tratamento †	3,0 (0,0; 8,0)	4,0 (0,0; 9,0)	
Nível de dor atual maior que em tratamento anterior (%) ‡	11,8	22,2	
Compr. inicial das telangiectasias (cm) *	49,54 (26,41)	47,20 (24,06)	
Dor provocada pela medicação (%) ‡	85,4	85,1	
Edema no pé T ≤ 4d (%) ‡	6,0	6,4	
Edema na panturrilha T ≤ 4d (%) ‡	2,0	0,0	
Edema no local do tratamento T ≤ 4d (%) ‡	62,0	48,9	
Flebite após 7d (%) ‡	40,0	46,8	
Hematoma após 7d (%) ‡	70,6	80,9	
Enxaqueca após escleroterapia % †	9,8	8,5	
Tosse após escleroterapia % †	1,9	0,0	
Flebite tardia 60d (%) ‡	1,9	2,1	
Manchas de neovascularização “matting” presente ‡	27,5	38,3	

* Houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes.

† Não houve aderência à normalidade - Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

‡ Teste de associação de Goodman para populações multinominais.

Foi realizada ainda a análise das características morfológicas das telangiectasias, sendo possível observar que a maioria dos sujeitos da pesquisa apresenta características lineares e arboriformes, não apresentando diferença estatística entre os grupos de tratamento e não sendo relevantes para os resultados (Tabela 6).

Tabela 6. Características morfológicas específicas da área de tratamento				
Dados (predominantes)	Polidocanol	Glicose	valor p	
Veias reticulares associadas % ‡	70,62	68,1	p>0,05	
Morfologia % ‡	Linear	76,5		66,0
	Arboriforme	19,6		29,8
	Aracneiforme	0,0		0,0
	Papular	3,9		4,2
Coloração telangiectasias % ‡	Azul	100		100
	Vermelha	0,0		0,0

* Houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes

† Não houve aderência à normalidade - Teste não paramétrico de Mann-Whitney

‡ Variáveis descritivas

De acordo com a classificação de Fitzpatrick.

DISCUSSÃO

O tratamento esclerosante das telangiectasias continua sendo o tratamento de eleição para a maioria dos profissionais, visto que é um método bem tolerado e não causa restrição a vida cotidiana da paciente, tem fácil execução, é eficaz no que pretende, apresenta custo relativamente acessível e não impõe grandes riscos, o que permite que seja feito ambulatorialmente [1, 7, 8, 12]. Muitos métodos vêm sendo desenvolvidos e aperfeiçoados com a finalidade de melhorar a eficácia, diminuir eventos adversos e diminuir a dor provocada durante o tratamento. Entretanto, os trabalhos científicos nessa

área são escassos, com qualidade metodológica insuficiente e em geral referem-se a estudos tipo série de casos, sendo incomuns os ensaios clínicos randomizados [7].

O presente estudo considerou apenas indivíduos do sexo feminino, pois são as mulheres as mais preocupadas com aspectos estéticos referentes a essa doença [1]. A face lateral da coxa foi escolhida pensando-se em evitar áreas mais próximas à veia safena magna ou perfurantes, garantindo mais segurança para os sujeitos da pesquisa durante o estudo [5]. Os medicamentos foram escolhidos porque estão sendo amplamente utilizados em escleroterapia em nosso país, sem que haja estudos científicos comprobatórios.

Por meio desse desenho de estudo clínico, randomizado, controlado e triplo-cego foi possível demonstrar que a escleroterapia para telangiectasias é mais efetiva quando se utiliza a mistura contendo polidocanol 0,2% com glicose 70%. Notou-se a superioridade dessa mistura, pois foi capaz de eliminar mais de 76%, em comprimento, das telangiectasias tratadas em apenas uma única sessão. Possivelmente, esse resultado possa ser determinado pela potência do polidocanol em associação com a viscosidade da glicose, uma vez que mantém baixas concentrações de polidocanol mais tempo em contato com a parede desses vasos.

Dentre os efeitos adversos maiores, nenhum foi apresentado pelos sujeitos da pesquisa do estudo e não foi possível demonstrar diferença entre os métodos quanto ao nível de dor provocada durante o tratamento, sendo ambos bem tolerados pelos sujeitos da pesquisa.

Foi confirmada a ocorrência de manchas de hiperpigmentação relacionadas ao tratamento de telangiectasias por escleroterapia, cuja frequência foi relativamente alta entre os sujeitos da pesquisa. Nesse estudo, foi possível demonstrar que o grupo que recebeu polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% apresentou comprometimento, proporcional por área tratada, menor que o grupo que recebeu somente glicose 75% pura.

Todavia, vale lembrar que isso deve ser considerado quando se propõe o tratamento para os sujeitos da pesquisa. Essa complicação menor pode ser um grande problema para um doente que busca puramente resultados estéticos imediatos, mas, depois de esclarecida pelo médico, pode ser tratada de forma segura, desde que entenda que isso representa uma ocorrência pouco significativa e autorresolutiva na maioria dos casos [7,25-27].

O desenho do presente estudo apresenta um modelo bastante confiável para avaliação dos dados obtidos e, por isso, tem-se uma visão mais clara sobre a eficácia e a segurança do tratamento escleroterápico e seu comportamento a curto e médio prazo.

Outros métodos para o tratamento das telangiectasias precisarão ser testados em maior número de trabalhos científicos para que se possam obter mais fontes de comparação para o que foi aqui apresentado.

CONCLUSÃO

O tratamento escleroterápico das telangiectasias é seguro e tem sua eficácia melhorada quando se utiliza a solução de polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% em comparação com a glicose 75%, conforme os dados sugeriram neste estudo. Uma condição frequentemente associada ao tratamento estético de varizes, que muito preocupa médicos e doentes, é a ocorrência de manchas de hiperpigmentação. Estas realmente foram confirmadas neste estudo, mas foi possível demonstrar uma menor ocorrência e também uma menor intensidade quando se utilizou a solução de polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% em comparação com a glicose 75%. Entretanto, os medicamentos não apresentaram outros eventos adversos o que garante sua segurança. Novos estudos com outros medicamentos, dosagens ou técnicas devem ser realizados para que se possa fazer a correlação com este estudo.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

Financiamento

Este estudo recebeu apoio financeiro de "Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP" sob o protocolo número 11034-0/2012.

REFERÊNCIAS

1. Goldman MP, Bennett RG. **Treatment of telangiectasia: a review.** J Am Acad Dermatol. 17.2 (1987):167-182.
2. Somjen, GM. **Anatomy of the superficial venous system.** Dermatol Surg. 21.1 (1995):35-45.
3. Beebe HG, *et al.* **Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs--a consensus statement. Organized by Straub Foundation with the cooperation of the American Venous Forum at the 6th annual meeting, February 22-25, 1994, Maui, Hawaii.** VASA. 24.4 (1995):313.
4. Eklöf, BO, *et al.* **Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement.** J Vasc Surg. 40.6 (2004):1248-1252.
5. Albanese AR, Albanese AM, Albanese EF. **"Lateral Subdermic Varicose Vein System of the Legs."** Vasc Surg. 3.2 (1969).
6. Tepavcevic B, Matic P, Radak D. **Comparison of sclerotherapy, laser, and radiowave coagulation in treatment of lower extremity telangiectasias.** J Cosmetic and Laser Therapy. 14.5 (2012): 239-242.
7. **Guidelines of care for sclerotherapy treatment of varicose and telangiectatic leg veins.** J Am Acad Dermatol. 34.3 (1996):523–528.
8. GOLDMAN MP. **Laser and sclerotherapy treatment of leg veins: my perspective on treatment outcomes.** Dermatol Surg. 28.10 (2002):969.
9. Sadick NS. **Long-term results with a multiple synchronized-pulse 1064 nm Nd: YAG laser for the treatment of leg venulectasias and reticular veins.** Dermatol Surg. 27.4 (2001):365-369.

10. Rogachefsky AS, Silapunt S, Goldberg DJ. **Nd: YAG laser (1064 nm) irradiation for lower extremity telangiectases and small reticular veins: efficacy as measured by vessel color and size.** *Dermatol Surg.* 28.3 (2002): 220-223.
11. Coles CM, Werner RS, Zelickson BD. **Comparative pilot study evaluating the treatment of leg veins with a long pulse ND: YAG laser and sclerotherapy.** *Lasers in surgery and medicine* 30.2 (2002):154-159.
12. Schwartz L, Maxwell H. **Sclerotherapy for lower limb telangiectasias.** *Cochrane Database Syst Rev.* 12 (2011):CD008826.
13. Tisi PV, Beverley C, Rees A: **Injection sclerotherapy for varicose veins.** *Cochrane Database Syst Rev.* 4 (2006):CD001732.
14. Peterson JD, Goldman MP, Weiss RA, Duffy DM, Fabi SG, Weiss MA, Guiha I. **Treatment of reticular and telangiectatic leg veins: double-blind, prospective comparative trial of polidocanol and hypertonic saline.** *Dermatol Surg.* 38.8 (2012):1322–1330.
15. McCoy S, Evans A, Spurrier N. **Sclerotherapy for leg telangiectasia – a blinded comparative trial of polidocanol and hypertonic saline.** *Dermatol Surg.* 25. 5 (1999):381–386.
16. Benigni JP, Bihari I, Rabe E, Uhl JF, Partsch H, Cornu-Thenard A, Jawien A. **UIP - Union Internationale de Phlébologie Venous symptoms in C0 and C1 patients: UIP consensus document.** *Int Angiol.* 32.3 (2013):261–265.
17. Bergan JJ, Weiss RA, Goldman MP: **Extensive tissue necrosis following high concentration sclerotherapy for varicose veins.** *Dermatol Surg.* 26.6 (2000):535–542.

18. Willenberg T, Smith PC, Shepherd A, Davies AH: **Visual disturbance following sclerotherapy for varicose veins, reticular veins and telangiectasias: a systematic literature review.** *Phlebology.* 28.3 (2013):123–131.
19. Conrad P, Malouf GM, Stacey MC: **The Australian Polidocanol (Aethoxysklerol) Study - Results at 2 Years.** *Dermatol Surg.* 21.14 (1995):334–336.
20. Zhang J, Jing Z, Schliephake DE, Otto J, Malouf GM, Gu YQ: **Efficacy and safety of Aethoxysklerol®(polidocanol) 0.5%, 1% and 3% in comparison with placebo solution for the treatment of varicose veins of the lower extremities in Chinese patients (ESA-China Study).** *Phlebology.* 27.4 (2012):184–190.
21. Kobayashi S, Crooks S, Eckmann DM. **Dose and time dependent liquid sclerosant effects on endothelial cell death.** *Dermatol Surg.* 32.12 (2006):1444–1452.
22. Duffy DM. **Sclerosants: a comparative review.** *Dermatol Surg.* 36.s2 (2010):1010–1025.
23. Ceulen RP, Sommer A, Vernooy K. **Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins.** *N Engl J Med.* 358. 14 (2008):1525–1526.
24. Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, Stillo F. **Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation.** *Dermatol Surg.* 28.2 (2002):153–155.
25. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Zabel M, German Society of Phlebology: **Guidelines for sclerotherapy of varicose**

veins (ICD 10: I83. 0, I83. 1, I83. 2, and I83. 9). Dermatol Surg. 30.5 (2004):687-693.

26. Rabe, E., et al. **European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders.** Phlebology (2013): 0268355513483280.

27. Weiss MA, *et al.* **Consensus for sclerotherapy.** Dermatol Surg. 40.12 (2014):1309-1318.

CAPÍTULO III - REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO

POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO.

*Polidocanol versus glucose for sclerotherapy treatment of reticular veins of
the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial*

Matheus Bertanha*

Doutorando e Professor Assistente do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Carlos Eduardo Pinheiro Lúcio Filho

Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Jamil Victor de Oliveira Mariúba

Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Rafael Elias Farres Pimenta

Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Rodrigo Gibin Jaldin

Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Andrei Moroz

Professor Assistente Doutor do Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP

Regina Moura

Professora Assistente Doutora da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Hamilton de Almeida Rollo

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Winston Bonetti Yoshida

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Marcone Lima Sobreira

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

*Endereço

Matheus Bertanha

Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu –Universidade Estadual Paulista

Campus de Botucatu- CEP 18618-970 - Botucatu- São Paulo- Brasil

TEL: 55-14-38801444; Fax: 55-14-38157428

Email: matheusbertanha@fmb.unesp.br

**POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO
ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES DOS MEMBROS
INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO**

RESUMO

Contexto: A prevalência da doença venosa crônica é elevada e ocorre mais frequentemente em mulheres. De acordo com a definição da classificação clínica, etiológica, anatômica e fisiopatológica (CEAP), as veias reticulares estão incluídas na classe C1 e estão associadas principalmente com queixas estéticas. Várias técnicas invasivas têm sido utilizadas para o seu tratamento, incluindo a miniflebectomia, ablação a laser e ablação por radiofrequência. No entanto, uma vasta gama de agentes esclerosantes pode ser utilizada como alternativa minimamente invasiva, promovendo esclerose química da parede da veia. Embora esta técnica seja realizada rotineiramente em todo o mundo, não existe nenhum consenso sobre o agente químico mais eficaz e seguro para ser utilizado. **Casuística e Métodos:** Este projeto pretende incluir 96 pacientes e submetê-las a um tratamento duplo-cego após o processo de randomização. Os critérios de inclusão são: mulheres entre 18 e 69 anos, com veias reticulares com pelo menos 10 cm de comprimento em um membro inferior, na lateral da perna e/ou coxa. Serão excluídos pacientes do sexo masculino, pacientes do sexo feminino com doença venosa crônica CEAP 2 a 6, com alergias, gravidez, amamentação, com quaisquer problemas dermatológicos e pacientes com qualquer doença clínica descompensada. Todas as pacientes incluídas serão submetidas ao mapeamento venoso ultrassonográfico para descartar doença venosa não visível clinicamente, insuficiência da primeira válvula da croça da veia safena magna ou insuficiência do sistema venoso profundo. As pacientes serão randomizadas aleatoriamente em dois grupos, seguindo a ordem de inclusão, mantendo formato duplo cego. Um grupo receberá polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% e o outro grupo receberá glicose 75% pura para tratar veias reticulares por escleroterapia. Apenas uma sessão por paciente será realizada em um único membro. O volume de esclerosante não será superior a 5mL. O seguimento clínico após a sessão de escleroterapia vai incluir visitas nos dias: do tratamento (D0), 7 e 60 dias após o tratamento, sempre com documentação fotográfica. **Discussão:** O projeto destina-se a avaliar como objetivo primário a eficácia do tratamento em eliminar a veia reticular e secundário avaliar a segurança do método (complicações clínicas maiores, como Trombose Venosa Profunda, além de eventos menores, principalmente manchas de hiperpigmentação). **Resultados iniciais:** Quarenta e oito pacientes foram incluídos. Os resultados preliminares para estes pacientes mostram que 25 receberam tratamento, 2 foram excluídos, 22 retornaram após 7 dias e não ocorreu nenhum evento adverso maior. Até o momento, não foi possível estabelecer critérios de eficácia ou segurança porque nenhum paciente atingiu o tempo de retorno de 60 dias. **Conclusão:** Os dados provenientes deste estudo poderão ajudar os médicos a tomar decisões baseadas em evidência na escolha do melhor agente químico para o tratamento das veias reticulares.

ClinicalTrials.gov Identificador: NCT02054325.

Palavras-chave: Escleroterapia, Hipertônica, Solução esclerosante, Solução de glicose, Telangiectasias, Veias varicosas, Veias.

POLIDOCANOL VERSUS GLUCOSE FOR SCLEROTHERAPY TREATMENT OF RETICULAR VEINS OF THE LOWER LIMBS: STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

ABSTRACT

Background: The prevalence of chronic venous disease is high and occurs more frequently in females. According to the clinical, etiological, anatomical, and pathological classification (CEAP) definition, the reticular veins are included in the C1 class and are mainly associated with aesthetic complaints. Several invasive techniques are used for treatment, including mini phlebectomy, laser ablation, and radiofrequency ablation. However, a wide range of sclerosing agents may serve as minimally invasive alternatives, promoting chemical sclerosis of the vein wall. Although this technique is routinely performed around the world, there is no consensus on the most efficacious and safe chemical agent to be used. **Casuistic and Methods:** This project aims to enroll 96 patients and subject them to a double-blind treatment after the randomization process. Inclusion criteria are women between 18 and 69 years old with at least 10 cm long reticular veins in a lower limb, on the outer side of the leg/thigh. Patients with CEAP 2 to 6, or with allergies, pregnancy, performing breastfeeding, or with any dermatologic or clinical problems will be excluded. All patients included will be submitted to venous ultrasound mapping to rule out visible venous disease clinically in the desired area, the first valve insufficiency of the great saphenous vein, or failure of the deep venous system. All patients included will be randomized into two groups, one receiving 75% pure glucose and the other group receiving 0.2% polidocanol diluted in 70% glucose. Just one limb and one session per patient will be performed. The sclerosing agent volume will not exceed 5 mL. Clinical follow-up, after sclerotherapy session (D0), will include visits on days 7 and 60, always with photographic documentation. **Discussion:** The design is intended to evaluate, as primary endpoint, the treatment efficacy in eliminating the reticular vein, and secondly, to evaluate the safety of the method (major clinical complications, such as deep vein thrombosis, besides minor events such as hyperpigmentation spots). **Partial results:** Forty-eight patients have currently been enrolled. Preliminary results for these patients showed that 25 received treatments, patients have already been treated, 2 were excluded, and 22 returned after 7 days and showed no greater adverse events. To date, establishing efficacy criteria has not been possible, and no patients have reached the 60-day return point. **Conclusion:** Data from this study may help doctors make decisions based on evidence for the best chemical agent for the treatment of reticular veins.

Trial registration ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02054325.

Keywords: Glucose solution, Hypertonic, Sclerosing solutions, Sclerotherapy, Telangiectasis, Varicose veins, Veins

INTRODUÇÃO

De acordo com a classificação da clínica, etiológica, anatômica e fisiopatológica (CEAP), as veias reticulares são incluídas na classe C1 e são principalmente associadas com queixas estéticas [1]. Por definição, as veias reticulares são veias retilíneas, com diâmetro inferior a 3 mm, apresentam coloração azulada/esverdeada, localiza-se no tecido subcutâneo caracteristicamente dos membros inferiores, podendo fazer conexões com telangiectasias, com outras veias reticulares ou mesmo com veias perfurantes [2]. Sua etiologia é complexa e segue as mesmas características de todas as classes de doença venosa primária, destacando-se os distúrbios hormonais, histórico familiar, ortostatismo prolongado e obesidade [3,4]. No entanto, apesar de sua ocorrência comum, as condições fisiológicas e genéticas básicas permanecem pouco compreendidas [5].

O tratamento desse tipo de veia é apoiado, por alguns pesquisadores, como fator de melhora clínica e estética para os pacientes. Várias técnicas invasivas são comumente utilizadas para o seu tratamento, incluindo a miniflebectomia, ablação a laser e ablação por radiofrequência. Contudo, vários medicamentos têm sido utilizados como agentes esclerosantes da parede venosa, servindo como uma alternativa minimamente invasiva.

A escleroterapia pode ser a escolha de preferência dos pacientes pela sua simplicidade, rápido retorno as atividades cotidianas e reprodutibilidade [6,7]. Esse tratamento consiste em uma injeção de um agente esclerosante intraluminal da veia alvo, o que provoca agressão endotelial e subsequente oclusão dos segmentos venosos tratados.

Os agentes químicos descritos para escleroterapia foram divididos por categoria de ação: 1- Soluções hiperosmolares, as quais incluem a glicose hipertônica (ou dextrose – 50 a 75%) e a solução salina (11,3 a 23,4%) [6,8], sendo que estes atuam basicamente causando a desidratação e destruição das células endoteliais das veias onde são injetadas [9-11]; 2- Agentes detergentes, como o Ethamolin® (oleato de monoetanolamina 5%), o

Asclera® (polidocanol ou lauromacrogol 0,1 a 3%) e o Fibro-vein® (tetradecil sulfato de sódio – STS - 0,2%, 05%, 1% e 3%), os quais apresentam indicação mais específica segundo a literatura científica, promovendo a lipólise das células da parede da veia, onde há destruição do cimento celular e maceração endotelial, com grande poder escleroterápico, sendo possível, em alguns casos, a utilização desses medicamentos em forma de espuma, pelas técnicas de Tessari ou Monfreux, caracterizando maior poder ao agente escleroterápico [12-15]; 3- Agentes mistos ou irritantes químicos, como a glicerina crômica ou acrômica e o iodeto poli-iodetado, que danificam as células da parede venosa de forma corrosiva. Todos eles são conhecidos por serem eficazes no tratamento da doença venosa estética, apresentando regulamentação legal para uso variado a depender do país e uso clínico preferencial dependente da experiência pessoal do médico assistente.

Devido à sua eficácia e fácil manipulação, a utilização de polidocanol é muito comum em todo o mundo. Normalmente, ele é misturado com uma grande variedade de diluentes, tais como água destilada, ar ou glicose hipertônica. No entanto, efeitos colaterais podem ocorrer a partir do uso inadvertido dessas misturas, incluindo necrose tecidual, manchas de hiperpigmentação, reações alérgicas, e doenças sistêmicas como trombose venosa profunda (TVP) ou embolias pulmonares (EP). Dor no peito, tosse, alergias, anafilaxia, escotomas, e embolização gasosa são incomuns, mas eventos adversos graves já foram relatados em outros estudos em associação a este agente químico, embora estas questões possam ser mais comumente relacionadas com dosagens mal calculadas [16-18].

A escleroterapia química é ligeiramente dolorosa e o desconforto provocado está limitado ao local de punção e a infusão do medicamento escleroterápico, o que justifica um procedimento sem nenhum tipo de anestesia, sendo bem tolerado pelos pacientes. Contudo, a escleroterapia como forma de tratamento das veias reticulares é controversa

devido à sua associação com manchas e outros riscos, apesar de que esses temores não apresentam grande relevância, uma vez que a maior parte desses problemas são leves e autorresolutivos [3].

Estudos recentes têm demonstrado que várias formulações de polidocanol podem ser eficazes na escleroterapia de veias reticulares [13]. Nossos resultados preliminares mostraram efeitos positivos no tratamento das veias reticulares usando uma solução a polidocanol 0,2% diluído em glicose hipertônica 70%. Além disso, não houve uma ocorrência tão significativa de manchas de hiperpigmentação e efeitos colaterais maiores. Essa formulação para o polidocanol, descrito acima, já é disponível para escleroterapia no Brasil, apesar da falta de bibliografia científica sobre esta utilização. Levando em consideração essas informações, este protocolo tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança da escleroterapia de veias reticulares utilizando a formulação de polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% em comparação com a glicose 75% pura.

HIPÓTESE

Nossa hipótese é que polidocanol 0,2% diluído em glicose hipertônica 70% é superior à glicose 75% pura em eliminar as veias reticulares dos membros inferiores.

Além disso, ainda temos como hipótese que a solução de polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% não é inferior à glicose 75% pura em termos de segurança.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Este é um estudo de centro único, prospectivo, randomizado e triplo-cego para comparar a eficácia em promover o desaparecimento das veias reticulares tratadas em 60 dias e a segurança do tratamento, onde serão avaliadas as ocorrências de efeitos adversos

maiores (TVP, necroses de pele, entre outros) e menores (manchas de hiperpigmentação, manchas de hipopigmentação, pequenas úlceras, edema no local de aplicação, entre outros) comparando-se os resultados obtidos com os dois agentes esclerosantes (polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% contra glicose 75% pura).

O tamanho da amostra foi estimado em 96 membros tratados (ver "Análises estatísticas").

Seleção, inclusão e randomização

A amostra será de conveniência, com pacientes que aguardam e desejam ser submetidas à escleroterapia para tratamento estético de doença venosa leve em membros inferiores. As pacientes serão convidadas a participar do estudo mediante contato telefônico, seguindo a ordem de conveniência estabelecida por consulta à lista de espera do banco de dados eletrônico de nossa instituição. As pacientes contatadas serão agendadas para uma consulta ambulatorial para melhores explicações. Na primeira avaliação (consulta ambulatorial de triagem), as pacientes que apresentarem uma veia reticular de pelo menos 10 cm de comprimento na face externa da perna e / ou coxa de qualquer um dos membros inferiores serão convidados a participar do estudo.

Todas as pacientes serão amplamente informadas dos riscos e benefícios do estudo e deverão assinar um termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CEP) (ver "Ética"). A inclusão será feita de forma aleatória e randomizada, utilizando uma planilha gerada eletronicamente pelo programa de computador *Stat Trek* (<http://stattrek.com/Tables/Random.aspx>) de acesso livre baseado na *web*. Foram estabelecidos dois grupos de pacientes, sendo distribuídos de forma aleatória, para o tratamento com polidocanol 0,2% diluído em 70% de glicose (Grupo 1) e para o tratamento com glicose 75% pura (Grupo 2). Uma enfermeira treinada irá armazenar todos os dados durante toda a duração do estudo e manter a seu cargo todos os modos de

preparo para as soluções que serão utilizadas nos tratamentos. A solução será preparada na sala de medicação (diferente da sala de aplicação), sendo que o medicamento (5ml) será aspirado da ampola para uma seringa estéril que será identificada apenas com o número do protocolo da paciente, poucos minutos antes do uso, de forma que o médico que vai executar o procedimento não tenha contato com essa fase da pesquisa. Vale ressaltar que as duas medicações são incolores e inodoras, com viscosidade parecida, o que promoverá um cegamento eficiente.

Ética

Este estudo será realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, ISO14155 e diretrizes para Boas Práticas Clínicas. O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista, Estado de São Paulo, Brasil, aprovou este estudo, que foi registrado sob o número de protocolo CEP 4127-2012. A assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será obtida de todas as participantes do estudo antes da inclusão. Os indivíduos poderão sair deste estudo a qualquer momento sem qualquer constrangimento, sempre que desejarem.

O ClinicalTrials.gov identificador para esse estudo é NCT02054325, obtido em 03 de fevereiro de 2014.

Medidas pré-tratamento

As pacientes serão incluídas se apresentarem uma ou mais veias reticulares com um comprimento mínimo de 10 cm, sem dilatações ou tortuosidades ao exame físico. O mapeamento venoso ultrassonográfico será realizado antes do tratamento para confirmação do diagnóstico clínico. Os dados clínicos e epidemiológicos, como comorbidades, características demográficas e outras informações relevantes, serão

coletados em formulários para análise posterior. Todas as pacientes que não contemplarem os critérios de inclusão durante a avaliação de triagem serão encaminhadas para os ambulatórios específicos.

Critérios de inclusão e exclusão

Critério de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de Inclusão:	Critérios de Exclusão:
✓ Mulheres	✓ Homens
✓ Classificação da doença venosa CEAP C1(doença venosa leve)	✓ Classificação da doença venosa diferente de CEAP C1
✓ Presença de veia reticular com comprimento mínimo de 10 cm	✓ Restrição de mobilidade
✓ Idade mínima de 18 anos	✓ Histórico de Doença Arterial Periférica
✓ Idade máxima de 69 anos	✓ Dermatite no local de tratamento
✓ Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	✓ Não concordar com os termos da pesquisa
✓ Não utilizar medicamentos anticoagulantes	✓ Ter alergia a Polidocanol ou Glicose
✓ Disponibilidade para comparecer nas consultas médicas	✓ Histórico de Diabetes Mellitus ou Hipertensão Arterial descompensados
✓ Concordar em não engravidar durante o tratamento e 3 meses após.	✓ Gravidez
	✓ Insuficiência Cardíaca ou Respiratória
	✓ Hipotireoidismo ou hipertireoidismo descontrolados
	✓ Hipertensão pulmonar
	✓ TVP prévia, histórico familiar de TVP, trombofilias ou estados de hipercoagulabilidade
	✓ Asma ou enxaqueca

Área de tratamento

A área de tratamento será definida como sendo a face lateral de um dos membros inferiores, compreendido pelo terço médio-distal da coxa e médio-proximal da perna. A título de definição mais específica, deve seguir as referências anatômicas: usando a projeção da cabeça da fíbula como ponto inicial, uma linha imaginária é traçada longitudinalmente medindo 25 cm (para cima) e 15 cm (para baixo). Duas linhas adicionais de 15 cm serão traçadas perpendicularmente à primeira (transversal), uma na margem superior e outra na margem inferior, com ponto médio coincidente com a linha

longitudinal (7,5 cm de cada lado), descendo então linhas longitudinais a partir do limite dessas linhas transversais, definindo assim uma área retangular onde será realizada a aplicação dos medicamentos que serão testados com a finalidade de eliminar todas as veias reticulares da área (aproximadamente 600 cm²) (Figura 1). Veias da região poplítea não serão incluídas, exceto se fizerem parte de uma veia maior que deve ser tratada.

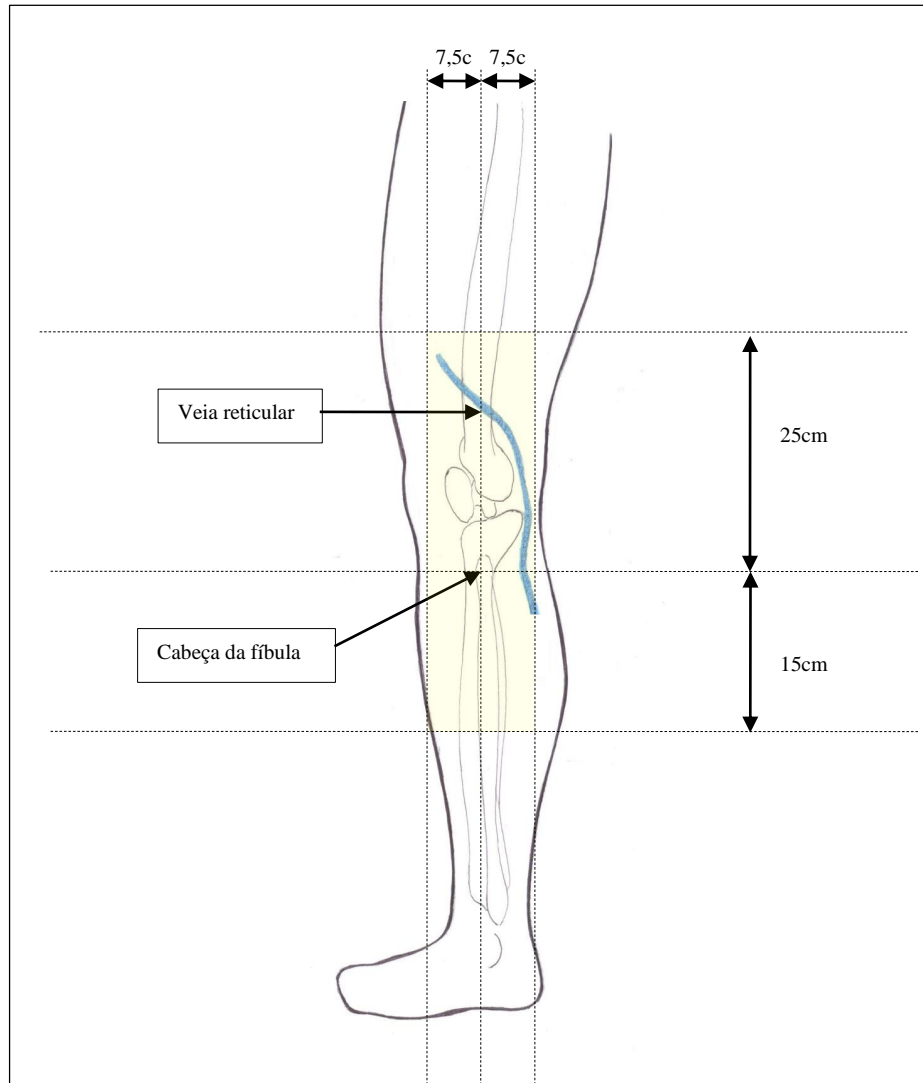


Figura 1. Representação esquemática da área de tratamento nessa pesquisa.

Registro fotográfico

A área de tratamento será fotografada para registrar as veias reticulares pré-tratamento (D0), após 7 dias do tratamento (D7) e mais tardiamente 60 dias após o tratamento (D60). Uma câmera de alta definição será utilizada para realizar todas as fotografias (D7000 Nikon Lens™: AF-S Nikkor 18-105 mm™ 1: 3.5-5.6G). Para evitar possíveis vieses, as comparações serão realizadas sempre no mesmo paciente antes e depois do tratamento, com a finalidade de se estabelecer o desaparecimento das veias reticulares tratadas (vide “Desfechos”). As pacientes serão fotografadas sempre na mesma posição, de pé sobre uma plataforma, com exposição da área alvo de frente para a câmera (paciente em posição lateral) e a câmera será posicionada aproximadamente a 1,0 m de distância do paciente. Uma régua de alta definição, padronizada, será afixada na plataforma para servir como escala no momento das análises fotográficas. O ambiente deve manter iluminação ideal. As fotografias serão armazenadas em arquivos para análise, a qual será feita com o software ImageJ™ de acesso livre na *web*. Cada foto será identificada apenas com o número do protocolo da paciente e o tempo no estudo (D0 – pré-tratamento; D7 – 7 dias após o tratamento; e D60 – 60 dias após o tratamento). O Software ImageJ™ será utilizado para fazer as medidas de comprimento das veias antes de serem tratadas, das veias residuais e das possíveis manchas de hiperpigmentação (medidas em pixels serão transformadas em centímetros por regra de três através de conversão pela régua de escala nas fotografias). Os resultados obtidos serão tabulados para análises estatísticas.

Tratamento (D0)

Após a fotografia pré-tratamento, todos os pacientes serão tratados de forma semelhante, com a finalidade de eliminar todas as veias reticulares da área alvo. Todos os procedimentos serão realizados pelo mesmo médico. A técnica de aplicação será

convencional, consistindo de cuidadosa aplicação para evitar infiltração do tecido subcutâneo. O procedimento será realizado até tornar as veias reticulares indetectáveis. O volume máximo permitido por punção não será superior a 0,3 mL. Serão utilizadas seringas plásticas de 3 ml com roscas (BD®) e agulhas será 13 × 0,4 mm (Terumo® - ou 27 G ½ polegadas) para o tratamento. As punções serão ocluídas com uma bolinha de algodão e um pedaço quadrado de fita cirúrgica microporosa. Logo após o tratamento, a área tratada será submetida à compressão elástica suave, utilizando-se uma faixa elástica de 1,5 m de comprimento (Atadress®) por um dia [19].

Todos os dados de tratamento serão coletados durante cada visita, incluindo o volume necessário para a solução de todo o desaparecimento de todas as veias reticulares na área alvo, o número de punções, possíveis reações alérgicas, e existência de pequenas varizes na área alvo. Além disso, a paciente será convidada a preencher um formulário para relatar o desconforto ou a dor desencadeada pelo tratamento (Figura 2).

NÚMERO DO PROTOCOLO _____


QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO (D0)

1) Qual o grau de desconforto que as telangiectasias (vasinhos) que estão em sua perna causam em sua vida, como por exemplo, para vestir certas roupas (shorts ou bermudas)?

() 0 = Nenhum
 () 1 = Muito pequeno
 () 2 = Pequeno
 () 3 = Moderado
 () 4 = Grande
 () 5 = Muito grande.

2) Classifique a dor que você teve durante o tratamento, sendo 0 ausência de dor e 10 a pior dor que você já sentiu na vida:

() 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10



3) Comparativamente com tratamentos similares que você já tenha feito, o procedimento que você acabou de fazer, em relação a dor, causou:

() menos dor () dor igual () mais dor () nunca fiz esse tipo de tratamento antes

4) Em sua opinião, o que causou mais dor durante o tratamento:

() Agulha () Líquido () pelos dois, agulha e líquido () não sei explicar

Por favor, **NÃO SE IDENTIFIQUE**, nós vamos usar apenas o número de protocolo.
 Isto é muito importante para essa pesquisa. Obrigado.

Figura 2. Formulário de avaliação para preenchimento pela paciente após o tratamento.

Os pacientes receberão um tubo de creme contendo heparina sódica a 0,5% para tratar os hematomas, o qual deverá ser aplicado duas vezes por dia, durante duas semanas e demais orientações apresentadas na Figura 3.

Para: _____ Data : _____

INSTRUÇÕES PARA A PACIENTE

- 1) Utilize a faixa elástica por 24h. Se você sentir qualquer incômodo ou dor retire-a imediatamente e fique sem ela.
- 2) Se ocorrer edemas (se o pé ou a perna edemaciarem-se), faça um repouso leve com as pernas elevadas com dois travesseiros. Repita o repouso a cada período do dia por uma hora. Se o edema piorar ou não melhorar em três dias, contate a equipe do estudo para uma melhor avaliação e tratamento.
- 3) Alguns hematomas e marcas poderão aparecer na área do tratamento e isso deve ser considerado normal. Faça uso do creme pós escleroterapia que foi fornecido pela equipe do estudo 2x/dia com massagens leves sobre os hematomas (creme de heparina sódica 0,5%). A maior parte das marcas devem desaparecer em 2 ou 3 semanas. Se você apresentar qualquer sinal diferente ou tiver dúvidas, contate a equipe do estudo para melhores esclarecimentos e tratamento.
- 4) Se você apresentar edema em todo o membro, vermelhidão, calor local ou ardência no local de tratamento, contate a equipe do estudo para receber o tratamento adequado.
- 4) Evite expor a área tratada ao sol durante o primeiro mês após o tratamento. Se isso não for possível, use protetor solar com fator de proteção igual ou superior a 30 antes da exposição para evitar manchas definitivas.
- 5) Você pode entrar em contato com a equipe do estudo para tirar dúvidas ou se apresentar sintomas a qualquer hora através do telefone (14) 3811-6305.

Serviço de Cirurgia Vascular.
Departamento de Cirurgia e Ortopedia, UNESP.
Médico Responsável Prof. Matheus Bertanha.
CRM: 113.496 – Cirurgião Vascular.

Figura 3. Ficha de instruções para o paciente após tratamento.

Pós-tratamento (D7)

No sétimo dia, uma nova avaliação clínica será realizada (com tolerância de ± 2 dias; D7). Nessa visita, os resultados iniciais do tratamento serão avaliados, com foco principal em eventos adversos (maiores ou menores), como alergias, edema, alterações respiratórias, síncope, escotomas, suspeita de TVP, hematomas e flebites. Se identificados, estes eventos adversos serão registrados em uma ficha para esta visita. As

flebites podem ocorrer com certa frequência, e estas serão drenadas com punções de agulha fina (13 × 4,5 BD®) e compressão suave. Nesta visita, uma fotografia com os mesmos padrões da primeira será realizada e armazenada para análise futura.

Pós-tratamento (D60)

Depois de 60 dias (com tolerância de ± 15 dias; D60), será feita a última avaliação clínica. Para solucionar as questões relativas à eficácia e também segurança, será feito o registro fotográfico nas mesmas condições já descritas. Além disso, quaisquer eventos adversos que a paciente possa vir a apresentar serão registrados (como alergias, edema, queixas respiratórias, síncope, escotomas, suspeitas de TVP, flebites, ulcerações, etc). Em caso de flebite tardia, o tratamento será o mesmo que foi descrito para o D7.

Desfechos

Objetivo primário (*Endpoint*)- eficácia

O objetivo primário (eficácia) basear-se-á na capacidade de cada tratamento em promover o desaparecimento das veias reticulares tratadas após 60 dias. A análise será feita comparando o comprimento das veias reticulares na fotografia pré-tratamento (D0) com possíveis veias residuais após 60 dias do tratamento, restrito a cada paciente (D60) [3]. Para isso, será utilizada a ferramenta de medida linear do software ImageJTM (transformação da medida em pixels por regra de três para centímetros). Análise da fotografia (D0 e D60) será realizada por dois avaliadores externos (dois cirurgiões vasculares com experiência no assunto) “cegos” para os tratamentos realizados. De acordo com a imagem, os julgadores vão atribuir pontuações para cada paciente em uma categorização, como segue representado na Figura 4. Antes das análises, os dois julgadores serão treinados com 10 fotografias pré e pós-tratamento de forma aleatória para padronização dos resultados.

RESULTADOS		
Objetivo Primário (Endpoint) – Eficácia do Tratamento		
RESULTADO	DESCRIÇÃO	NOTA
Excelente	Eliminação completa das veias reticulares na área de tratamento	5
Muito Bom	Presença de veias reticulares de até 1 cm de comprimento na área de tratamento	4
Bom	Presença de veias reticulares de 1 cm a 3 cm de comprimento na área de tratamento	3
Regular	Presença de veias reticulares de 3 cm a 5 cm de comprimento na área de tratamento	2
Ruim	Presença de veias reticulares de 5 cm a 9 cm de comprimento na área de tratamento	1
Ineficaz	Presença de veias reticulares com mais de 9 cm de comprimento	0

Figura 4. Categorização por pontuação dos resultados obtidos após o tratamento das veias reticulares por escleroterapia com os medicamentos do estudo (*Score* de eficácia).

Se ainda permanecerem resultados conflitantes (divergência de 1 ponto nas notas), um terceiro avaliador previamente treinado será convidado a analisar essas imagens de forma independente, ponderando então qual das duas notas será adotada. No entanto, se existem resultados mais conflitantes (com diferença de notas superiores a 2 pontos), uma conferência entre os dois julgadores e o terceiro avaliador será organizada para se definir um consenso sobre a pontuação final, mantendo-se os resultados “cegos”.

Objetivo secundário (Endpoint) – segurança

Qualquer tipo de evento adverso (maior ou menor) que surgir durante o período do estudo será pesquisado. Os eventos adversos maiores (como TVP, por exemplo) serão reportados ao CEP. Uma ficha contendo todas as informações relativas a dor provocada pelo procedimento, hematomas, flebites, edemas, síncope e suspeita de TVP será preenchida em cada consulta (D0, D7 e D60). Todos os eventos adversos serão analisados nos objetivos secundários.

As manchas de hiperpigmentação que eventualmente venham a ser provocadas pelo tratamento das veias reticulares, evento adverso esperado para o estudo [16], serão analisadas da mesma maneira que foi apresentada na seção “Objetivo primário”, essas medidas serão analisadas de forma “cega” em relação ao tratamento. Os julgadores vão atribuir pontuações para cada paciente em uma categorização, como pode ser observado na Figura 5. Quaisquer resultados conflitantes nas pontuações atribuídas serão conduzidas da mesma forma apresentada anteriormente na seção “Objetivo primário”.

RESULTADOS		
OBJETIVO SECUNDÁRIO – Segurança do Tratamento “manchas de hiperpigmentação”		
RESULTADO	DESCRIÇÃO	NOTA
Excelente	Não hiperpigmentação visível na área do tratamento	5
Muito Bom	Presença de apenas um ponto de hiperpigmentação até 1 cm de comprimento na área de tratamento	4
Bom	Presença de 2 a 3 pontos de hiperpigmentação de até 1 cm de comprimento na área de tratamento	3
Regular	Presença de 4 a 5 pontos de hiperpigmentação até 1 cm de comprimento ou uma linha de hiperpigmentação de até 5 cm de comprimento na área de tratamento	2
Ruim	Presença de mais de 5 pontos de hiperpigmentação de até 1 cm de comprimento ou uma linha de hiperpigmentação com mais de 5 cm e menos de 9 cm de comprimento na área de tratamento	1
Ineficaz	Presença de uma linha de hiperpigmentação maior do que 9 cm de comprimento ou sobre toda a extensão inicial que foi tratada	0

Figura 5. Categorização por pontuação dos resultados obtidos após o tratamento das veias reticulares por escleroterapia com os medicamentos do estudo como objetivos secundários “manchas de hiperpigmentação” (*Score* de segurança).

Outros dados epidemiológicos coletados tais como dados demográficos e cor da pele serão comparados entre si com a finalidade de se tentar estabelecer fatores externos com implicações nos resultados, principalmente para manchas de hiperpigmentação.

Análises estatísticas

Com base em $\alpha = 0,05$ e assumindo que um desvio padrão na pontuação do objetivo primário seja de 1.5, a inclusão de 48 participantes em cada grupo, nós teremos um poder $>80\%$ para detectar uma diferença mínima em dezenas de 0,9. Vale lembrar que apenas um membro inferior será incluído por paciente e as análises serão realizadas comparando resultados obtidos por paciente. Presume-se que ocorra uma perda natural de 10% dos participantes durante o estudo. Para tentar reduzir a probabilidade de falha devido à perda de seguimento, serão incluídos pelo menos 106 pacientes.

Os dados serão avaliados através do teste t de Student ou pelo teste de análise não paramétrica de Mann-Whitney (se as condições relevantes não forem atendidas). As variáveis categóricas (por exemplo proporções) serão comparadas entre grupos usando o teste χ^2 ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Comparações múltiplas serão realizadas pelo teste de associação de Goodman. Todas as análises estatísticas serão realizadas utilizando o software STATA® v11 (StataCorp, College Station, TX, EUA).

Efeitos adversos esperados

Ambas as drogas selecionadas para o estudo (Polidocanol 0,2% diluído em Glicose 70% e glicose 75% pura) são amplamente utilizados como agentes esclerosantes em procedimentos estéticos venosos no Brasil. Existem raros relatos eventos adversos com uso de glicose 75%, mas o Polidocanol tem sido associado com uma frequência um pouco maior a eventos adversos, a depender da forma como é aplicado e volume empregado, como embolia gasosa e TVP. Dor, edema, manchas, flebites e pequenas úlceras são eventos adversos menores relacionados mais frequentemente com estes agentes. Os eventos adversos maiores serão notificados ao CEP.

Resultados preliminares

Quarenta e oito pacientes já foram incluídos; 25 pacientes receberam o tratamento do estudo, 2 pacientes foram excluídos devido a um erro de seleção por apresentarem varizes associadas às veias reticulares, e nenhum paciente apresentou eventos adversos maiores na visita de 7 dias (D7). No entanto, a maioria dos casos já tratados apresentou apenas pequeno hematoma local. No momento não é possível a determinação de eficácia dos agentes esclerosantes, uma vez que nenhum paciente concluiu o estudo e este só será revelado após o término de todas as análises (triplo cego).

Esperamos que esta pesquisa possa responder algumas das perguntas relacionadas à segurança e eficácia destes agentes esclerosante, incluindo as vantagens e limitações para cada um. Finalmente, nós esperamos determinar a superioridade de um agente sobre o outro.

DISCUSSÃO

Vários estudos têm demonstrado que a escleroterapia pode ser viável no tratamento das veias reticulares dos membros inferiores com uso de vários agentes esclerosantes [20-22]. No entanto, nenhum estudo apresentou os efeitos do Polidocanol 0,2% diluído em Glicose em 70% em comparação com a Glicose 75% pura. O objetivo desse projeto está em comparar a eficácia e segurança desses agentes, além de tentar determinar a superioridade de um sobre o outro. Os objetivos secundários consistem na avaliação da dor desencadeada pelo agente esclerosante, bem como a ocorrência de eventos adversos como flebites e manchas [16]. Além disso, temos a intenção de relatar a ocorrência das manchas hiperocrômicas relacionadas ao tratamento. Estas informações serão criteriosamente analisadas por dois cirurgiões vasculares especialistas no assunto e possivelmente vão ajudar aos médicos na tomada de decisões para a melhor modalidade terapêutica para as veias reticulares.

Estado Ensaio

Este trabalho está recrutando pacientes desde setembro de 2013. A conclusão para este estudo é estimada para dezembro de 2014.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

Financiamento

Este estudo recebeu apoio financeiro de "Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP" sob o protocolo número 11034-0/2012.

Agradecimentos

Os autores agradecem a agência de financiamento do Estado de São Paulo (FAPESP) por ter financiado este estudo, sob o protocolo de número 11034-0/2012.

Artigo publicado na revista *Trials*

Bertanha, Matheus, et al. "Polidocanol versus hypertonic glucose for sclerotherapy treatment of reticular veins of the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial." *Trials* 15.1 (2014): 497. Vide "Anexo 4 A – B"

REFERÊNCIAS

1. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M, Ruckley CV, Smith PC, Wakefield TW, American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification: **Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement.** *J Vasc Surg.* 40.6 (2004):1248-1252.
2. Porter JM, Moneta GL: **Reporting standards in venous disease - an update.** *J Vasc Surg.* 21.4 (1995):635-645.
3. Peterson JD, Goldman MP, Weiss RA, Duffy DM, Fabi SG, Weiss MA, Guiha I: **Treatment of reticular and telangiectatic leg veins: double-blind, prospective comparative trial of polidocanol and hypertonic saline.** *Dermatol Surg.* 38.8 (2012):1322-1330.
4. McCoy S, Evans A, Spurrier N: **Sclerotherapy for leg telangiectasia – a blinded comparative trial of polidocanol and hypertonic saline.** *Dermatol Surg.* 25.5 (1999):381-386.
5. Benigni JP, Bihari I, Rabe E, Uhl JF, Partsch H, Cornu-Thenard A, Jawien A, UIP - Union Internationale de Phlébologie: **Venous symptoms in C0 and C1 patients: UIP consensus document.** *Int Angiol.* 32.3 (2013):261-265.
6. **Guidelines of care for sclerotherapy treatment of varicose and telangiectatic leg veins.** *J Am Acad Dermatol.* 34.3 (1996):523-528.
7. Hobbs JT: **Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins: a random trial.** *Arch Surg.* 109.6 (1974):793.
8. Schwartz L, Maxwell H: **Sclerotherapy for lower limb telangiectasias.** *Cochrane Database Syst Rev.* 12 (2011):CD008826.

9. Tisi PV, Beverley C, Rees A: **Injection sclerotherapy for varicose veins.**
Cochrane Database Syst Rev. 4 (2006):CD001732.
10. Bergan JJ, Weiss RA, Goldman MP: **Extensive tissue necrosis following high concentration sclerotherapy for varicose veins.** *Dermatol Surg.* 26.6 (2000):535-542.
11. Willenberg T, Smith PC, Shepherd A, Davies AH: **Visual disturbance following sclerotherapy for varicose veins, reticular veins and telangiectasias: a systematic literature review.** *Phlebology* 28.3 (2013):123-131.
12. Conrad P, Malouf GM, Stacey MC: **The Australian Polidocanol (Aethoxysklerol) Study - Results at 2 Years.** *Dermatol Surg.* 21.4 (1995):334-336.
13. Sadick NS: **Hyperosmolar versus detergent sclerosing agents in sclerotherapy.** *J Dermatol Surg Oncol.* 20.5 (1994):313-316.
14. Zhang J, Jing Z, Schliephake DE, Otto J, Malouf GM, Gu YQ: **Efficacy and safety of Aethoxysklerol®(polidocanol) 0.5%, 1% and 3% in comparison with placebo solution for the treatment of varicose veins of the lower extremities in Chinese patients (ESA-China Study).** *Phlebology* 27.4 (2012):184-190.
15. Kobayashi S, Crooks S, Eckmann DM: **Dose and time dependent liquid sclerosant effects on endothelial cell death.** *Dermatol Surg.* 32.12 (2006):1444-1452.
16. Duffy DM: **Sclerosants: a comparative review.** *Dermatol Surg.* 36.s2 (2010):1010-1025.
17. Ceulen RP, Sommer A, Vernooy K: **Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins.** *N Engl J Med.* 358.14 (2008):1525-1526.
18. Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, Stillo F: **Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation.**
Dermatol Surg. 28.2 (2002):153-155.

19. Partsch H, Clark M, Mosti G, Steinlechner E, Schuren J, Abel M, Benigni JP, Coleridge-Smith P, Cornu-Thénard A, Flour M, Hutchinson J, Gamble J, Issberner K, Juenger M, Moffatt C, Neumann HA, Rabe E, Uhl JF, Zimmet S: **Classification of compression bandages: practical aspects.** *Dermatol Surg.* 34.5 (2008):600-609.
20. Kern P, Ramelet AA, Wutschert R, Bounameaux H, Hayoz D: **Single blind, randomized study comparing chromated glycerin, polidocanol solution, and polidocanol foam for treatment of telangiectatic leg veins.** *Dermatol Surg.* 30.3 (2004):367-372.
21. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Zabel M, German Society of Phlebology: **Guidelines for sclerotherapy of varicose veins (ICD 10: I83. 0, I83. 1, I83. 2, and I83. 9).** *Dermatol Surg.* 30.5 (2004):687-693.
22. Rabe E, Breu F, Cavezzi A, Smith PC, Frullini A, Gillet J, Guex J, Hamel-Desnos C, Kern P, Partsch B, Ramelet A, Tessari L, Pannier F, for the Guideline Group: **European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders.** *Phlebology* 29.6 (2013):338-354.

CAPÍTULO IV - ARTIGO ORIGINAL

**ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO
PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS
GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS
RETICULARES EM MEMBROS INFERIORES**

*Randomized, controlled and triple blind clinical trial comparing polidocanol diluted
in glucose versus pure glucose to treatment of reticular vein in lower limbs*

Matheus Bertanha*

Doutorando e Professor Assistente do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Regina Moura

Professora Assistente Doutora da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Hamilton de Almeida Rollo

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento
de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Winston Bonetti Yoshida

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento
de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Marcone Lima Sobreira

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

*Endereço

Matheus Bertanha

Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista

Campus de Botucatu- CEP 18618-970 - Botucatu- São Paulo- Brasil

TEL: 55-14-38801444; Fax: 55-14-38157428

Email: matheusbertanha@fmb.unesp.br

**ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO
PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUÍDO EM GLICOSE VERSUS
GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS
RETICULARES EM MEMBROS INFERIORES**

RESUMO

Contexto: As veias reticulares são veias com diâmetro inferior a 3 mm que se apresentam em linha reta, de coloração azulada/esverdeada e localizando-se no tecido subcutâneo dos membros inferiores. De acordo com o *American Venous Forum* as veias reticulares são classificadas como doença venosa leve CEAP C1. Muitas vezes estão associadas a queixas estéticas e sintomatologia leve. Uma vasta gama de agentes esclerosantes pode ser utilizada como alternativa minimamente invasiva para escleroterapia dessas veias. Embora esta técnica seja realizada rotineiramente, não existe consenso bem estabelecido sobre qual seria o agente esclerosante mais eficaz e seguro. **Objetivos:** Primário: avaliar os desfechos de eficácia, em eliminar as veias reticulares da área alvo e o desfecho de segurança manchas de hiperpigmentação; Secundários: desfechos de segurança como a ocorrência de eventos adversos maiores e menores e investigar demais eventos que possam se correlacionar com a doença e com os desfechos primários. **Casuística e Métodos:** Foram incluídos 106 pacientes do sexo feminino, sendo estes randomizados em dois grupos para o tratamento escleroterápico de veias reticulares, após assinatura de TCLE: grupo 1 - polidocanol 0,2% diluído em glicose 70%; e grupo 2 - glicose 75% pura. Em apenas uma sessão de escleroterapia, com volume máximo de 5mL de escleroterápico, foram tratadas todas as veias reticulares da face lateral da perna e coxa de um membro inferior. Um exame ultrassonográfico foi realizado antes do tratamento para excluir comprometimentos dos sistemas venosos superficial e profundo. Foram realizados: uma consulta para o tratamento (D0) e dois retornos, com 7 e 60 dias (D7 e D60). Registro fotográfico padronizado pré-tratamento e em todos os retornos, além de coleta de dados clínicos. As fotografias foram analisadas após o término do estudo com uso da ferramenta de medida linear do software ImageJ™, por dois avaliadores independentes. **Resultados:** 93 pacientes concluíram o estudo, sendo 43 pacientes alocadas para o grupo 1 e 50 para grupo 2. O grupo 1 apresentou, estatisticamente, melhor eficácia percentual na eliminação das veias reticulares em comparação com o grupo 2 ($p < 0,001$). Não ocorreu nenhum evento adverso maior. Não foi possível estabelecer diferença estatística entre os grupos quanto ao evento de segurança manchas de hiperpigmentação e também quanto aos demais fatores investigados. **Conclusão:** Os agentes esclerosantes testados foram capazes de eliminar parcialmente as veias reticulares tratadas, entretanto, a solução contendo polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% se comprovou mais eficaz. A ocorrência de manchas de hiperpigmentação esteve presente nos dois grupos de tratamento e não foi possível estabelecer a superioridade de nenhum dos tratamentos.

ClinicalTrials.gov Identificador: NCT02054325.

Palavras-chave: Solução de glicose, Hipertônica, Solução esclerosante, Escleroterapia, Veias varicosas, Veias.

**RANDOMIZED, CONTROLLED AND TRIPLE BLIND CLINICAL TRIAL
COMPARING POLIDOCANOL DILUTED IN GLUCOSE VESUS PURE
GLUCOSE TO TREATMENT OF RETICULAR VEIN IN LOWER LIMBS**

ABSTRACT

Background: Reticular veins are veins with diameter less than 3 mm that appear straight, bluish / greenish color and located in the subcutaneous tissue of the lower limbs. According to the *American Venous Forum*, reticular veins are classified as mild venous disease CEAP C1. They are often associated with aesthetic complaints and mild symptoms.. A wide range of sclerosing agents can be used as a minimally invasive alternative for sclerotherapy of these veins. While this technique is routinely performed, there is no well-established consensus about which sclerosing agent more effective and safer. **Objective:** Primary: to assess the effectiveness of outcomes in eliminating the reticular veins of the target area and safety outcome hyperpigmentation spots; Secondary: occurrence of major and minor adverse events and investigate other events that can be correlated with the disease and the primary outcomes. **Methods:** We included 106 female patients. A randomized controlled and blind triple study design, two groups of treatment of reticular veins by sclerotherapy were compared: Group 1 - polidocanol 0.2% diluted in glucose 70%; and Group 2 - 75% pure glucose. A sole sclerotherapy session, with a maximum volume of 5 mL of sclerosing agent, reticular veins of the lateral aspect of the leg and thigh of a lower limb. Patients were treated at a screening consultation and selection. An ultrasound examination was performed before treatment to exclude dysfunction of deep and superficial venous systems. Scheduled visits: a query for the treatment (D0) and two returns, with 7 and 60 days (D7 and D60). Standardized photographic record was made pretreatment and at all return visits. Clinical data were pooled. The photographs were analyzed after the completion of the study with use of the linear measurement tool ImageJ™ software (two blinded and independent evaluators). **Results:** 93 patients completed the study, 43 patients allocated to group 1 and 50 for group 2. Group 1 had statistically the best percentage effectiveness in eliminating the reticular veins compared with group 2 ($p < 0.001$). There were no major adverse events. It was not possible to establish statistical difference between the groups related to spots of hyperpigmentation. **Conclusion:** The sclerosing agents were able to partially remove the treated reticular veins; however, polidocanol solution containing 0.2% glucose diluted in 70% was more effective. The occurrence of hyperpigmentation spots was present in the two treatment groups and was not possible to establish the superiority of any of the treatments.

Trial registration ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02054325.

Keywords: Glucose solution, Hypertonic, Sclerosing solutions, Sclerotherapy, Varicose veins, Veins.

INTRODUÇÃO

A doença venosa crônica é altamente prevalente na população geral, sendo mais frequente na população do sexo feminino e em suas apresentações mais leves, são causa frequente de queixa estética nos consultórios médicos. As veias reticulares são veias com diâmetro inferior a 3 mm que se apresentam em linha reta, têm coloração azulada/esverdeada e localizam-se no tecido subcutâneo dos membros inferiores [1,2]. De acordo com a classificação clínica, etiológica, anatômica e fisiopatológica (classificação CEAP – *American Venous Forum*, 2004), as veias reticulares são incluídas na classe C1 (doença venosa leve) e são principalmente associadas com queixas estéticas [3,4]. Várias técnicas são comumente utilizadas para o seu tratamento, incluindo a miniflebectomia, ablação a laser e ablação por radiofrequência [5-8]. Contudo, muitos especialistas têm utilizado uma vasta gama de agentes esclerosantes como alternativa menos invasiva para o tratamento esclerosante das veias reticulares [9,10]. Desde os princípios da técnica de escleroterapia, a escolha do agente esclerosante, bem como seus modos de aplicação vêm sofrendo contínuo desenvolvimento [11,12]. Como justificativa para o tratamento das veias reticulares de forma precoce, pode-se promover alívio de sintomas locais, prevenção de evolução da doença, melhorar a hemodinâmica venosa local e colaborar com a melhora estética [13].

Os medicamentos escleroterápicos disponíveis são divididos de acordo com a sua categoria de ação: 1- Agentes hiperosmolares, como a glicose hipertônica e a solução salina hipertônica, que atuam causando a desidratação e destruição das células endoteliais das veias onde são injetadas [8-11]; 2- Agentes detergentes, como o polidocanol (Asclera®), oleato e de etanolamina (Ethamolin®) e tetradecil sulfato de sódio (Sotradecol® - STS), que atuam como detergentes nos lipídeos da parede da veia, destruindo o cimento celular e causando maceração endotelial [6, 14-16]; 3- Agentes

mistos ou irritantes químicos, como a glicerina crômica ou acrômica e o iodeto poliiodetado, que danificam as células da parede venosa de forma corrosiva.

Eventos adversos são relatados com o uso de todos os agentes esclerosantes, sendo pouco comuns quando se utiliza a glicose e um pouco mais frequentes com o polidocanol, porém ainda considerados muito raros com etiologia não esclarecida e geralmente associados a superdosagem (dor no peito, lipotímias, alterações neurológicas transitórias, tosse, alergias, pruridos, irritação cutânea, anafilaxia, urticárias, escotomas, injeções arteriais inadvertidas, e embolização gasosa, necrose tecidual, endureção cutânea, escaras, úlceras, manchas de hiperpigmentação ou despigmentação, periflebites, tromboflebites superficiais, Trombose Venosa Profunda – TVP, embolia pulmonar – EP entre outros) [17–19].

A escleroterapia é usualmente feita sem anestesia, uma vez que costuma ser pouco dolorosa e bem tolerada pelos pacientes. Aparelhos sopradores de ar gelado ou aplicação prévia de pomadas anestésicas são apontados como soluções para casos onde há baixa tolerância do paciente à dor. A recuperação clínica é em geral rápida e sem restrições ao retorno à vida cotidiana. Entretanto, a indicação do tratamento escleroterápico de veias reticulares não é consensual na literatura, uma vez que pode ser relacionado às complicações acima citadas, embora estas sejam, em sua maioria, leves, de pouca relevância clínica e autorresolutivas [20].

Como alternativa para melhorar o resultado da escleroterapia, várias formulações contendo misturas de classes de escleroterápicos vêm sendo testados há muito tempo [9]. Alguns autores apresentaram resultados melhores em relação a ocorrência de manchas quando utilizaram diluições de escleroterápicos detergentes em hiperosmolares para o tratamento de telangiectasias [9]. Seguindo essa premissa, realizamos este estudo clínico,

onde foi comparada a diluição de polidocanol 0,2% em glicose 70% contra glicose 75% pura, em termos de eficácia e segurança.

OBJETIVOS

Objetivou-se avaliar a resposta do tratamento escleroterápico de veias reticulares de membros inferiores comparando-se o polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% com glicose 75% pura, de forma primária quanto a eficácia em promover a eliminação das veias tratadas e a segurança em relação a ocorrência de manchas de hiperpigmentação. Secundariamente, avaliou-se também a segurança dos métodos quanto a ocorrência de outros eventos adversos maiores ou menores e também de outros fatores que pudessem estar envolvidos com os resultados apresentados.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Desenho do estudo e Organização

O presente estudo foi randomizado, controlado, prospectivo, triplo-cego, realizado em um único centro, com a finalidade de comparar a eficácia e segurança de dois medicamentos escleroterápicos de uso livre (polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% contra glicose 75% pura) para o tratamento de veias reticulares em membros inferiores.

Os autores desse estudo foram os responsáveis pelo desenho, formulação dos protocolos, supervisão das atividades relacionadas ao estudo, compilação os dados, bem como realizar as análises de dados e se responsabilizam integralmente pela confiabilidade dos dados que são aqui apresentados. Os protocolos empregados neste estudo foram publicados previamente na revista *Trials* [21].

Todos os pacientes foram amplamente informados sobre riscos e benefícios do tratamento a que foram expostos, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista - UNESP, registrado sob o número de protocolo CEP 4127-2012. Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, ISO14155 e diretrizes para Boas Práticas Clínicas. O identificador *ClinicalTrials.gov* para esse estudo é NCT02054325, obtido em 03 de fevereiro de 2014.

Pacientes

A amostra foi estatisticamente calculada e o recrutamento dos pacientes foi feito de forma casual e consecutiva. Foram obtidos de acordo com o interesse dentre pacientes seguidos em ambulatório especializado no Serviço e que aguardavam em uma fila única para a realização de tratamento escleroterápico. Foi criado um ambulatório específico para triagem dos pacientes que aceitaram convite telefônico para participar desta pesquisa. Todos os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão ou apresentaram algum critério de exclusão foram redirecionados para os ambulatórios apropriados da mesma instituição. Os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de Inclusão e Exclusão	
Critérios de Inclusão:	Critérios de Exclusão:
✓ Mulheres	✓ Homens
✓ Classificação da doença venosa CEAP C1(doença venosa leve)	✓ Classificação da doença venosa diferente de CEAP C1
✓ Presença de veia reticular com comprimento mínimo de 10 cm	✓ Restrição de mobilidade
✓ Idade mínima de 18 anos	✓ Histórico de Doença Arterial Periférica
✓ Idade máxima de 69 anos	✓ Dermatite no local de tratamento
✓ Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	✓ Não concordar com os termos da pesquisa
✓ Não utilizar medicamentos anticoagulantes	✓ Ter alergia a polidocanol ou glicose
✓ Disponibilidade para comparecer nas consultas médicas	✓ Histórico de Diabetes Mellitus ou Hipertensão Arterial Sistêmica descontrolada
✓ Concordar em não engravidar durante o tratamento e 3 meses após.	✓ Gravidez
	✓ Insuficiência Cardíaca ou Respiratória
	✓ Hipotireoidismo ou hipertireoidismo descontrolados
	✓ Hipertensão pulmonar
	✓ TVP prévia, histórico familiar de TVP, trombofilias ou estados de hipercoagulabilidade
	✓ Asma ou enxaqueca

Randomização e Regimes de Tratamento

A randomização foi feita para dois grupos utilizando uma planilha gerada eletronicamente pelo programa de computador *Stat Trek* (<http://stattrek.com/Tables/Random.aspx>) de acesso livre baseado na *web*: Grupo 1-recebeu o tratamento com polidocanol 0,2% diluído em 70% de glicose; Grupo 2-tratamento com glicose 75% pura. As medicações tinham aspecto semelhante nas seringas (incolores, inodoras e mesma viscosidade). Uma enfermeira treinada foi responsável pelo

manejo e preparações das medicações para o estudo, o que foi realizado em uma sala de medicação, separada do consultório de tratamento, minutos antes do uso. O medicamento foi transportado em uma seringa de plástico de 10mL (BD®) com identificação codificada (número do protocolo do paciente), de modo que, nem o paciente, nem o médico, tinham conhecimento do seu conteúdo (5mL de um dos medicamentos da pesquisa).

A área de tratamento foi definida como sendo um retângulo imaginário de 600cm², com 25cm de comprimento e 15cm de largura localizado na face lateral da coxa médio distal e perna proximal e média de um dos membros inferiores (vide esquema representativo em “Anexo 5” e a seguir exemplo real na Figura 1).

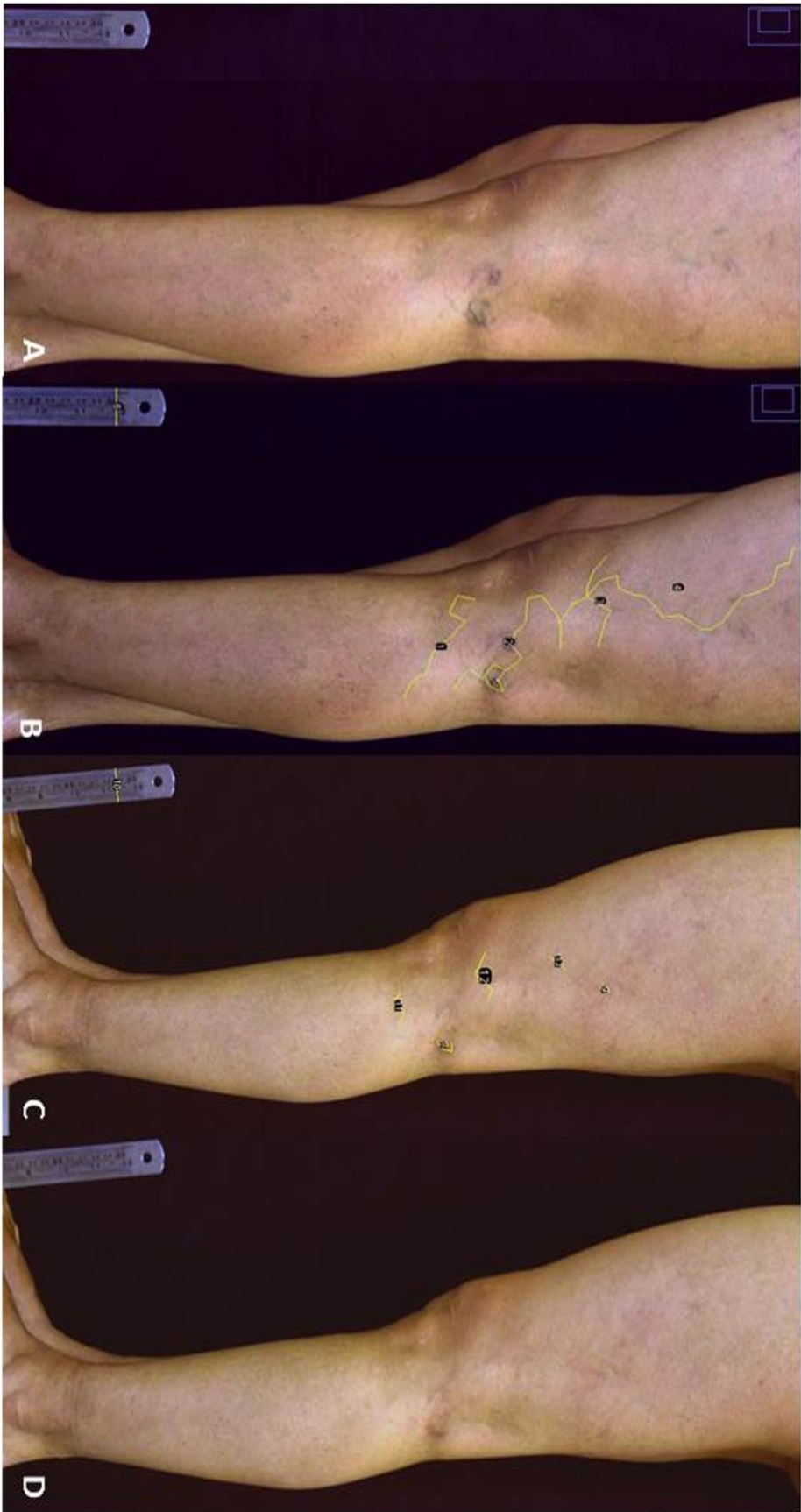


Figura 1. Exemplo de Veias reticulares. **A** – antes do tratamento, com veias reticulares em coxa e perna direita (D0); **B** – antes do tratamento com medidas lineares em imageJ™ (comprimento total); **C** - 60 dias após o tratamento (D60) onde foi observada grande melhora da veia tratada e alguns pontos de manchas de hiperpigmentação (resultado final); **D** – após 60 dias (D60) – com medidas lineares dos pontos de manchas de hiperpigmentação com o software ImageJ™,

Uma câmera de alta definição foi utilizada para fazer todas as fotografias (D7000 Nikon Lens TM: AF-S Nikkor 18-105 mm TM 1: 3.5-5.6G). As pacientes foram posicionadas de pé sobre uma plataforma, com a área alvo de frente para a câmera, a uma distância de 1,0m e iluminação natural. Uma escala centimetrada (régua de metal padronizada de alta resolução) foi afixada na plataforma e serviu de referência. As fotografias foram feitas em todas as visitas agendadas.

O volume máximo por punção foi de 0,3mL e foram realizadas punções até o desaparecimento completo das veias reticulares da área alvo, sempre pelo mesmo médico. Os orifícios das punções foram ocluídos com uma bolinha de algodão e um pedaço quadrado de fita cirúrgica microporosa; em seguida a área tratada foi submetida à compressão elástica leve com uma faixa elástica (Atadress®) por um dia. (Figura 2)



Figura 2. Exemplo de paciente que recebeu o tratamento escleroterápico em veia reticular na lateral da perna e coxa esquerda. A- após a escleroterapia de veia reticular com punções ocluídas com fita microporosa e bolinhas de algodão; B- após a aplicação da faixa elástica para compressão suave.

As pacientes foram orientadas a: 1- retirar a faixa em 24h; 2- fazer pequenos momentos de repouso com elevação do membro com dois travesseiros caso apresentassem algum edema na área de tratamento; 3- usar creme contendo heparina sódica a 0,5% para tratar eventuais hematomas (2x/dia até melhora – fornecido pela equipe do estudo para todas as pacientes); 4- não se expor ao sol durante o período da

pesquisa; 5- comparecer aos retornos agendados; 6- contatar a equipe do estudo, a qualquer momento, em caso de dúvidas ou sintomas (vide “Anexo 6”)

Supervisão e Acompanhamento

As consultas foram agendadas: no dia do tratamento (D0), 7 dias e 60 dias após o tratamento (D7 e D60, respectivamente). O registro fotográfico padronizado da área alvo foi obtido imediatamente antes do tratamento (D0), e em todos os retornos. Imediatamente após a sessão de tratamento (D0), foi aplicado o questionário referente ao nível de insatisfação da paciente com a doença (incômodo), dor relacionada ao procedimento e outras comparações (vide “Anexo 3”). Dados clínicos obtidos na primeira consulta foram registrados em um formulário específico (informações referentes ao volume de medicação necessária para o tratamento, número de punções e reações alérgicas). Nas demais visitas de retorno, um protocolo sobre estado clínico e quaisquer complicações foi seguido e aplicado (Figura 3)

Sintoma		Sim	Não	Tempo (dias)		
Dor						
Enxaqueca						
Hematomas				-----		
Síncopes				-----		
Escotomas				-----		
Edema	Local do tratamento					
	Acometeu o pé					
	Acometeu a panturrilha			US TVP	+	-

Figura 3. Eventos adversos pesquisados nas consultas de retorno (D7 e D60)

Desfecho de eficácia

O objetivo primário deste estudo foi analisar a eficácia do tratamento em promover o desaparecimento das veias reticulares ao serem submetidas a escleroterapia com os medicamentos do estudo, com seguimento de 60 dias. Para isso, foi realizada a medida das veias reticulares pré-tratamento (D0) e pós-tratamento (D60) utilizando-se a ferramenta de medida linear o software ImageJ™. Isso permitiu a captação das medidas em pixels, que foram então transformados em centímetros em cada fotografia, através de regra de três simples, utilizando-se a referência da régua que serviu de escala. Dessa forma, eventuais distorções provocadas por variações de distância foram corrigidas. Cada fotografia foi analisada dessa forma por dois avaliadores externos sem conhecimento dos medicamentos usados. Os avaliadores foram dois cirurgiões vasculares com experiência no assunto, treinados antes das análises definitivas com imagens aleatórias de 10 pacientes, para padronização. Os dados obtidos foram submetidos às análises estatísticas.

Desfechos de segurança

Ainda como objetivo primário do estudo, foi analisado a ocorrência de manchas de hiperpigmentação como parte do quesito segurança. As manchas de hiperpigmentação foram analisadas da mesma maneira como foi feito para o desfecho de eficácia, com medidas diretas sobre as fotografias com uso do software ImageJ™ e conversão das medidas pela régua de escala. Dessa forma obtivemos medidas absolutas da extensão das manchas de hiperpigmentação. Também foi possível correlacionar as medidas das manchas de hiperpigmentação com a extensão das veias reticulares tratadas, de forma a se obter dados proporcionais com a gravidade do quadro apresentado por cada indivíduo da pesquisa. Isso também foi repetido pelos mesmos dois avaliadores externos após treinamento como já explicado anteriormente.

Desfechos secundários

Eventos adversos maiores (síncope, TVP, EP e alergias) ou menores (pequenas ulcerações, dor relacionada ao tratamento, edema no local ou fora do local de tratamento, enxaqueca, hematomas e escotomas) foram analisados quanto à frequência e intensidade. Demais informações clínicas ou epidemiológicas que pudessem se relacionar com a doença ou com os resultados obtidos após 60 dias também foram analisados como desfechos secundários. Entre eles estão: cor da pele, número de punções, volume de medicamento empregado, ocorrência de hematomas, veias residuais em relação a manchas de hiperpigmentação, comparação da dor com tratamentos anteriores e tosse relacionada ao tratamento, enxaqueca, edemas, lipotímias, entre outros.

Análises Estatísticas

Com base em $\alpha = 0,05$ e assumindo que um desvio padrão na pontuação do objetivo primário seja de 1.5, a inclusão de 48 participantes em cada braço, nós teremos um poder $>80\%$ para detectar uma diferença mínima em dezenas de 0,9. Somente um dos membros inferiores foi incluído por paciente e as análises foram realizadas comparando resultados obtidos por paciente. Presumiu-se uma perda natural de 10% dos participantes durante o estudo. Para tentar reduzir a probabilidade de falha devido à perda de seguimento, foram incluídos pacientes adicionais. Os dados foram avaliados através do teste t de Student ou pelo teste de análise não paramétrica de Mann-Whitney (quando as condições relevantes não foram atendidas). As variáveis categóricas foram comparadas entre grupos usando o teste χ^2 (Qui Quadrado) ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Comparações entre grupos foram realizadas pelo teste de associação de Goodman para populações multinominais. O coeficiente de correlação intraclassa foi aplicado para testar se ocorreu reprodutibilidade dos resultados entre os avaliadores externos para os critérios de eficácia e segurança (manchas de hiperpigmentação). Dessa forma foi possível trabalhar o resultado como sendo a média entre os avaliadores. Todas

as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software STATA® v11 (StataCorp, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Pacientes

De setembro de 2012 a dezembro de 2014 foram recrutados 358 pacientes para avaliação de triagem e foram selecionados 106 pacientes, que se enquadraram nos critérios de inclusão do estudo, sendo 51 para o grupo 1 – polidocanol 0,2% diluído em Glicose 70%; e 55 o grupo 2 – Glicose 75% pura. Desse montante, ocorreram duas perdas decorrentes da inclusão e posterior exclusão por apresentar insuficiência de croça de veia safena magna (um de cada grupo) ao ultrassom duplex. Onze pacientes foram excluídas durante o seguimento por não comparecerem para o tratamento ou para os retornos, sendo 7 pacientes pertencentes ao grupo 1 (total de 43 pacientes) e 4 do grupo 2 (total de 50 pacientes) (Figura 4).

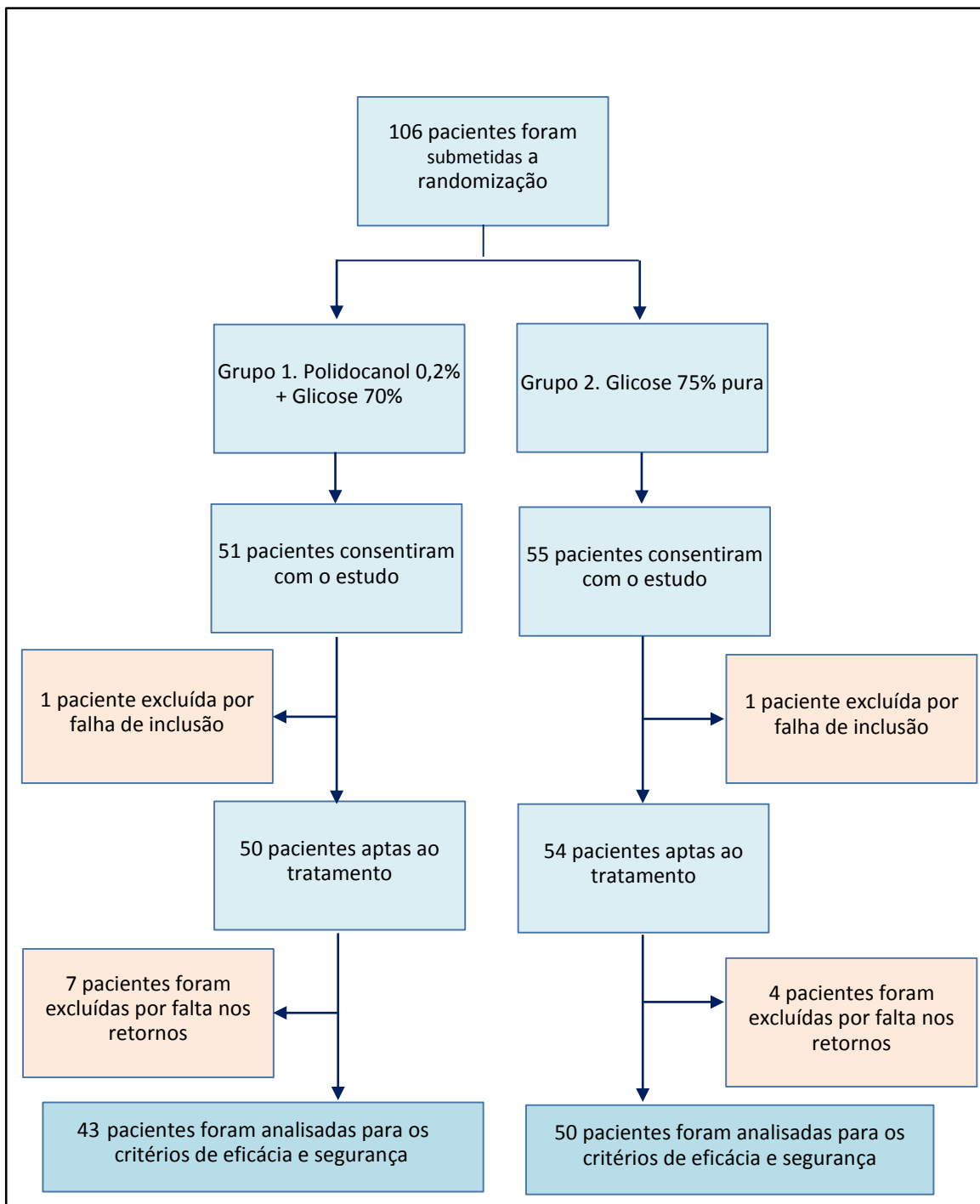


Figura 4. Fluxograma dos pacientes recrutados para o estudo.

As características clínicas e demográficas encontram-se na Tabela 2. Pode-se demonstrar que houve paridade estatística entre os grupos.

Tabela 2. Características Demográficas e Clínicas / Grupo			
Dados (positivos)	Polidocanol	Glicose	P valor
Idade anos †	43,0 (24,0; 61,0)	41,0 (27,0; 62,0)	p>0,05
IMC kg/m²*	25,31(3,48)	26,05 (4,06)	
Exercícios físicos % ‡	48,8	44,0	
Tabagismo % ‡	9,3	10,0	
HAS % ‡	18,6	14,0	
Dislipidemia % ‡	11,6	10,0	
Hipotireoidismo % ‡	9,3	14,0	
Antecedente familiar de varizes % ‡	79,1	84,0	
Cor da pele 1, 2 e 3 #, ‡	86,1	84,0	
Cor da pele 4, 5 e 6 #, ‡	13,9	16,0	
Gestações no. †	2,0 (0,0; 5,0)	1,0 (0,0; 4,0)	

* Houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes

† Não houve aderência à normalidade - Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

‡ Teste de associação de Goodman para populações multinominais.

De acordo com a classificação de Fitzpatrick.

Medida de reprodutibilidade estatística entre os avaliadores externos

Para a análise dos desfechos de eficácia (eliminação das veias reticulares tratadas) e segurança manchas de hiperpigmentação, foi realizada a análise do coeficiente de correlação intraclasse para os resultados obtidos pelos dois avaliadores externos. Isso demonstrou que houve forte correlação entre todos os resultados apresentados (Tabela 3). A partir desse momento esses dados foram tratados pela média dos valores obtidos pelos 2 avaliadores para se corrigir eventuais distorções de análise.

Tabela 3. Medida de reprodutibilidade entre avaliadores	
Variável	Coefficiente de Correlação intraclasse
Veias reticulares (total) - cm	0,95 (forte)
Veias residuais – cm	0,88 (forte)
Veias eliminadas (%)	0,90 (forte)
Manchas de hiperpigmentação – cm	0,82 (forte)
Manchas de hiperpigmentação (%)	0,83 (forte)

Desfechos de eficácia

O desfecho de eficácia em eliminar as veias reticulares da área de tratamento foi estatisticamente superior para o Grupo 1 (polidocanol 0,2% diluído em glicose 70%) comparativamente com o Grupo 2 (glicose 75% pura), sendo de 95,17% e 85,40%, respectivamente ($p < 0,001$). Em termos absolutos o grupo 1 apresentou média de 3,07cm de veias residuais e o grupo 2 apresentou 8,30cm de veias residuais, resultado este também estatisticamente significativo ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados dos desfechos de eficácia e segurança (manchas de hiperpigmentação)

Desfecho	Variável	Grupo 1. Polidocanol 0,2% + Glicose 70%	Grupo 2. Glicose 75%	Valor p
Eficácia	Veias reticulares residuais (D60) – cm †	0,00 (0,0; 33,32)	4,79 (0,0; 29,77)	p<0,05
	Veias reticulares eliminadas (D60) (%) *	95,17 (9,09)	85,4 (17,04)	p<0,001
Segurança	Manchas de hiperpigmentação (D60) – cm †	3,35 (0,00; 20,52)	3,67 (0,00; 24,70)	p>0,05
	Manchas de hiperpigmentação (D60) (%) †	3,53 (0,00; 26,08)	7,09 (0,00; 50,82)	p>0,05

* Houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes

† Não houve aderência à distribuição normal - Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Desfecho de segurança - manchas de hiperpigmentação

As manchas de hiperpigmentação foram bastante frequentes para os dois grupos de tratamento (Figura 5), sendo que pela análise quantitativa, comprometeu 55,8% das pacientes do Grupo 1 e 70% das pacientes do grupo 2. Quando se fez a análise qualitativa, a média do percentual do comprimento das manchas de hiperpigmentação pelo comprimento de veia tratada, observou-se a ocorrência de 5,75% para o grupo 1 contra 9,66% para o grupo 2, porém esses valores mesmo diferentes não apresentaram diferença significativa na análise estatística (Tabela 4)



Figura 5. Exemplo de paciente submetida a tratamento durante este estudo. **A** – antes do tratamento, com veias reticulares em coxa e perna direita (D0); **B** – antes do tratamento com medidas lineares em ImageJ™ (comprimento total); **C** - 60 dias após o tratamento (D60) foi observada grande mancha de hiperpigmentação (resultado final); **D** – após 60 dias (D60) – com medidas lineares para mancha de hiperpigmentação

Nas análises de correlação entre variáveis, observou-se que: 1- não houve correlação entre o comprimento inicial das veias tratadas e o comprimento das veias reticulares residuais ou o percentual de eliminação de veias reticulares, para nenhum dos dois grupos; 2- não houve correlação entre o comprimento inicial das veias reticulares e ocorrência de manchas de hiperpigmentação para os dois grupos; 3- houve uma correlação positiva entre as veias reticulares residuais e ocorrência de manchas de hiperpigmentação apenas para o grupo 2 (glicose 75% pura), que não foi observado para o grupo 1 (Tabela 3).

Desfechos secundários

Nenhum caso de evento adverso maior foi observado. Uma paciente queixou-se de edema mais significativo no membro inferior tratado (paciente pertencente ao Grupo 1. Ela foi avaliada com ultrassom duplex colorido venoso, o qual descartou comprometimento do sistema venoso profundo e superficial, mostrando apenas sinais de oclusão da veia reticular tratada.

Na Tabela 5 estão os dados relacionados ao tratamento e acompanhamento das pacientes. O número de punções, volume de medicamento administrado e nível de dor provocada, edema no local ou fora do local de tratamento, hematomas, manchas de neovascularização (*matting*) e flebites. Todos esses parâmetros foram analisados e não houve diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$). Outros eventos que foram pesquisados, mas não apresentaram ocorrência neste estudo (como manchas de despigmentação e eventos adversos maiores) não foram listados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados do tratamento e acompanhamento das pacientes			
Variável	Grupo 1. Polidocanol 0,2% + Glicose 70%	Grupo 2. Glicose 75%	Valor p
Número de punções †	14,0 (9,0; 21,0)	15,0 (4,0; 19,0)	p>0,05
Volume de medicamento (ml) *	4,6 (0,6)	4,6 (0,8)	
Nível de dor provocada pelo tratamento †	3,0 (0,0; 8,0)	4,0 (0,0; 9,0)	
Nível de dor atual maior que em tratamento anterior (%) ‡	46,7	50,0	
Compr. inicial das veias reticulares (cm) *	66,20 (22,01)	61,61 (21,06)	
Dor provocada pela medicação (%) ‡	85,4	85,1	
Edema no pé T < 4d (%) ‡	9,3	10,0	
Edema na panturrilha T < 4d (%) ‡	2,3	8,0	
Edema no local do tratamento T < 4d (%) ‡	18,6	24,0	
Flebite após 7d (%) ‡	46,5	46	
Hematoma após 7d (%) ‡	53,5	66,0	
Flebite tardia 60d (%) ‡	16,3	18,0	
Número de manchas de hiperpig. 60d †	1,0 (0,0; 7,0)	2,0 (0,0; 16,0)	
Manchas de neovascularização “matting” presente ‡	46,5	62,0	

* Houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes

† Não houve aderência à normalidade - Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

‡ Teste de associação de Goodman para populações multinominais.

DISCUSSÃO

O tratamento esclerosante das veias reticulares continua sendo controverso. Na literatura existem alertas para possibilidade de eventos adversos maiores e menores (relacionados ao tratamento escleroterápico de varizes e algumas vezes também relacionados ao tratamento de veias reticulares), e o conceito de que miniflebectomia cirúrgica apresentaria uma frequência menor de manchas de hiperpigmentação relacionadas ao tratamento, mas que não foi objetivo deste estudo[22-28]. Os trabalhos científicos nessa área são escassos, com qualidade metodológica muitas vezes insuficiente e em geral referem-se a estudos tipo série de casos, sendo incomuns os ensaios clínicos randomizados. Dessa forma, as decisões de tratamento são baseadas em artigos sem evidência científica adequada [11]. Não se encontrou nenhum artigo científico com desenho de estudo randomizado prospectivo e controlado em que o tratamento das veias reticulares fosse realizado de forma isolada, sem o viés de também tratar telangiectasias.

Para o presente estudo, foi considerado que o tratamento isolado das veias reticulares pudesse colaborar com a elucidação dos eventos envolvidos para o seu desaparecimento durante o seguimento das pacientes no estudo. Concretizou-se a amostra apenas por pacientes do sexo feminino porque as mulheres são as mais interessadas nesse tipo de tratamento [29]. A face lateral da coxa e perna foi escolhida para o estudo, por ser uma região muito frequentemente acometida por veias reticulares, também conhecidas como “plexo venoso de Albanese” [1], além de evitar áreas mais próximas à veia safena magna e às perfurantes, garantindo mais segurança para as pacientes durante o estudo [1]. Os medicamentos foram escolhidos porque estão sendo livremente utilizados como escleroterápicos em nosso país, mesmo na ausência de estudos científicos comprobatórios. Além disso, resultados de um estudo piloto realizado nesta instituição,

apresentava um direcionamento favorável para o resultado de eficácia para a nova formulação proposta neste estudo, contendo polidocanol 0,2% diluída em glicose 70%.

Parâmetros epidemiológicos e clínicos da amostra estudada foram semelhantes entre os grupos e também perfazem o perfil encontrado na literatura científica para esse tipo de doença [22,26].

Por meio desse desenho de estudo clínico, randomizado, controlado e triplo-cego foi possível demonstrar que a escleroterapia para veias reticulares é efetiva quando se utiliza a mistura contendo polidocanol 0,2% com glicose 70%, usando inclusive baixos volumes de medicamento (5ml). Notou-se a superioridade dessa mistura, pois foi capaz de eliminar mais de 95,1%, em comprimento, das veias reticulares tratadas, contra 85,4% do grupo que recebeu glicose 75%. Possivelmente, esse resultado possa ser determinado pela potência do polidocanol em associação com a viscosidade da glicose, uma vez que mantem baixas concentrações de polidocanol por mais tempo em contato com a parede dessas veias.

Dentre os efeitos adversos maiores, nenhum foi apresentado pelas pacientes desse estudo, corroborando com artigos que apresentam o polidocanol (em outras formulações) como sendo uma medicação segura [15,23] assim como a glicose hipertônica. Quanto aos critérios subjetivos onde se tentou avaliar a dor provocada pela sessão de tratamento, edema pós-tratamento e hematomas e flebites, não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significativa entre os escleroterápicos testados. Em relação ao parâmetro dor provocada pelo tratamento, obtiveram-se resultados, de certa forma, não pareados com os resultados apresentados por um estudo que comparou o polidocanol a 0,5% (não diluído em glicose) contra solução salina hipertônica a 20% e placebo, onde observaram que o polidocanol foi menos dolorido que a solução salina e não diferiu em termos de dor com o grupo placebo [11].

Foi confirmado também que as manchas de hiperpigmentação são bastante frequentes quando se faz o tratamento das veias reticulares por escleroterapia [22,26], não sendo possível demonstrar diferença entre os dois grupos do estudo (55,8% para o Grupo 1 - polidocanol 0,2% diluído em glicose 70%; e 70% para o Grupo 2 - glicose 75%). Provavelmente, esta complicação está correlacionada à ocorrência de flebites dentro do vaso tratado. Esta complicação considerada menor clinicamente é valorizada pela paciente que busca puramente resultados estéticos imediatos. Entretanto, costuma ser uma ocorrência autorresolutiva na maioria dos casos, sem grandes implicações clínicas [9,27]. Em relação a análise qualitativa das manchas de hiperpigmentação, observa-se que pode acometer de 5,75 a 9,66% do comprimento das veias reticulares tratadas (grupo 1 e grupo 2, respectivamente), sem diferença estatística para os grupos. Entretanto, não foi possível encontrar essa avaliação de forma objetiva entre os artigos da literatura, parecendo ser, este evento, de certa maneira, negligenciado pelos pesquisadores.

Não se pode fazer uma análise, neste estudo, em comparação com outros métodos mais invasivos para o tratamento de veias reticulares, como por exemplo a miniflebectomia. Porém, deve-se levar em consideração que, pelo preço de se diminuir as chances de manchas de hiperpigmentação, a paciente vai precisar receber algum tipo de anestesia (local, loco regional ou geral), além de ter necessariamente que contar com tempo disponível para recuperação afastada da vida cotidiana, ficar com pequenas cicatrizes das incisões e contar com outros riscos relacionados aos procedimentos cirúrgicos, como por exemplo, pequeno risco de infecções. Dessa forma, desconsiderando-se o aspecto manchas de hiperpigmentação, pode-se considerar que há um risco maior quando se submete um paciente a um procedimento cirúrgico.

A grande vantagem do método escleroterápico consiste em evitar a cirurgia e promover um tratamento rápido que não interfere com as atividades cotidianas das

pacientes. Os métodos apresentados mostraram-se seguros em não promover nenhum efeito adverso maior e, portanto, é uma opção a ser considerada para esse tratamento. Entretanto, um franco diálogo com a paciente deve esclarecer as vantagens e desvantagens, principalmente relacionadas a altas taxas de manchas de hiperpigmentação, mas também de sua extensão limitada a pequenos trechos.

CONCLUSÃO

O tratamento escleroterápico de veias reticulares com a solução de polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% se provou estatisticamente mais eficaz nesse estudo. O tratamento das veias reticulares ainda permanece controverso, visto que não elimina a ocorrência de manchas de hiperpigmentação com relativa frequência. Entretanto, os métodos escleroterápicos empregados se mostraram seguros por não apresentarem eventos adversos maiores ou outros eventos adversos menores. Novos estudos com outros medicamentos, dosagens ou técnicas devem ser realizados para que se tenham maiores esclarecimentos sobre este tema.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

Financiamento

Este estudo recebeu apoio financeiro de "Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP" sob o protocolo número 11034-0/2012.

Agradecimentos

Os autores agradecem a agência de financiamento do Estado de São Paulo (FAPESP) por ter financiado este estudo, sob o protocolo de número 11034-0/2012.

Artigo publicado na revista *Trials*

Bertanha, Matheus, et al. "Polidocanol versus hypertonic glucose for sclerotherapy treatment of reticular veins of the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial." *Trials* 15.1 (2014): 497. Vide "Anexo 4 A – B"

REFERÊNCIAS

1. Albanese AR, Albanese AM, Albanese EF. **Lateral Subdermic Varicose Vein System of the Legs.** Vasc Surg. 3.2 (1969).
2. Somjen GM. **Anatomy of the superficial venous system.** Dermatol Surg. 21.1 (1995): 35-45.
3. Beebe HG, *et al.* **Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs--a consensus statement. Organized by Straub Foundation with the cooperation of the American Venous Forum at the 6th annual meeting, February 22-25, 1994, Maui, Hawaii.** VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten 24.4 (1995): 313.
4. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M, Ruckley CV, Smith PC, Wakefield TW. **American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification: Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement.** J Vasc Surg. 40.6 (2004):1248-1252.
5. GOLDMAN MP. **Laser and sclerotherapy treatment of leg veins: my perspective on treatment outcomes.** Dermatol Surg. 28.10 (2002):969.
6. Sadick NS. **Long-term results with a multiple synchronized-pulse 1064 nm Nd: YAG laser for the treatment of leg venulectasias and reticular veins.** Dermatol Surg. 27.4 (2001):365-369.
7. Rogachefsky AS, Silapunt S, Goldberg DJ. **Nd: YAG laser (1064 nm) irradiation for lower extremity telangiectases and small reticular veins: efficacy as measured by vessel color and size.** Dermatol Surg. 28.3 (2002):220-223.





8. Coles CM, Werner RS, Zelickson BD. **Comparative pilot study evaluating the treatment of leg veins with a long pulse ND: YAG laser and sclerotherapy***. *Lasers Surg Med.* 30.2 (2002):154-159.
9. **Guidelines of care for sclerotherapy treatment of varicose and telangiectatic leg veins.** *J Am Acad Dermatol.* 34.3 (1996):523-528.
10. Hobbs JT: **Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins: a random trial.** *Arch Surg.* **109.6** (1974):793.
11. Schwartz L, Maxwell H. **Sclerotherapy for lower limb telangiectasias.** *Cochrane Database Syst Rev.* 12 (2011):CD008826.
12. Tisi PV, Beverley C, Rees A: **Injection sclerotherapy for varicose veins.** *Cochrane Database Syst Rev.* 4 (2006).
13. McCoy S, Evans A, Spurrier N. **Sclerotherapy for leg telangiectasia – a blinded comparative trial of polidocanol and hypertonic saline.** *Dermatol Surg.* 25.5 (1999):381-386.
14. Conrad P, Malouf GM, Stacey MC. **The Australian Polidocanol (Aethoxysklerol) Study - Results at 2 Years.** *Dermatol Surg.* 21.4 (1995):334–336.
15. Zhang J, Jing Z, Schliephake DE, Otto J, Malouf GM, Gu YQ. **Efficacy and safety of Aethoxysklerol®(polidocanol) 0.5%, 1% and 3% in comparison with placebo solution for the treatment of varicose veins of the lower extremities in Chinese patients (ESA-China Study).** *Phlebology.* 27.4 (2012):184-190.
16. Kobayashi S, Crooks S, Eckmann DM: **Dose and time dependent liquid sclerosant effects on endothelial cell death.** *Dermatol Surg.* 32.12 (2006):1444-1452.
17. Duffy DM. **Sclerosants: a comparative review.** *Dermatol Surg.* 36.s2 (2010):1010–1025.

18. Ceulen RP, Sommer A, Vernooy K. **Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins.** *N Engl J Med.* 358.14 (2008):1525-1526.
19. Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, Stillo F. **Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation.** *Dermatol Surg.* 28.2 (2002):153-155.
20. Peterson JD, Goldman MP, Weiss RA, Duffy DM, Fabi SG, Weiss MA, Guiha I. **Treatment of reticular and telangiectatic leg veins: double-blind, prospective comparative trial of polidocanol and hypertonic saline.** *Dermatol Surg.* 38.8 (2012):1322-1330.
21. Bertanha M, *et al.* **Polidocanol versus hypertonic glucose for sclerotherapy treatment of reticular veins of the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial.** *Trials.* 15.1 (2014):497.
22. Ramelet A-A. **Phlebectomy.** *Int Angiol.* 21 (2002):46.
23. Gloviczki P, Gloviczki ML. **Guidelines for the management of varicose veins.** *Phlebology.* 27.suppl 1 (2012):2-9.
24. Porter JM, Moneta GL. **Reporting standards in venous disease - an update.** *J Vasc Surg.* 21.4 (1995):635-645.
25. Benigni JP, Bihari I, Rabe E, Uhl JF, Partsch H, Cornu-Thenard A, Jawien A. **UIP - Union Internationale de Phlébologie: Venous symptoms in C0 and C1 patients: UIP consensus document.** *Int Angiol.* 32.3 (2013):261-265.
26. Willenberg T, Smith PC, Shepherd A, Davies AH. **Visual disturbance following sclerotherapy for varicose veins, reticular veins and telangiectasias: a systematic literature review.** *Phlebology.* 28.3 (2013):123-131.

27. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Zabel M. **German Society of Phlebology: Guidelines for sclerotherapy of varicose veins (ICD 10: I83. 0, I83. 1, I83. 2, and I83. 9).** *Dermatol Surg.* 30.5 (2004):687-693.
28. Rabe E, Breu F, Cavezzi A, Smith PC, Frullini A, Gillet J, Guex J, Hamel-Desnos C, Kern P, Partsch B, Ramelet A, Tessari L, Pannier F. **For the Guideline Group: European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders.** *Phlebology.* 29.6 (2013):338-354.
29. Goldman MP, Bennett RG. **Treatment of telangiectasia: a review.** *J Am Acad Dermatol.* 17.2 (1987):167-182.

ANEXOS

1) Cadastros no Comitê de Ética em Pesquisa institucional

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	 Fls. nº 46
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br		Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
Botucatu, 05 de março de 2012		Of. 56/2012
 Ilustríssimo Senhor Prof. Titular Winston B. Yoshida Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu		
 Prezado Dr. Winston,		
 De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4127-2012) "Estudo clínico randomizado e duplo cego comparando dois métodos de escleroterapia para veias reticulares e telangiectasias em membros inferiores", a ser conduzido por Matheus Bertanha, orientado por Vossa Senhoria, com a colaboração de Marcone Lima Sobreira, Fernando Cordeiro Pimentel, Hamilton de Almeida Rollo e Regina Moura, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/03/2012.		
 Situação do Projeto: APROVADO . Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".		
 Atenciosamente,		
		
Alberto Santos Capelluppi Secretário do CEP		



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



Comite de Ética
em Pesquisa
Fls. nº 42

Botucatu, 20 de março de 2014.

Ilmo Sr.
Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa.

Venho por meio desta, solicitar a alteração do orientador da pesquisa (**Protocolo CEP 4127-2012**) "Estudo clínico randomizado e duplo cego comparando dois métodos de escleroterapia para veias reticulares e telangiectasias em membros inferiores" que foi registrada no nome do Dr. Winston Bonetti Yoshida e será agora orientada pelo Dr. Marcone Lima Sobreira. Solicito ainda que este estudo passe a ser considerado como título acadêmico para defesa de Doutorado do orientado Matheus Bertanha. Estas mudanças são necessárias para contemplar o atual momento de desenvolvimento desta pesquisa e para atender os interesses de todos os envolvidos.

Agradecemos desde já.
Sem mais para o momento.
Atenciosamente.

Prof. Dr. Winston Bonetti Yoshida
Ex-Orientador

Prof. Dr. Marcone Lima Sobreira
Novo Orientador

Dr. Matheus Bertanha
Orientado

Faculdade de Medicina de Botucatu - Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 18618-970 Botucatu São Paulo Brasil
Tel / Fax 55 14 3811 6269

Autorizo 27/03/14
Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Comitê de Ética
em Pesquisa

Res. nº 48

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 27 de março de 2014

Of. 38/2014-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Marcone de Lima Sobreira
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Faculdade de Medicina de Botucatu

Caro Prof. Marcone,


De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que foi autorizada a mudança de **orientação** ao Projeto de Pesquisa "Protocolo CEP 4127/2012" "Estudo clínico randomizado e duplo cego comparando dois métodos de escleroterapia para veias reticulares e telangiectasias em membros inferiores" aprovado por este colegiado aos 05/03/2012, ficando a equipe de estudo assim constituída:

Autor: Dr. Matheus Bertanha - Objetivo Tese de Doutorado.

Orientador: Prof. Dr. Marcone Lima Sobreira

Colaboradores: Fernando Cordeiro Pimental, Hamilton de Almeida Rollo e Regina Moura.

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

2) Ficha de instruções para a paciente pós-tratamento de escleroterapia para telangiectasias.

Para: _____ Data : _____

INSTRUÇÕES PARA A PACIENTE

1) Se ocorrer edemas (se o pé ou a perna edemaciarem-se), faça um repouso leve com as pernas elevadas com dois travesseiros. Repita o repouso a cada período do dia por uma hora. Se o edema piorar ou não melhorar em três dias, contate a equipe do estudo para uma melhor avaliação e tratamento.

2) Alguns hematomas e marcas poderão aparecer na área do tratamento e isso deve ser considerado normal. Faça uso do creme pós-escleroterapia que foi fornecido pela equipe do estudo 2x/dia com massagens leves sobre os hematomas (creme de heparina sódica 0,5%). A maior parte das marcas devem desaparecer em 2 ou 3 semanas. Se você apresentar qualquer sinal diferente ou tiver dúvidas, contate a equipe do estudo para melhores esclarecimentos e tratamento.

3) Se você apresentar edema em todo o membro, vermelhidão, calor local ou ardência no local de tratamento, contate a equipe do estudo para receber o tratamento adequado.

4) Evite expor a área tratada ao sol durante o primeiro mês após o tratamento. Se isso não for possível, use protetor solar com fator de proteção igual ou superior a 30 antes da exposição para evitar manchas definitivas.


5) Você pode entrar em contato com a equipe do estudo a qualquer momento para tirar dúvidas ou se apresentar qualquer sintoma, através do telefone (14) 3811-6305.

Serviço de Cirurgia Vascular.
Departamento de Cirurgia e Ortopedia, UNESP.
Médico Responsável Prof. Matheus Bertanha.
CRM: 113.496 – Cirurgião Vascular.

3) Questionário de avaliação aplicado a paciente logo após o tratamento

NÚMERO DO PROTOCOLO _____

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO APÓS O TRATAMENTO (D0)

- 5) Qual o grau de desconforto que a veia reticular que está em sua perna causa em sua vida, como por exemplo, para vestir certas roupas (shorts ou bermudas)?
- 0 = Nenhum
 1 = Muito pequeno
 2 = Pequeno
 3 = Moderado
 4 = Grande
 5 = Muito grande.
- 6) Classifique a dor que você teve durante o tratamento, sendo 0 ausência de dor e 10 a pior dor que você já sentiu na vida:
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- 
- 7) Comparativamente com tratamentos similares que você já tenha feito, o procedimento que você acabou de fazer, em relação a dor, causou:
- menos dor dor igual mais dor nunca fiz esse tipo de tratamento antes
- 8) Em sua opinião, o que causou mais dor durante o tratamento:
- Agulha Líquido pelos dois, agulha e líquido não sei explicar


Por favor, **NÃO SE IDENTIFIQUE**, nós vamos usar apenas o número de protocolo.
Isto é muito importante para essa pesquisa. Obrigado.

4) Artigo publicado

A. **Revista Trials – Classificação CAPES B1** (Disponível para acesso livre no site:

<http://www.trialsjournal.com/content/15/1/497>)

Bertanha *et al. Trials* 2014, **15**:497
<http://www.trialsjournal.com/content/15/1/497>



STUDY PROTOCOL **Open Access**

Polidocanol versus hypertonic glucose for sclerotherapy treatment of reticular veins of the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial

Matheus Bertanha^{1*}, Marccone Lima Sobreira¹, Carlos Eduardo Pinheiro Lúcio Filho¹, Jamil Victor de Oliveira Mariúba¹, Rafael Elias Farres Pimenta¹, Rodrigo Gibin Jaldin¹, Andrei Moroz², Regina Moura¹, Hamilton Almeida Rollo¹ and Winston Bonetti Yoshida¹

Abstract

Background: The prevalence of chronic venous disease is high and occurs more frequently in females. According to the clinical, etiological, anatomical, and pathological classification (CEAP) definition, the reticular veins are included in the C1 class and are mainly associated with aesthetic complaints. Several invasive techniques are used for treatment, including mini phlebectomy, laser ablation, and radiofrequency ablation. However, a wide range of sclerosing agents may serve as minimally invasive alternatives, promoting chemical sclerosis of the vein wall. Although this technique is routinely performed around the world, there is no consensus on the most efficacious and safe chemical agent to be used.


Methods/design: Inclusion criteria are women between 18 and 69 years old with at least 10 cm long reticular veins in the lower limbs, on the outer side of the leg/thigh. Patients with CEAP 2 to 6, or with allergies, pregnancy, performing breastfeeding, or with any dermatologic or clinical problems will be excluded. Patients with venous ultrasound mapping showing involvement of saphenous trunks and/or a deep venous system will also be excluded. Patients will be randomized into two groups, one receiving 75% pure glucose and the other group receiving 0.2% polidocanol diluted in 70% glucose. Just one limb and one session per patient will be performed. The sclerosing agent volume will not exceed 5 mL. Clinical follow-up will include visits on days 7 and 60, always with photographic documentation.

Discussion: This project aims to enroll 96 patients and subject them to a double-blind treatment after the randomization process. The design is intended to evaluate efficacy through a primary end point and safety through a secondary end point. Forty-eight patients have currently been enrolled. Preliminary results for these patients showed that 25 received treatment, 2 were excluded, and 22 returned after 7 days and showed no greater adverse events. To date, establishing efficacy criteria has not been possible, and no patients have reached the 60-day return point. These data may help doctors choose the best chemical agent for the treatment of reticular veins.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02054325, 3/02/2014.

Keywords: Glucose solution, Hypertonic, Sclerosing solutions, Sclerotherapy, Telangiectasis, Varicose veins, Veins

* Correspondence: matheus.fameca@ig.com.br
¹Department of Surgery and Orthopedics, School of Medicine, São Paulo State University (UNESP), Rubião Junior s/n, CEP 18.618-970 Botucatu, SP, Brazil
 Full list of author information is available at the end of the article

 **BioMed Central**

© 2014 Bertanha et al.; licensee BioMed Central. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

According to the definition of the clinical, etiological, anatomical, and pathological classification (CEAP), the reticular veins are included in the C1 class and are mainly associated with aesthetic complaints. Several invasive techniques are commonly used for treatment, including mini phlebectomy, laser ablation, and radiofrequency ablation. However, a wide range of sclerosing agents may serve as minimally invasive alternatives, promoting chemical sclerosis of the vein wall. Reticular veins have a diameter no greater than 3 mm and are straight, bluish, and located in the subcutaneous tissue of the lower limbs [1]. They have the same complex etiology of all types of primary venous insufficiency such as hormonal issues, family history, and standing position [2,3]. However, despite its common occurrence, the condition remains poorly understood [4]. Sclerotherapy is the preferred treatment for some patients because of its simplicity and reproducibility [5,6], and consists of an intraluminal sclerosing agent application to trigger endothelial injury, with subsequent luminal occlusion of these segments. Many agents, such as hypertonic saline and hypertonic glucose as hyperosmolar sclerosing agents, as well as ethamolin* and polidocanol as detergent agents [5,7], are known to be effective. Hypertonic osmotic solutions cause dehydration and destruction of endothelial cells. Hypertonic dextrose (or glucose) and sodium tetradecyl sulfate are commonly used due to their low cost and safety [8-10]. Conversely, polidocanol acts as a detergent on vein wall lipids, destroying the cellular cement and causing endothelial maceration; this process effectively occludes the vein [11-14]. Due to its efficacy and manipulability, the use of polidocanol is quite common throughout the world. Usually, it is mixed with a wide variety of diluents, such as distilled water, air, or hypertonic glucose. However, some collateral damage can occur from these mixtures, including necrosis, hyperpigmentation stains, allergic reactions, and systemic disorders. Chest pain, cough, anaphylaxis, scotoma, and gas embolization are unusual, but serious adverse events have already been reported in other studies due to this agent, although these issues are commonly related to miscalculated dosages [15-17].

Chemical sclerotherapy is slightly painful and the discomfort is limited to the puncture site, which warrants a free anesthesia procedure. The procedure is usually well tolerated by patients and has a rapid recovery period. However, the use of sclerotherapy for reticular veins is controversial because of its association with blemishes and other risks. However, evidence of these risks is equivocal [2]. Recent studies have shown that various formulations of polidocanol are effective in the performance of sclerotherapy for reticular veins [11]. Results from our study have shown positive effects in the treatment of reticular veins using a 0.2% polidocanol solution and 70% hypertonic glucose. Additionally, there was a low occurrence of stains and no major collateral effects. The Food

and Drug Administration approved polidocanol as a medicinal sclerosing agent in the United States in 2010, and was soon followed by several European countries. The formulation of polidocanol described above is available for sclerotherapy in Brazil despite the lack of appropriate scientific literature on this treatment. Therefore, the aim of this study is to assess the benefits and safety of a reticular vein treatment using a formulation of 0.2% polidocanol with 70% hypertonic glucose in Brazilian patients.

Hypothesis

We hypothesize that 0.2% polidocanol plus 70% hypertonic glucose is superior to 75% hypertonic glucose alone in promoting the disappearance of reticular veins of the lower limbs. Moreover, we hypothesize that 0.2% polidocanol plus 70% hypertonic glucose is not inferior to 75% hypertonic glucose in terms of safety.

Methods and design

Trial design

This study is a single-center, prospective, randomized, triple-blind trial to compare the safety and efficacy of two sclerosing agents (0.2% polidocanol plus 70% hypertonic glucose versus 75% hypertonic glucose) in women over 60 days.

Patient enrollment and randomization

A convenience sample of patients undergoing treatment for mild varicose veins will be employed. Patient information will be entered into an electronic database, and participants will later be contacted to attend an outpatient evaluation. In the first evaluation, patients who have a reticular vein measuring at least 10 cm long in the outer-side of the leg and/or thigh will be invited to join the study. The sample size was estimated to be 96 treated limbs (see "Statistical analyses"). All subjects will be informed of study risks and will be required to sign an informed consent form approved by the institutional review board. The random allocation schedule will be generated using the computer program Stat Trek (<http://stattrek.com/Tables/Random.aspx>).

Two groups will be established for the treatment of reticular veins, including either 0.2% polidocanol diluted in 70% glucose or 75% glucose alone. A trained nurse will store all data and remain in charge of arrangements, such as preparing the solutions used in the treatments, throughout the duration of the study. Solutions will be prepared in a specific room (different from the office) using sterile 10 mL syringes. Syringes will be identified according to a random number given to each patient.

Ethics

This trial is being conducted in accordance with the principles of Helsinki's Declaration, ISO14155 and Good Clinical

Practices guidelines. The Research Ethics Committee of the Botucatu Medical School, from the Paulista State University, São Paulo State, Brazil, approved this trial, which was registered under protocol number CEP4127-2012. A written informed consent was obtained from all subjects before enrollment. Subjects can withdraw from this trial whenever at their own discretion, with no prejudice. The *ClinicalTrials.gov* identifier for this trial is NCT02054325 and was obtained on February 3, 2014.

Clinical and pre-treatment measures

Patients will be included if they present one or more reticular veins with a minimal length of 10 cm, and no edema or palpable tortuosity. A duplex ultrasonography will then be performed prior to treatment. Clinical data, such as comorbidities, demographic features, and other relevant information, will be collected for later analysis. All excluded patients will be referred for other clinical follow-up techniques at the institution.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

Women, having one or more reticular veins measuring at least 10 cm long on the outer side of the leg and/or thigh with a clinical classification of C1 CEAP [18] (which means absence of varicose veins), aged between 18 and 69 years, who agree to the terms of the research, sign the free consent form, available to make the required appointments necessary for follow-up, consent to avoid pregnancy for at least three months after the treatment, and do not use anticoagulant drugs (Additional file 1).

Exclusion criteria

Males, females with CEAP 2 to 6 [18], low mobility, peripheral arterial disease, known allergy history to the drugs used in this study (glucose and polidocanol), presence of dermatitis in the lower limbs and presence of comorbidities (such as diabetes mellitus, heart failure, respiratory failure, uncontrolled hypertension, hypothyroidism or hyperthyroidism), pregnancy, breastfeeding, pulmonary hypertension, prior deep venous thrombosis (DVT), familiar history of DVT, known hypercoagulable states or thrombophilia, asthma, migraine, or anyone that does not agree with any of the research terms (Additional file 1).

Treatment area

To define the treatment area, on the outer side of the lower limbs (thigh and leg) and using the fibular head projection as an anatomical reference point, a longitudinal imaginary line measuring 25 cm (up) and 15 cm (down) will be drawn using the fibular head as a starting point. Two additional lines will be drawn parallel to the first one, with one marked at 7.5 cm anterior and the other at 7.5 cm posterior, which define the limited area for treatment (600 cm²; Additional

file 2). In this area, one or two reticular veins, measuring from 10 cm to 20 cm in total length, will be treated with a minimum of 10, and a maximum of 30, punctures and with 5 mL as the maximum volume of medication over the treatment duration. Each puncture will not exceed 0.3 mL of volume.

Photographic registry

Photos of patients will be taken to register the early and late results of the treatment area (pre-treatment). A high definition camera (D7000 Nikon™ Lens: AF-S Nikkor™ 18–105 mm 1:3.5-5.6G) will be used to obtain these pictures. The target area, described above, will be photographed before treatment (pretreatment) to prevent a possible time bias related to the patient's illness. Patients will be placed in a standing position on a platform with the target area facing the camera, which will be placed 1.0 m away. A high-definition standardized scale (attached to the platform) will be used to perform all measurements. The room will be arranged with ideal lighting.

Pictures will be stored in files for later analysis using ImageJ™ software. Each photo will be identified with code numbers (according to the randomized number of the protocol), matching the moment of the study (Day 0 (D0) and D60). ImageJ software will be used to measure the length of the treated veins by turning pixels into centimeters using a 2 cm line drawn upon the standardized scale. Measurements will be taken from the photos before and after the study.

Treatment (D0)

After the photographs are taken, the two groups will be treated similarly to eliminate all the reticular veins in the area of the selected lower limb. All procedures will be performed by the same physician. A rigorous conventional sclerotherapy technique will be followed, consisting of careful injections to prevent leakage of fluid into the subcutaneous tissue. The procedure will be performed until veins become undetectable. The maximum volume allowed per puncture will not exceed 1 mL. A 3 mL luer-lok plastic syringe BD* will be used with a 13 × 4 Terumo* needle (27 G/2). Bandages will be performed with a cotton ball (approximately 0.3 cm in diameter) attached to a square piece of plaster tape (measuring approximately 2 × 3 cm) right after the completion of the procedure to stop backflow. Before discharge, the target area will be submitted to elastic compression using a 1.5 m long elastic band (Atadress*) for one day [19].

All treatment data will be gathered, including the minimal volume of solution necessary for the whole disappearance of all the reticular veins in the target area, number of punctures, location of the target area, possible allergic reactions, and existence of minimum varicose veins in the target area. Additionally, a form will be given to the patient to fill out to

report discomfort or pain triggered by the treatment (Additional file 3). Patients will be given careful oral and written instructions on how to proceed after treatment (Additional file 4). All patients will receive one tube of cream containing 0.5% sodium heparin to treat any initial blemishes, to be used twice per day for two weeks.

Post-treatment (D7)

On approximately the seventh day, a new clinical evaluation will be performed (7 ± 2 days after the treatment session; D7). At this appointment, early results of the treatment will be evaluated, focusing on adverse events (minor or major) such as allergies, edema, respiratory complaints, syncope, scotoma, suspected DVT, and phlebitis. If identified, these adverse events will be recorded. Should phlebitis occur, it will be released with microneedle punctures (13 × 4.5 BD*) and gentle compression. An image from the target area will be recorded and placed at the same position as described above.

Post-procedure (D60)

After 60 ± 15 days, the last clinical evaluation will be performed. Efficacy issues will be recorded and a new photo register (from the target area) will be performed, according to the procedures described above. In addition, any new adverse event that has been reported for the patient or noticed during the physical examination (allergies, edema, respiratory complaints, syncope, scotoma, suspected DVT, phlebitis, ulceration) will be registered. In case of phlebitis, treatment will be the same as described above.

Outcomes

Primary endpoint – efficacy

Analysis of the primary endpoint (efficacy) will be based on the ability of each treatment to promote the disappearance of the reticular veins after 60 days of treatment (D60). Efficacy will be scored according to commonly used visual aesthetic aspects [2]. Photo analysis will be used to evaluate efficacy (from D0 to D60), which will be performed by two external physicians (both vascular surgeons) who are blinded to treatment modality. According to the image, these judges will assign scores for each patient as follows: 5 (excellent – complete healing at the target area); 4 (very good – presence of up to 1 cm of non-healed veins in length at the target area); 3 (good – presence of 1 cm to 3 cm of non-healed veins in length at the target area); 2 (fair – presence of 3 cm to 5 cm of non-healed veins in length at the target area), 1 (bad – presence of 5 cm to 9 cm of non-healed veins in length at the target area), and 0 (unsuccessful – presence of more than 9 cm of non-healed veins in length at the target area) (Additional file 5). Prior to these analyses, both judges will be trained with 10 random patients to standardize the methods of measurement.

If there are conflicting results in the scores assigned by the two judges (divergence in scores up to 1 point), a third previously trained judge will be assigned to independently score that image, and the final score will be the average of the scores from the three judges. However, if there are conflicting results in the scores assigned by the two judges (divergence in scores greater than 2 points), a conference among the two judges with a third previously trained judge will be arranged to define a consensus on the final score. All these procedures will be carried out in a blind manner.

Secondary endpoint – safety

Any type of adverse event (major or minor) that arises through the period of the study (D0 to D60) will be tracked. Reports, such as pain due to the procedure (discomfort reported by the patient, caused by needle punctures, and/or agent indwell), will be evaluated using the "Patient Satisfaction Questionnaire". Adverse events that will be directly analyzed at the secondary endpoint (Additional file 3) are stains (limited to the target area), hematomas (limited to the target area), edema, and phlebitis (limited to the target limb). DVT is a severe, but unusual, complication with few existing reports documenting its effects [15]. However, this complication will also be recorded if it occurs. All of these data will be collected during medical visits (D0 to D60).

The photos taken at the end of the study (D60) will be used to evaluate irreversible skin changes such as hyperpigmentation. Two external physicians (both vascular surgeons), blinded to which modality of treatment was carried out, will score the changes as follows: 5 (excellent – no visible hyperpigmentation at the target area); 4 (very good – presence of only one point of hyperpigmentation up to 1 cm in length at the target area); 3 (good – presence of 2 to 3 points of hyperpigmentation up to 1 cm in length at the target area); 2 (fair – presence of 4 to 5 points of hyperpigmentation up to 1 cm in length, or one hyperchromatic line, up to 5 cm in length, at the target area); 1 (bad – presence of more than 5 points of hyperpigmentation up to 1 cm in length, or one hyperchromatic line, with more than 5 cm and less than 9 cm in length, at the target area); and 0 (unsuccessful – presence of a hyperchromatic line larger than 9 cm in length, or the total extension of the vein presenting hyperpigmentation, at the target area) (Additional file 6). Any conflicting results in the scores assigned by the two judges will be handled as described in the "Primary endpoint" section above.

Other data will be gathered in the analysis such as demographic data, skin color, and skin changes at the target area (pain, phlebitis, stains). Major adverse events, such as deep venous thrombosis, will also be reported throughout the study.

Statistical analyses

Based on $\alpha = 0.05$, and assuming a standard deviation in the primary endpoint score of 1.5, with 48 participants in each arm, we have >80% power to detect a minimal difference in scores of 0.9. Only one extremity will be included per patient. It is expected that 10% of patients will be lost during follow-up. To promote the most statistically rigorous method, we will use a larger sample size of at least 106 patients. Data will be evaluated either by Student's *t*-test or non-parametric Mann-Whitney test (if relevant conditions are not met). Categorical variables (e.g., proportions) will be compared between groups using the χ^2 or Fisher's exact test when necessary. Scores between the groups will be compared with Mann-Whitney test. All statistical analyses will be performed using STATA[®] v11 (Stata Corp, College Station, TX, USA). All analyses will be performed on an intent-to-treat basis.

Expected adverse effects

Both selected study drugs (75% hypertonic glucose and 0.2% polidocanol) are widely used as sclerosing agents in aesthetic venous procedures. There are a few reports of 75% hypertonic glucose usage resulting in major complications. However, polidocanol is associated with some reports of adverse events such as gas embolism and deep venous thrombosis. Pain, local edema, stains, phlebitis, and ulcers are minor adverse events related to these agents. If any other relevant effects occur, they will be reported to the Ethics Committee.

Preliminary results

Forty-eight patients are currently enrolled; 25 patients have received treatment, 2 patients were excluded due to selection error, and 22 showed no major adverse effects during D7. However, the majority of patients had small local hematoma. Nevertheless, determining the efficacy of the sclerosing agent is currently not possible, given that no patient reached D60. We expect to answer some questions regarding the safety and efficacy of these sclerosing agents, including the advantages and limitations of each. Finally, we hope to determine the superiority of one agent over the other.

Funding

This study has received financial support from "Sao Paulo Research Foundation – FAPESP", under protocol number 2012/11034-0.

Discussion

Several studies have shown sclerotherapy to be feasible in the treatments of reticular veins using various sclerosing agents [20-22]. However, none has investigated the effects of polidocanol diluted at 0.2% in 70% glucose when compared to 75% glucose, commonly used in these procedures. Our

goal is to compare the safety and efficacy of these two agents, as well as to determine a possible superiority of one over the other. Secondary endpoints consist of evaluating pain triggered by the sclerosant agent, as well as the occurrence of adverse events like phlebitis and stains [15]. Additionally, we intend to report the occurrence of "difficult to treat" hyperchromic stains in patients submitted to this type of treatment. This information, analyzed judiciously, will help vascular surgeons and dermatologists choose the best therapeutic modality.

Trial status

This trial has been actively recruiting patients since September 2013. The completion date for this study is estimated as December 2014.

Additional files

- Additional file 1:** Inclusion and exclusion criteria of this trial.
- Additional file 2:** Representative picture of anatomic area of treatment.
- Additional file 3:** Patient satisfaction questionnaire form.
- Additional file 4:** Instructions for the patient.
- Additional file 5:** Primary end point. Score of disappearance of reticular veins treated.
- Additional file 6:** Secondary end point. Score of pigmentation.

Abbreviations

CEAP: Classification of chronic venous disease; DVT: Deep venous thrombosis; D0: Pre-treatment period; D7: Seventh day; D60: Sixtieth day.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

MB participated in the conception, design, procedure management, and writing of the manuscript. MLS participated in the conception, design, fund raising, and writing of the manuscript. CEPLF participated in the conception, design, and US duplex venous mapping. JVOM participated in the conception, design, and statistical management. REFP participated in the conception, design, and procedure management. RGI participated in the conception, design, and procedure management. AM participated in the design of the study and will perform photographic analysis. RM participated in the conception, design, and critical revisions of the manuscript. HAR participated in the design of the study and performed the statistical analysis. WBY conceived the study and gave the final approval. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the agency for state funding – the Independent Research Foundation of the State of São Paulo (FAPESP) – for having fully funded this study, under protocol number 2012/11034-0.

Author details

¹Department of Surgery and Orthopedics, School of Medicine, São Paulo State University (UNESP), Rubião Junior s/n, CEP 18618-970 Botucatu, SP, Brazil. ²Department of Bioprocess and Biotechnology, School of Pharmaceutical Sciences, São Paulo State University (UNESP), Jaú Highway, KM01, ZIP CODE 14801-902 Araraquara, SP, Brazil.

Received: 5 May 2014 Accepted: 4 December 2014
 Published: 19 December 2014

References

- Porter JM, Moneta GL: Reporting standards in venous disease - an update. *J Vasc Surg* 1995, **21**(4):635-645.
- Peterson JD, Goldman MP, Weiss RA, Duffy DM, Fahi SG, Weiss MA, Guha R: Treatment of reticular and telangiectatic leg veins: double-blind, prospective comparative trial of polidocanol and hypertonic saline. *Dermatol Surg* 2012, **38**(8):1322-1330.
- McCoy S, Evans A, Spurrier N: Sclerotherapy for leg telangiectasia - a blinded comparative trial of polidocanol and hypertonic saline. *Dermatol Surg* 1999, **25**(5):381-386.
- Benigni JP, Bihari I, Rabe E, Uhl JF, Patsch H, Cornu-Thénard A, Jawien A, UIP - Union Internationale de Phlébologie: Venous symptoms in C0 and C1 patients: UIP consensus document. *Int Angiol* 2013, **32**(3):261-265.
- Guidelines of care for sclerotherapy treatment of varicose and telangiectatic leg veins. *J Am Acad Dermatol* 1996, **34**(3):523-528.
- Hobbs JT: Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins: a random trial. *Arch Surg* 1974, **109**(6):793.
- Schwartz L, Maxwell H: Sclerotherapy for lower limb telangiectasias. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, **12**:CD008826.
- Tsai PV, Beverley C, Rees A: Injection sclerotherapy for varicose veins. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **4**:CD001732.
- Bergan JJ, Weiss RA, Goldman MP: Extensive tissue necrosis following high concentration sclerotherapy for varicose veins. *Dermatol Surg* 2000, **26**(6):535-542.
- Willenberg T, Smith PC, Shepherd A, Davies AH: Visual disturbance following sclerotherapy for varicose veins, reticular veins and telangiectasias: a systematic literature review. *Phlebology* 2013, **28**(3):123-131.
- Corrad P, Malouf GM, Stacey MC: The Australian Polidocanol (Aethoxysklerol) Study - Results at 2 Years. *Dermatol Surg* 1995, **21**(4):334-336.
- Sadick NS: Hyperosmolar versus detergent sclerosing agents in sclerotherapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1994, **20**(5):313-316.
- Zhang J, Jing Z, Schliephake DE, Otto J, Malouf GM, Gu YQ: Efficacy and safety of Aethoxysklerol® (polidocanol) 0.5%, 1% and 3% in comparison with placebo solution for the treatment of varicose veins of the lower extremities in Chinese patients (ESA-China Study). *Phlebology* 2012, **27**(4):184-190.
- Kobayashi S, Crooks S, Eckmann DM: Dose and time dependent liquid sclerosant effects on endothelial cell death. *Dermatol Surg* 2006, **32**(12):1444-1452.
- Duffy DM: Sclerosants: a comparative review. *Dermatol Surg* 2010, **36**(5):1010-1025.
- Ceulen RP, Sommer A, Vernooij K: Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins. *N Engl J Med* 2008, **358**(14):1525-1526.
- Marocco-Trischitta MM, Guerini P, Abeni D, Stillo F: Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. *Dermatol Surg* 2002, **28**(2):153-155.
- Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpenter PH, Gloviczki P, Kisner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perin M, Rudley CV, Smith PC, Wakefield TW, American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification: Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004, **40**(6):1248-1252.
- Patsch H, Clark M, Mosti G, Steinelechner E, Schuren J, Abel M, Benigni JP, Coleridge-Smith P, Cornu-Thénard A, Flour M, Hutchinson J, Gamble J, Isselbacher K, Juenger M, Moffatt C, Neumann HA, Rabe E, Uhl JF, Zimmer S: Classification of compression bandages: practical aspects. *Dermatol Surg* 2008, **34**(5):600-609.
- Kern P, Ramelet AA, Wurscher R, Bourameaux H, Hayoz D: Single blind, randomized study comparing chromated glycerin, polidocanol solution, and polidocanol foam for treatment of telangiectatic leg veins. *Dermatol Surg* 2004, **30**(3):367-372.
- Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Zabel M, German Society of Phlebology: Guidelines for sclerotherapy of varicose veins (ICD 10: I83. 0, I83. 1, I83. 2, and I83. 9). *Dermatol Surg* 2004, **30**(5):687-693.
- Rabe E, Breu F, Cavezzi A, Smith PC, Frullini A, Gillet J, Guex J, Harne-Desnos C, Kern P, Patsch B, Ramelet A, Tessari L, Pannier F, for the Guideline Group: European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 2013, **29**(6):338-354.

doi:10.1186/1745-6215-15-497

Cite this article as: Bertanha et al: Polidocanol versus hypertonic glucose for sclerotherapy treatment of reticular veins of the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 **15**:497.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

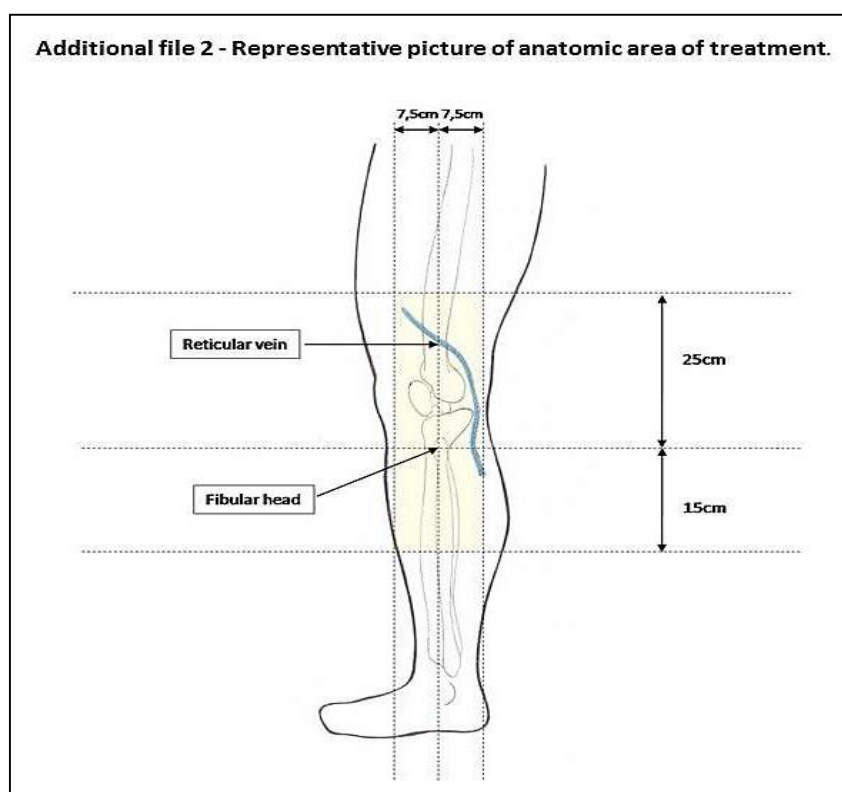
Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



B. Arquivos adicionais do artigo publicado na revista *Trials*

Additional file 1 – Inclusion and Exclusion criteria

Inclusion criteria:	Exclusion criteria:
Females	Male
Reticular vein longer than 10cm at the outer side of lower limb	Clinical classification of chronic venous disease different from C1
Clinical classification of chronic venous disease - C1(mild venous disease)	Restricted mobility
Minimum age of 18 year-old	History of peripheral arterial disease
Maximum age 69 year-old	Dermatitis on the application site
Agreed and signed the free consent form	Known allergy to polidocanol or glucose
Availability to attend to appointments	History of Diabetes Mellitus
Warned about avoiding pregnancy in the periprocedural time (3 months)	Pregnancy
Free of anticoagulant drugs	Heart failure
	Respiratory failure
	Uncontrolled hypertension when under medication
	Hypothyroidism
	Hyperthyroidism
	Pulmonary hypertension
	Previous DVT
	Family history of DVT
	Hypercoagulable states or known thrombophilia
	Asthma
	Migraine
	Didn't agree with the research terms



Additional file 3 - Patient satisfaction questionnaire form.

PROTOCOL NUMBER _____

PATIENT SATISFACTION QUESTIONNAIRE

1) Which is the level of discomfort that the reticular veins in your lower limb cause s in your life, such as for wearing certain clothing (skirts and shorts) ?

- 0 = None
 1 = Very few
 2 = Few
 3 = Moderate
 4 = Great
 5 = Extreme .

2) Score the pain you eventually felt during this treatment session : 0 is no pain and 10 is the worst pain you've ever felt in your life:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



3) Compared to similar treatments that you've been submitted to previously, the procedure you were submitted to today caused :

less pain similar pain more pain n ever done any treatment before

4) In your opinion, the worst part of the treatment was due to :

Needle Liquid for both liquid and needle cannot explain

* Please **DO NOT IDENTIFY YOURSELF**; we will use only the protocol number. This is very important for this research .

Additional file 4. Instructions for the patient.

To : _____ Date : _____

INSTRUCTIONS FOR THE PATIENT

- 1) Leave the bandage intact on your limb during the first day after the procedure, for a better result.
- 2) If swelling happens, (i.e., if the legs or feet swell slightly below the bandage or in the treated area), take some bed rest with the legs elevated with 2 pillows. Do this for 1 hour in the morning, and for one hour in the afternoon. If the swelling does not disappear within 3 days using the above instructions, then notify the doctor immediately for further treatment.
- 3) If bruises and marks appears on the application area, apply a small amount of the post sclerotherapy product provided by the research team (sodium heparin 0,5% cream), two times daily gently rubbing the cream into the skin. This must be done for two weeks or until the marks and bruises disappear. If the marks/bruising fail to disappear after following these instructions, contact the doctor immediately.
- 4) If you experience symptoms such as swelling around the lower limb, redness, warmth, or stinging at the application site, contact the staff team.
- 5) Avoid sun exposure during the first month following the procedure. If impossible, you must use a 30 factor sun block cream/lotion (at least) before you expose yourself to the sunlight.
- 6) Contact the research staff, at any time, at (14) 3811-6305.

Vascular Surgery Service.
 Department of Surgery and Orthopedics, UNESP.
 Responsible Doctor: Prof. Matheus Bertanha, M.D., Ph.D.
 CRM: 113.496 - Vascular Surgeon.

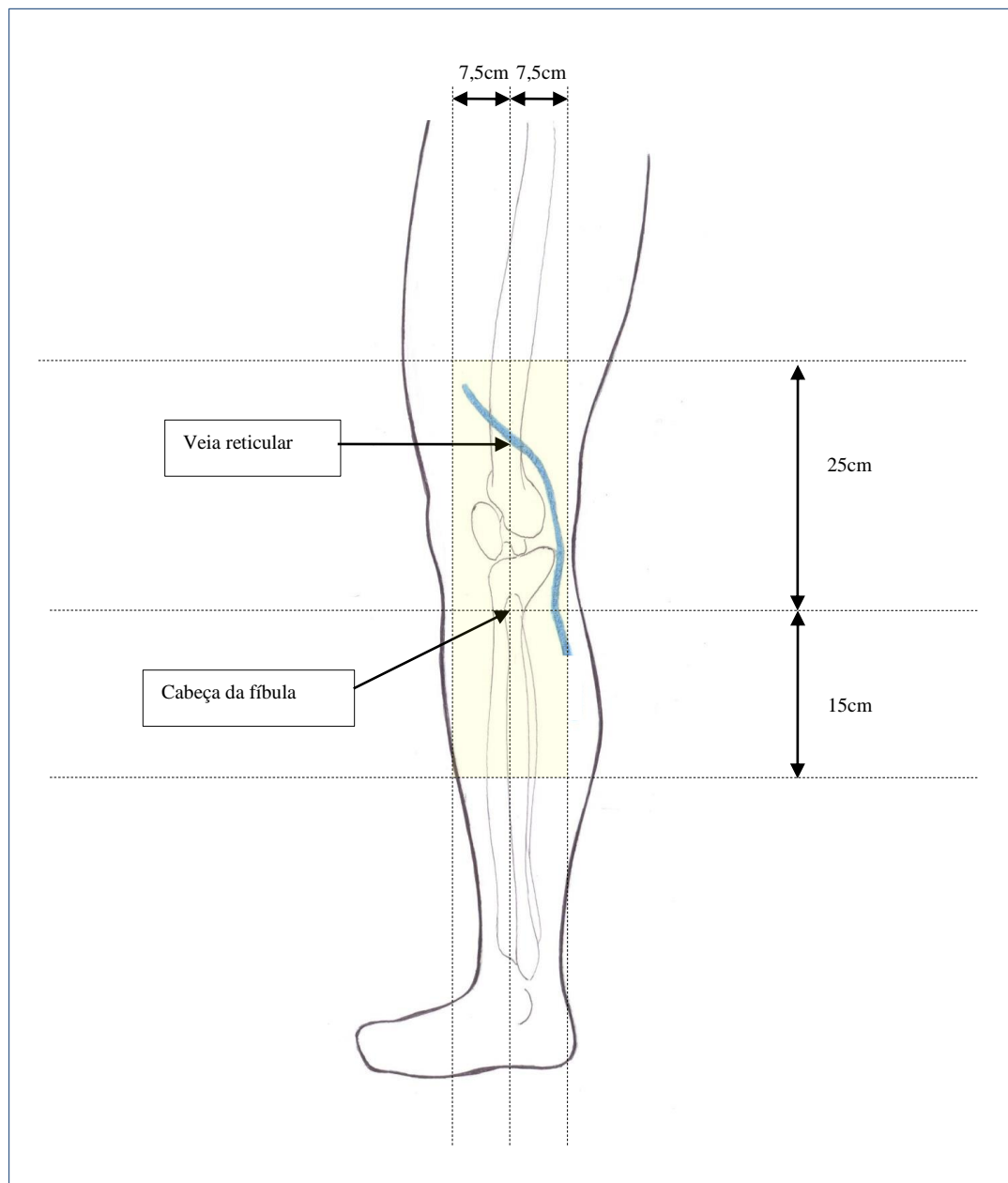
Additional file 5 - Primary end point. Score of disappearance of reticular veins treated.

OUTCOMES		
PRIMARY ENDPOINT – Treatment Efficacy		
RESULT	DESCRIPTION	GRADE
Excellent	Complete healing at the target area	5
Very good	Presence of up to 1 cm of non-healed veins in length at the target area	4
Good	Presence of 1 cm to 3 cm of non-healed veins in length at the target area	3
Fair	Presence of 3 cm to 5 cm of non-healed veins in length at the target area	2
Bad	Presence of 5 cm to 9 cm of non-healed veins in length at the target area	1
Unsuccessful	Presence of more than 9 cm of non-healed veins in length at the target area	0

Additional file 6 - Secondary end point. Score of pigmentation.

OUTCOMES		
SECONDARY ENDPOINT – Treatment Safety		
RESULT	DESCRIPTION	GRADE
Excellent	No visible hyperpigmentation at the target area	5
Very good	Presence of only one point of hyperpigmentation up to 1 cm in length at the target area	4
Good	Presence of 2 to 3 points of hyperpigmentation up to 1 cm in length, at the target area	3
Fair	Presence of 4 to 5 points of hyperpigmentation up to 1 cm in length, or one hyperchromatic line, up to 5 cm in length, at the target area	2
Bad	Presence of more than 5 points of hyperpigmentation up to 1cm in length, or one hyperchromatic line, with more than 5 cm and less than 9 cm in length, at the target area	1
Unsuccessful	presence of a hyperchromatic line larger than 9cm in length, or the total extension of the vein presenting hyperpigmentation, at the target area	0

5) Representação da área de tratamento proposto no protocolo de tratamento de veias reticulares



- 6) Orientações de cuidados após o tratamento de veias reticulares, entregue para a paciente.

Para: _____ Data : _____

INSTRUÇÕES PARA A PACIENTE

1) Utilize a faixa elástica por um dia. Se a faixa elástica incomodar ou doer, retire imediatamente e não utilize mais.

2) Se ocorrer edemas (se o pé ou a perna edemaciarem-se), faça um repouso leve com as pernas elevadas com dois travesseiros. Repita o repouso a cada período do dia por uma hora. Se o edema piorar ou não melhorar em três dias, contate a equipe do estudo para uma melhor avaliação e tratamento.

3) Alguns hematomas e marcas poderão aparecer na área do tratamento e isso deve ser considerado normal. Faça uso do creme pós escleroterapia que foi fornecido pela equipe do estudo 2x/dia com massagens leves sobre os hematomas (creme de heparina sódica 0,5%). A maior parte das marcas devem desaparecer em 2 ou 3 semanas. Se você apresentar qualquer sinal diferente ou tiver dúvidas, contate a equipe do estudo para melhores esclarecimentos e tratamento.

4) Se você apresentar edema em todo o membro, vermelhidão, calor local ou ardência no local de tratamento, contate a equipe do estudo para receber o tratamento adequado.

5) Evite expor a área tratada ao sol durante o primeiro mês após o tratamento. Se isso não for possível, use protetor solar com fator de proteção igual ou superior a 30 antes da exposição para evitar manchas definitivas.

6) Você pode entrar em contato com a equipe do estudo para tirar dúvidas ou se apresentar sintomas a qualquer momento através do telefone (14) 3811-6305.

Serviço de Cirurgia Vascular.
Departamento de Cirurgia e Ortopedia, UNESP.
Médico Responsável Prof. Matheus Bertanha.
CRM: 113.496 – Cirurgião Vascular.