

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

CLÁUDIO SANTORO

**ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO PARA ESTUDO  
COMPARATIVO DE DUAS CONCENTRAÇÕES DO POLIDOCANOL - 1,0% E  
2,0% - NO TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO COM ESPUMA DE PACIENTES  
PORTADORES DE VEIAS VARICOSAS DE 4,0 A 5,0 MM DE DIÂMETRO**

RIO DE JANEIRO  
2022

**ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO PARA ESTUDO  
COMPARATIVO DE DUAS CONCENTRAÇÕES DO POLIDOCANOL - 1,0% E  
2,0% - NO TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO COM ESPUMA DE PACIENTES  
PORTADORES DE VEIAS VARICOSAS DE 4,0 A 5,0 MM DE DIÂMETRO**

CLÁUDIO SANTORO

Dissertação apresentada ao Curso do Mestrado Profissional, do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos e da Dr.<sup>a</sup> Marília Santini de Oliveira.

RIO DE JANEIRO

2022

Santoro, Claudio.

Elaboração de protocolo de ensaio clínico para estudo comparativo de duas concentrações do polidocanol - 1,0% e 2,0% - no tratamento escleroterápico com espuma de pacientes portadores de veias varicosas de 4,0 a 5,0 mm de diâmetro / Claudio Santoro. - Rio de Janeiro, 2022.

75 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2022.

Orientadora: Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos.

Co-orientadora: Marília Santini de Oliveira.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Ensaio Clínico Randomizado. 2. Doença Venosa Crônica. 3. Polidocanol. 4. Escleroterapia com Espuma. I. Título.

CLÁUDIO SANTORO

**ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO PARA ESTUDO  
COMPARATIVO DE DUAS CONCENTRAÇÕES DO POLIDOCANOL - 1,0% E  
2,0% - NO TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO COM ESPUMA DE PACIENTES  
PORTADORES DE VEIAS VARICOSAS DE 4,0 A 5,0 MM DE DIÂMETRO**

Dissertação apresentada ao Curso do Mestrado Profissional, do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientação: Dr.<sup>a</sup> Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos

Dr.<sup>a</sup> Marília Santini de Oliveira

Aprovado em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

**Dr.<sup>a</sup> Jorgete Barreto dos Santos**

USP (Presidente)

**Dr. Rodolfo de Almeida Lima Castro**

ENSP/FIOCRUZ (Revisor)

**Dr.<sup>a</sup> Sandra Wagner Cardoso**

INI/FIOCRUZ (Membro)

**Dr. Ronaldo Ismério Moreira**

INI/FIOCRUZ (Suplente)

## **DEDICATÓRIA**

A minha família por tornar tudo significativo.

## **AGRADECIMENTOS**

As professoras Dr.<sup>a</sup> Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos e da Dr.<sup>a</sup> Marília Santini de Oliveira, pela atenção dispensada e pelos conhecimentos compartilhados.

Ao professor Arnaldo Gomes de Brito Junior pelas orientações e ajuda no Plano de Análise e Tamanho Amostral.

Santoro, C. **Elaboração de protocolo de ensaio clínico para estudo comparativo de duas concentrações do polidocanol - 1,0% e 2,0% - no tratamento escleroterápico com espuma de pacientes portadores de veias varicosas de 4,0 a 5,0 mm de diâmetro.** Rio de Janeiro, 2022. 75f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), Fundação Oswaldo Cruz.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença venosa crônica (DVC) é uma enfermidade de alta prevalência mundial, debilitante e com relevante impacto na qualidade de vida e capacidade laborativa. Com o seu agravamento, recebe a denominação de insuficiência venosa crônica (IVC), estágio onde o surgimento de úlceras em membros inferiores não é incomum. Dentre os tratamentos para a DVC, a escleroterapia com espuma (EE) se destaca como modalidade pouco invasiva e de custo inicial inferior à cirurgia e a termoablação. Consiste na injeção endovenosa de um agente esclerosante (AE), na forma de espuma, cujo objetivo é ocasionar dano endotelial e da camada média. Apesar da popularidade e da corrente prática clínica, o método é aplicado de forma variada e com poucos estudos com seguimento de longo prazo. Sua execução muitas vezes é dependente da experiência do médico, sendo observada a falta de padronização técnica e da utilização dos insumos. O amplo espectro de diâmetros varicosos tratados utilizando a mesma concentração do esclerosante, geram dificuldades na interpretação das taxas de oclusão e de complicações como pigmentação, dor e neovascularizações. Novos protocolos sobre o tema são necessários. **OBJETIVO:** Elaborar protocolo de Ensaio Clínico para comparar duas diferentes concentrações do polidocanol - 1,0% e 2,0% - no tratamento escleroterápico com espuma de pacientes portadores de veias varicosas de 4,0 a 5,0 mm de diâmetro medidas à ultrassonografia. **MÉTODOS:** Elaborar protocolo de Ensaio Clínico, randomizado e duplo cego, definindo desenho, população alvo, hipóteses, desfechos, tamanho amostral, procedimentos, aspectos éticos, plano de recrutamento, forma de randomização, forma de cegamento, planos de seguimento e de análise.

**Palavras-chave:** Ensaio Clínico Randomizado, Doença Venosa Crônica, Polidocanol, Escleroterapia com Espuma.

Santoro, C. **Elaboration of a clinical trial protocol for a comparative study of two concentrations of polidocanol - 1.0% and 2.0% - in the foam sclerotherapy treatment of patients with varicose veins from 4.0 to 5.0 mm in diameter.** Rio de Janeiro, 2022. 75f. Dissertation [Professional Master in Clinical Research] – National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas (INI), Fundação Oswaldo Cruz

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Chronic venous disease (CVD) is a highly prevalent, debilitating disease with a significant impact on quality of life and work capacity. With its worsening, it is called chronic venous insufficiency (CVI), a stage in which the appearance of ulcers in the lower limbs is not uncommon. Among the treatments for CVD, foam sclerotherapy (EE) stands out as a minimally invasive modality with a lower initial cost than surgery and thermoablation. It consists of the intravenous injection of a sclerosing agent (SA), in the form of foam, causing endothelial and middle layer damage. Despite its popularity and current clinical practice, the method is applied in a variety of ways and with few studies with long-term follow-up. Its execution is often dependent on the physician's experience, with a lack of technical standardization and use of supplies being observed. The wide spectrum of varicose diameters treated using the same concentration of the sclerosant creates difficulties in the interpretation of rates of occlusion and complications such as pigmentation, pain and neovascularization. New protocols on the topic are needed. **OBJECTIVE:** To develop a Clinical Trial protocol to compare two different concentrations of polidocanol - 1.0% and 2.0% - in the foam sclerotherapy treatment of patients with varicose veins from 4.0 to 5.0 mm in diameter measured by ultrasound. **METHODS:** Develop a randomized, double-blind study protocol, defining design, target population, hypotheses, outcomes, sample size, procedures, ethical aspects, recruitment plan, randomization method, blinding method, follow-up and analysis plans.

**Keywords:** Randomized Clinical Trial, Chronic Venous Disease, Polidocanol, Foam Sclerotherapy.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AE - Agente Esclerosante

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AIT – Ataque Isquêmico Transitório

AVE – Acidente Vascular Encefálico

BPC - Boas Práticas Clínicas

CEAP - Classificação Clínica Etiológica, anatômica, patofisiológica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials

DVC - Doença Venosa Crônica

EA - Eventos adversos

EC - Ensaio Clínico

ECRDC - Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego

EE - Escleroterapia com Espuma

EUA - Estados Unidos da América

HCE - Hospital Central do Exército

INI - Instituto Nacional de Infectologia

IVC - Insuficiência Venosa Crônica

PC – Protocolo clínico

POL - Polidocanol

SPIRIT - Recommendations for Interventional Trials

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEV - Trombo Embolismo Venoso

TSS - Tetradecil Sulfato de Sódio

TVP - Trombose Venosa Profunda

USV - Ultrassonografia Vascular

UV - Úlcera Venosa

VA - Veias alvo

VV – Veias varicosas

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>15</b>
<b>4 OBJETIVO .....</b>	<b>16</b>
<b>5 MÉTODOS .....</b>	<b>17</b>
<b>6 PROPRIEDADE INTELECTUAL/INOVAÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>7 RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>7.1 PROTOCOLO CLÍNICO DE ESTUDO.....</b>	<b>19</b>
<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>69</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>71</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Venosa Crônica (DVC) é enfermidade progressiva e de alta prevalência mundial. Com a sua evolução recebe a denominação de Insuficiência Venosa Crônica (IVC), sendo considerada a principal causa de úlcera crônica de membros inferiores (ABREU et al., 2020).

A IVC, forma mais grave da DVC, afeta 5% da população ocidental. Destes pacientes 1 a 2% desenvolverá úlcera venosa (UV) em algum estágio da vida. Se considerarmos as classes clínicas C1 e C2 da Classificação Clínica Etiológica Anatômica e Patofisiológica (CEAP), este percentual pode chegar à 80%. A doença apresenta elevado custo em seu manejo e pode evoluir com limitação laborativa. Na Europa ocidental, o custo do tratamento para pacientes portadores de IVC, é estimado em 600 a 900 milhões de euros por ano. Quando presente a úlcera venosa pode representar até 90% do valor total da conta. Muitos países têm se empenhado no manejo precoce com o objetivo de evitar complicações da doença e tornar o tratamento mais efetivo e menos custoso (HOMS-ROMERO; ROMERO-COLLADO, 2019).

A hipertensão venosa; é considerada fator fundamental para o agravamento da doença e o desenvolvimento da UV. A manutenção da hipertensão venosa evolui com alterações de pele e ulcerações que apresentam cicatrização demorada e elevados níveis de recorrência. Nos Estados Unidos da América (EUA); o gasto com portadores de UV aproxima-se de 3 bilhões de dólares ao ano. Estima-se que 1 a 3% da população dos EUA possuam úlcera varicosa (EBERHARDT; RAFFETTO, 2014; MILLAN, 2019).

A DVC se apresenta com amplo espectro de sinais e sintomas. Queixas em membros inferiores como dor em peso ou cansaço, câimbras e queimações estão entre as mais frequentes. Dentre os sinais clínicos, as varizes se destacam e podem se manifestar desde o início do quadro, ou evoluir de maneira insidiosa aparecendo somente nas fases avançadas. Varizes são veias dilatadas, tortuosas e alongadas, que podem apresentar perda da função valvar e evoluir com aumento da pressão venosa (EBERHARDT; RAFFETTO, 2014).

Portadores de DVC apresentam alterações do colágeno e elastina, pertencentes à parede venosa. Estas alterações estruturais causam o

enfraquecimento e dilatação da veia, sendo evidenciadas antes do surgimento clínico de varizes. O tratamento precoce pode evitar a evolução da doença, devendo ser adotado (BONKEMEYER MILLAN; GAN; TOWNSEND, 2019).

A classificação CEAP, instrumento para estadiamento da DVC, foi publicada pelo Fórum Venoso Americano e revisada em 2020. É de amplo uso na prática clínica e nos estudos sobre o tema. Os sinais clínicos variam de C0 a C6, onde C0 se refere a ausência de sinais visíveis ou palpáveis de DVC; C1 a presença de telangiectasias e veias reticulares; C2 a presença de veias varicosas (VV); C3 a presença de edema; C4 a alterações de pele ocasionadas pela DVC; C5 a UV cicatrizada, e C6 a UV ativa. São consideradas varizes médias, as de calibre de 3,1 a 5 mm. A IVC é enquadrada a partir do estágio C3. Complicações significativas como pigmentações de pele, eczemas, tromboflebites, UV e lipodermatoesclerose aparecem neste estágio da doença (RAETZ; WILSON; COLLINS, 2019).

Apesar do tratamento cirúrgico do refluxo superficial aumentar as taxas de cicatrização e diminuir a recorrência de UV, sua execução, muitas vezes não é possível, nos estádios iniciais da doença, ou em pacientes com risco cirúrgico elevado. Muitas vezes a remoção de veias varicosas necessita de suporte anestésico e internação. Seu pós-operatório pode apresentar dor, complicações de feridas e perdas de dias de trabalho. Procurando melhorar estas questões, o uso de técnicas de tratamento de ablação endovenosas percutâneas como o laser endovenoso, a radiofrequência e a EE passaram a ser aprimoradas e utilizadas. Estes procedimentos podem ser realizados sob anestesia local e com resultados semelhantes a cirurgia no curto e médio prazo, entregando mais conforto e retorno precoce ao trabalho (GLOVICZKI et al., 2011).

A EE é pouco invasiva de custo inicial inferior à cirurgia e termoablação. Os agentes esclerosantes (AE) na forma de espuma, podem ser empregados desde telangiectasias até varizes de grosso calibre. A injeção intravascular tem como objetivo o dano endotelial, exposição subendotelial, e a lesão significativa da parede, transformando o vaso em um cordão fibroso (SCHWARTZ; MAXWELL, 2011).

Quando alcançado, o cordão fibroso gerado ao final do tratamento equivale funcionalmente à remoção cirúrgica. Porém, a veia pode não apresentar a fibrose esperada, e recanalizar total ou parcialmente. Empregar a dose correta dos AE é essencial para evitar recanalizações e obter a correta fibrose do vaso (RABE et al., 2014).

A complicação mais comum em EE é o aparecimento de manchas hiperocrômicas na região ao longo da veia tratada. O seu desenvolvimento decorre do depósito de hemossiderina ou da pigmentação pós-inflamatória. A hemossiderina resulta do extravasamento de hemácias dos vasos tratados, e da reação inflamatória à presença de ferro e radicais livres. A pigmentação pós-inflamatória decorre da reação melanocítica à presença de íons metálicos, e cininas inflamatórias (MELLO NETTO et al., 2018; MLOSEK et al., 2012).

Apesar de sua corrente prática clínica, o método de EE é aplicado de forma variada sem padronização técnica e na utilização de insumos como seringas e do ar ambiente. Sua execução muitas vezes é dependente da experiência do médico executante.

Não encontramos na literatura EC de longo prazo e que estratifiquem detalhadamente o calibre das veias varicosas tratadas. Este amplo espectro de tamanhos venosos, tratados com o mesmo tipo de concentração, dificulta as análises e retiradas de conclusões sobre a efetividade e reprodutibilidade dos procedimentos (RAETZ; WILSON; COLLINS, 2019).

As veias varicosas (classe CEAP C2), são todas as varizes maiores que 3,0 mm. Podem chegar a calibres significativos englobando um amplo espectro de tamanhos a serem tratados. Neste protocolo clínico (PC), vamos detalhar a medida dos diâmetros varicosos, e das doses empregadas, sendo nosso objetivo o tratamento de VV de 4 a 5 mm (HOMS-ROMERO; ROMERO-COLLADO, 2019).

Diretrizes de sociedades americanas e europeias sugerem de 1 a 3% de POL para o tratamento VV com calibres de 4,0 a 8,0 mm (GLOVICZKI *et al.*, 2011; RABE *et al.*, 2014).

Apesar da importância dos EC na avaliação do efeito e da segurança dos tratamentos, cerca de metade dos protocolos de EC carecem de informações importantes podendo levar à condução de estudos inconsistentes. Um PC facilita a organização, padronização, e execução das atividades. Com amostras representativas, estratégias para perdas mínimas, e análises estatísticas apropriadas, é possível diminuir a incerteza no tema, e determinar a dose mais eficaz e segura de POL para o tratamento de VV com diâmetro de 4 a 5 mm (BOAS\_PRATICAS\_CLINICAS\_OPAS.PDF, [s. d.]).

Para elaboração do protocolo, nos baseamos na iniciativa para o conteúdo de protocolos de ensaio chamada Standard Protocol Items: Recommendations for

Interventional Trials (SPIRIT). Ela possui uma lista de verificação de 33 itens e um documento de explicação e elaboração (CONSORT- SPIRIT, [s. d.]).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O primeiro a descrever o uso de espuma na escleroterapia, foi Orbach. Porém, foi após publicação por Juan Cabrera em 1995; que houve maior aceitação e atenção a técnica. Neste estudo foram tratadas varizes de grosso calibre com espuma de POL (CAVEZZI; TESSARI, 2009).

Em 1999 Cavezzi relatou sua experiência de 13 meses de escleroterapia guiada por ultrassonografia. Em 2002 constatou através de estudo taxas de oclusão diâmetro dependente, sendo uma taxa de 76% para varizes de 5 a 7mm (CAVEZZI et al., 2002).

Tessari idealizou método para escleroterapia com espuma que foi responsável pela sua difusão mundial. Consistia na conexão de duas seringas através de uma torneira de três vias. Uma seringa com 1 ml de esclerosante líquido, e outra com 4 ml de ar. Com a alternância de força sobre os êmbolos ele produzia uma espuma densa, homogênea e estável. Tessari publicou resultados com taxa de oclusão próxima a 100%, após quatro sessões. Com o método, é possível produzir espuma homogênea, estável e com tamanho em torno de 250 micrômetros. Demonstrou também que a meia-vida das bolhas, seu tamanho e sua densidade, não tiveram diferença significativa, quando produzida por 20 diferentes voluntários não médicos (CAVEZZI; TESSARI, 2009).

Em 2008 Yamaki demonstrou que pacientes com veias superficiais insuficientes tratadas com EE, na forma de múltiplas injeções e pequenas doses, tiveram menos quantidade de espuma no sistema venoso profundo. O autor concluiu que os efeitos sistêmicos indesejados da EE, poderiam diminuir adotando-se a prática de múltiplas punções com pequenos volumes, tendo como resultado o aumento da segurança (YAMAKI et al., 2009).

Em 2009, revisão sistemática evidenciou taxas de sucesso no tratamento com EE para veias varicosas de membros inferiores de 77%. O intervalo de confiança era de 95% e todos os desfechos foram medidos por ultrassom. Declararam que a EE foi tão eficaz quanto a remoção cirúrgica (VAN DEN BOS *et al.*, 2009).

Alguns estudos sugerem que o POL causou mais reações adversas em concentrações de 1%, quando comparados a concentrações menores do mesmo

fármaco, necessitando de mais estudos para doses maiores ou iguais a 1% (SCHWARTZ; MAXWELL, 2011).

Diretrizes de sociedades americanas e europeias sugerem de 1 a 3% de POL para o tratamento VV de membros inferiores com calibres de 4,0 a 8,0 mm (GLOVICZKI et al., 2011; RABE et al., 2014).

O risco de TVP após EE é baixo quando usa-se doses diluídas, e quando o volume de espuma era menor do que 10 ml por sessão (KAYGIN; HALICI, 2018)

Existe uma variedade grande de AE que podem ser usados como glicose hipertônica, glicerina hipercrômica, oleato de monoetanolamida, tetradecil sódico, e o POL. Não há evidências que algum destes seja superior em termos de efetividade ou satisfação dos pacientes (RAETZ; WILSON; COLLINS, 2019).

Os AE podem ser classificados em osmóticos, detergentes e corrosivos. O POL é um agente da classe dos detergentes. É não-iônico, emulsificante, classificado como detergente surfactante. Os surfactantes interferem com as membranas celulares, rompendo sua arquitetura e reduzindo sua tensão superficial. As membranas se solubilizam, tendo como resultado a lise celular (PARSI, 2015).

Na elaboração da espuma esclerosante, geralmente são empregados agentes esclerosantes do tipo detergente. Comercialmente o POL possui diversas apresentações sendo disponível em concentrações como 0,25%; 0,5%; 0,75%; 1,0%; 2,0 % e 3,0%.

Evidências morfológicas como oncose e apoptose, foram detectadas em concentrações de POL consideradas não líticas. O encolhimento de bandas associadas a parada irreversível do crescimento, sugerem a indução da morte celular por outros mecanismos, corroborando a necessidade de testes com várias dosagens (COOLEY-ANDRADE et al., 2016).

Eventos adversos (EA) são descritos na EE. Determinar as doses mínimas dos AE, com a capacidade de gerar lesão endotelial irreversível e fibrose é fundamental. Estudos que consideram amplo espectro de calibres venosos na mesma intervenção, confundem a interpretação dos resultados (YIANNAKOPOULOU, 2016).

A EE em pacientes com idade maior ou igual a 75 anos, não foi associada com risco mais elevado de complicações, quando comparada a pacientes de faixa etária entre 18-74 anos. Sua utilização como forma de controle da DVC deveria ser considerada como primeira linha de tratamento em pacientes idosos, onde a exposição ao tratamento cirúrgico seria um risco (GILLET et al., 2017).

Teoricamente a compressão elástica pós-operatória facilitaria a oclusão das VA, reduziria a dor, edema e hematomas. Análises recentes demonstram evidências fracas ou ausentes para sua recomendação. Compressões pós-operatórias podem ocasionar coceiras, irritações e apresentam significativa dificuldade de idosos na sua colocação e uso (PIHLAJA et al., 2020).

### 3 JUSTIFICATIVA

A escleroterapia com espuma (EE) com polidocanol (POL) é realizada na prática clínica de forma não sistematizada, principalmente no que diz respeito a estratificação do calibre das veias varicosas (VV) tratadas e a concentração da substância. A confecção de um Protocolo Clínico para a realização de ensaio clínico (EC) que avalie a eficácia e a segurança de diferentes concentrações de espuma de POL em portadores de VV é uma metodologia que oferece evidência de alto nível de confiança para a padronização do procedimento e por essa razão o delineamento do Protocolo está sendo proposto nessa dissertação. A realização do ensaio clínico, com base no protocolo elaborado durante essa dissertação de mestrado, ocorrerá num momento posterior.

#### **4 OBJETIVO**

Elaborar protocolo de EC para comparar duas concentrações do polidocanol (POL) - 1,0% e 2,0% - no tratamento escleroterápico com espuma de pacientes portadores de VV de 4,0 a 5,0 mm de diâmetro.

## 5 MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura sobre os temas varizes e ensaios clínicos. A busca foi feita por descritores identificados na página BVS-DeCS, baseados na metodologia MeSH, nos seguintes temas: Doença Venosa Crônica; Varizes de membros inferiores; Polidocanol; Escleroterapia com Espuma. As buscas foram feitas nas seguintes bases de dados Medline, Lilacs e Cochrane, utilizando os descritores selecionados. Também foram realizadas buscas eletrônicas na página de legislação da ANVISA por Leis, Portarias e Resoluções que normatizam a execução dos ensaios clínicos.

Foram selecionados artigos escritos em Inglês e Português publicados nos últimos 20 anos, com delineamento experimental ou observacional, realizados em humanos, sem número mínimo de indivíduos e capazes de servir como fonte de pesquisa para a condução de ensaios clínicos randomizados no tratamento de varizes de membros inferiores com polidocanol.

Os critérios de inclusão foram idioma (inglês ou português), data de publicação (01 de janeiro de 2001 a 01 de janeiro de 2021), patologia (doença venosa crônica, varizes de membros inferiores) e tratamento (polidocanol, escleroterapia com espuma)

Após a busca foram obtidos 198 artigos. As referências captadas foram armazenadas em biblioteca no programa Zotero. Após a remoção das duplicações foi feita a leitura do Título e resumo de cada artigo da biblioteca e excluídos os que não condiziam com o tema da pesquisa. Foram removidos os que não atenderam aos critérios de inclusão e os que não conseguimos acessar, sendo incluídos 47 artigos na análise.

Foram avaliados os seguintes desfechos: oclusão venosa, pigmentação, ulceração, neovascularizações, dor local pós procedimento, Trombose Venosa Profunda (TVP), escotomas, cefaleia, Ataque isquêmico transitório (AIT) e Acidente vascular encefálico (AVE).

## **6 PROPRIEDADE INTELECTUAL/INOVAÇÃO**

O protocolo clínico do estudo que será resultado desse trabalho, assim como a definição dos procedimentos a serem implementados pela sua operacionalização, são de propriedade dos pesquisadores que compõem a equipe do estudo e só deverão ser divulgados com autorização dos mesmos.

## **7 RESULTADOS**

### **7.1 PROTOCOLO CLÍNICO DE ESTUDO**

#### **PROTOCOLO CLÍNICO DE PESQUISA**

**Estudo comparativo de duas concentrações da espuma de polidocanol a, 1% e 2,0%, no tratamento escleroterápico de pacientes portadores de veias varicosas de 04 a 05 mm de diâmetro**

**Investigador Principal: Cláudio Santoro**

**Co- Investigador Principal: Marcelo Louzada Quintella Freire**

#### **INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL**

**Este protocolo é propriedade dos pesquisadores citados e contém informações confidenciais. O uso de todo o conteúdo é restrito, destinando-se a orientar os pesquisadores, suas equipes e colaboradores nos procedimentos a serem seguidos durante o estudo. Este material só deve ser revelado ou utilizado por outros com autorização dos pesquisadores.**

## SUMÁRIO

Centro e equipe que participam do estudo

Gerenciamento do estudo

Esquema

1. Introdução

2. Justificativa

3. Hipótese

4. Desenho do estudo

5. População do estudo

6. Objetivo

6.1 Objetivo Geral

6.2 Objetivo específico

7. Desfechos

8. Plano de Inclusão

8.1 Randomização

8.2 Critérios de Inclusão

8.3 Critérios Exclusão

8.4 Procedimentos

9. Seleção do Centro de Pesquisa

10. Plano de Recrutamento

11 . Seleção do Centro de Pesquisa

12. Tratamento

13. Tamanho Amostral

14. Plano de Análise

15. Cronograma de Eventos

16. Plano de Retirada de Pacientes

17. Monitoramento

18. Coleta dos Dados e Controle

19. Orçamento

20. TCLE

21. Fichas Clínicas do Estudo

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AE	Agentes Esclerosantes
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVE	Ataque Vascular Encefálico
BPC	Boas Práticas Clínicas
CEAP	Classificação clínica etiológica, anatômica, patofisiológica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DVC	Doença Venosa Crônica
EA	Eventos adversos
EC	Ensaio Clínico
ECRDC	Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego
EE	Escleroterapia com Espuma
EUA	Estados Unidos da América
HCE	Hospital Central do Exército
INI	Instituto Nacional de Infectologia
IVC	Insuficiência Venosa Crônica
POL	Polidocanol
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEV	Trombo Embolismo Venoso
TSS	Tetradecil Sulfato de Sódio
TVP	Trombose Venosa Profunda
USV	Ultrassonografia Vascular
UV	Úlcera Venosa
VA	Veias alvo
VV	Veias varicosas

## CENTRO E EQUIPE QUE PARTICIPAM DO ESTUDO

Esse estudo será realizado em um único centro de pesquisa, o Hospital Central do Exército (HCE), no bairro de Benfica na cidade do Rio de Janeiro.

### **Pesquisadores responsáveis**

Cláudio Santoro

Serviço de Cirurgia Vasculardo HCE – RJ

Rua Francisco Manuel 126 – Benfica, Rio de Janeiro – RJ. CEP 20911-270

Telefones: (21) 3891-7000/3891-7056

[vascsantoro@gmail.com](mailto:vascsantoro@gmail.com)

Marcelo Louzada Quintella Freire

Serviço de Cirurgia Vasculardo HCE – RJ

Rua Francisco Manuel 126 – Benfica, Rio de Janeiro – RJ. CEP 20911-270

Telefones: (21) 3891-7000/3891-7056

[marceloquintella@yahoo.com.br](mailto:marceloquintella@yahoo.com.br)

### **Equipe do estudo**

Antonio Joaquim Serra de Freitas ([asfreitas@uol.com.br](mailto:asfreitas@uol.com.br))

Arnaldo Gomes de Brito Junior ([arnaldogbrito@gmail.com](mailto:arnaldogbrito@gmail.com))

Celina Andréa Freitas do Rosário ([celinaandrea2301@yahoo.com.br](mailto:celinaandrea2301@yahoo.com.br))

Erica Lacerda ([ericalasi@gmail.com](mailto:ericalasi@gmail.com))

Leonardo Silveira de Castro ([decastrodoc@hotmail.com](mailto:decastrodoc@hotmail.com))

Marcelo Louzada Quintella Freire ([marceloquintella@yahoo.com.br](mailto:marceloquintella@yahoo.com.br))

Serviço de Cirurgia Vasculardo HCE – RJ

Rua Francisco Manuel 126 – Benfica, Rio de Janeiro – RJ. CEP 20911-270

Telefones: (21) 3891-7000/3891-7056

## **GERENCIAMENTO CLÍNICO**

Todas as perguntas referentes a este protocolo devem ser enviadas por e-mail para Cláudio Santoro (vascsantoro@gmail.com). Em geral, a resposta deve ser recebida em 24 horas (de segunda a sexta-feira).

### **Gerenciamento clínico**

Para questões referentes a critérios de inclusão no estudo, conduta em casos de efeitos adversos e medicamentos concomitantes entrar em contato com Cláudio Santoro (vascsantoro@gmail.com), Marcelo Louzada Quintella Freire (Marcelo quintella@yahoo.com.br). Incluir no assunto da mensagem o título do protocolo, e o número de identificação do paciente.

### **Gerenciamento de dados**

Para questões não-clínicas acerca de transferências, critérios de inclusão/exclusão, fichas clínicas de estudo, do cronograma de eventos do CRF, de randomização, desvios e outras questões de gerenciamento de dados, entrar em contato com o Gerente de Dados Arnaldo Gomes de Brito Junior (arnaldogbrito@gmail.com).

### **Randomização**

Para questões ou problemas de randomização e listas de número de identificação no estudo, entrar em contato com o gerente da central de dados Arnaldo Gomes de Brito Junior (arnaldogbrito@gmail.com).

### **Intervenção**

Para questões ou problemas relativos à intervenção, método de escleroterapia empregado e técnica empregada entrar em contato com Cláudio Santoro (vascsantoro@gmail.com).

**Relato ou questões sobre eventos adversos graves (EAG)**

Os eventos adversos graves devem ser reportados ao grupo coordenador médico do estudo, através dos e-mails: Cláudio Santoro ([vascsantoro@gmail.com](mailto:vascsantoro@gmail.com)), Marcelo Louzada Quintella Freire (Marcelo [quintella@yahoo.com.br](mailto:quintella@yahoo.com.br)). Incluir no assunto da mensagem o título do protocolo, e o número de identificação do paciente.

## ESQUEMA

**Estudo comparativo de duas concentrações da espuma de POL, a 1% e 2%, no tratamento escleroterápico de pacientes portadores de veias varicosas de 4 a 5 mm de diâmetro.**

### **Desenho**

Estudo randomizado, duplo-cego, para comparar a eficácia e segurança de duas concentrações de POL para a EE de VV de 4 a 5 mm de diâmetro.

### **População**

Serão incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, maiores de 20 anos de idade, portadores de VV de 4 a 5mm de diâmetro, frequentadores do ambulatório de cirurgia vascular do HCE.

### **Intervenção**

Os participantes serão randomizados para um de dois grupos tratamento, cada um com uma concentração específica de POL, um esquema com o POL a 1,0% e outro com POL a 2,0%. Cada participante receberá apenas uma aplicação.

### **Tamanho da Amostra**

Com base em um estudo com divisão em grupos dos pacientes selecionados na razão 1:1 e para detectar uma diferença absoluta de pelo menos 50% nas taxas de oclusões foi determinado o tamanho amostral de 93 pacientes por grupo. Assumindo uma taxa de abandono de 20%, serão incluídos 186 pacientes no estudo.

### **Duração**

Presume-se que 62 pacientes elegíveis serão inscritos por semana, totalizando 186 pacientes potencialmente randomizados em 03 semanas. Com 06 meses de acompanhamento esse estudo vai durar 07 meses.

## 1. INTRODUÇÃO

A DVC é enfermidade progressiva e de alta prevalência mundial. Com a sua evolução recebe a denominação de IVC, sendo considerada a principal causa de úlcera crônica de membros inferiores (ABREU et al., 2020).

A IVC, forma mais grave da DVC, afeta 5% da população ocidental, sendo que destes pacientes 1 a 2% possuirá úlcera venosa (UV) em algum estágio da vida. Se considerarmos o nível mais leve de sintomas (CEAP classes C1 e C2) este percentual pode chegar à 80%. Possui elevado custo em seu manejo e pode evoluir com limitação laborativa. Na Europa ocidental, o custo do tratamento para pacientes portadores de IVC, é estimado em 600 a 900 milhões de euros por ano. Quando presente a UV pode representar até 90% do valor total da conta. Cientes disso, muitos países têm se empenhado no manejo precoce, sendo este mais efetivo e menos custoso (HOMS-ROMERO; ROMERO-COLLADO, 2019).

A IVC afeta pacientes com hipertensão venosa persistente. Esta condição evolui com alterações de pele e ulcerações. Portadores de UV apresentam cicatrização demorada, e elevados níveis de recorrência. Nos Estados Unidos da América (EUA), o gasto com portadores de UV aproxima-se de 3 bilhões de dólares ao ano. A DVC com VV evidentes ao exame físico afeta mais de 25 milhões de adultos no mundo, com proporção de 3 mulheres para cada homem. (EBERHARDT; RAFFETTO, 2014).

Estima-se que nos EUA 1 a 3% da população possuam úlcera varicosa. Os principais fatores de risco são: Idade maior que 55 anos, história familiar de IVC, sobrepeso, história de tromboembolismo venoso (TEV), inatividade e refluxo no sistema venoso profundo (BONKEMEYER MILLAN; GAN; TOWNSEND, 2019).

A DVC possui ampla sintomatologia. Queixas em membros inferiores de dor em peso ou de cansaço, edema, câimbras, e queimações, podem estar presentes. Dentre os sinais clínicos, as varizes se destacam e podem se manifestar desde o início do quadro, ou evoluir de maneira insidiosa aparecendo somente nas fases avançadas. São veias dilatadas, tortuosas e alongadas, que podem apresentar perda da função valvar e evoluir com aumento da pressão venosa. A hipertensão venosa, é considerada fator fundamental para o agravamento da doença e o desenvolvimento da UV (EBERHARDT; RAFFETTO, 2014).

Portadores de DVC apresentam alterações do colágeno e elastina da parede venosa. Estas alterações estruturais causam o enfraquecimento e dilatação da veia, sendo evidenciadas antes do surgimento clínico de varizes (BONKEMEYER MILLAN; GAN; TOWNSEND, 2019).

Apesar do tratamento cirúrgico do refluxo superficial aumentar as taxas de cicatrização e diminuir a recorrência de UV. Sua execução muitas vezes não é possível nos estádios iniciais da doença ou em pacientes com risco cirúrgico elevado. Soma-se também o fato da remoção de VV muitas vezes necessitar de suporte anestésico e internação. Seu pós-operatório pode apresentar dor, complicações de feridas e perdas de dias de trabalho. Técnicas de tratamento como a EE passaram a ser aprimoradas e utilizadas neste contexto. Estes procedimentos podem ser realizados sob anestesia local e com resultados semelhantes a cirurgia no curto e médio prazo (GLOVICZKI et al., 2011).

Os agentes esclerosantes (AE) na forma de espuma, podem ser empregados desde telangiectasias até varizes de grosso calibre. A injeção intravascular tem como objetivo o dano endotelial, a exposição subendotelial, e a lesão significativa da parede, transformando o vaso em um cordão fibroso (SCHWARTZ; MAXWELL, 2011).

Porém a veia pode não apresentar a fibrose esperada, e recanalizar totalmente ou parcialmente. Empregar a dose correta dos AE é essencial para evitar recanalizações e obter a correta fibrose do vaso (RABE et al., 2014).

A complicação mais comum em EE é o aparecimento de manchas hiperocrômicas na região tratada, e ao longo da veia tratada. O seu desenvolvimento decorre do depósito de hemossiderina ou da pigmentação pós-inflamatória. A presença de hemossiderina resulta do extravasamento de hemácias dos vasos tratados, e a reação inflamatória deve-se à presença de ferro e radicais livres. A pigmentação pós-inflamatória decorre da reação melanocítica à presença de íons metálicos, e cininas inflamatórias (MELLO NETTO et al., 2018; MLOSEK et al., 2012).

Porém, apesar de sua corrente prática clínica, o método de EE é aplicado de forma variada e com poucos estudos com seguimento de longo prazo. Sua execução muitas vezes é dependente da experiência do médico executante, sendo observado a falta de padronização técnica. Observa-se também a falta da padronização da utilização dos insumos como seringas siliconadas ou não, uso de ar ambiente ou gases manufacturados e manipulação do POL.

Não encontramos na literatura ensaios que estratifiquem detalhadamente o calibre das VV tratadas. Este amplo espectro de tamanhos venosos, tratados com o mesmo tipo de concentração, ocasiona dificuldade nas análises e retiradas de conclusões sobre a efetividade e reprodutibilidade dos procedimentos (RAETZ; WILSON; COLLINS, 2019).

As VV são todas as varizes maiores que 3,0 mm, podendo chegar a calibres significativos. Neste protocolo clínico, vamos detalhar a medida dos diâmetros varicosos, tendo como alvo as VV de 4 a 5 mm (HOMS-ROMERO; ROMERO-COLLADO, 2019).

Este protocolo, é baseado na iniciativa para o conteúdo de protocolos de ensaio chamada Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT). Ela possui uma lista de verificação de 33 itens e um documento de explicação e elaboração (CONSORT- SPIRIT, [s. d.]).

## **2. JUSTIFICATIVA**

A EE com POL é realizada na prática clínica de forma não sistematizada, principalmente no que diz respeito a estratificação do calibre das VV tratadas e a concentração da substância.

A realização de um Ensaio Clínico que avalie a eficácia e a segurança de diferentes concentrações de espuma de POL em portadores de VV é uma metodologia que oferece evidência de alto nível de confiança para a padronização do procedimento e por essa razão o estudo será feito.

## **3. HIPÓTESE**

O POL a 2,0% resulta em maior taxa de oclusão que o POL 1,0% no tratamento escleroterápico com espuma de veias varicosas de 04 a 05 mm de diâmetro

#### **4. DESENHO DO ESTUDO**

Estudo randomizado, duplo-cego, para comparar a eficácia e segurança de duas concentrações diferentes de POL para a EE de VV de 4 a 5 mm de diâmetro.

#### **5. OBJETIVOS DO ESTUDO**

##### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Determinar qual a concentração de espuma de POL com maior eficácia (taxa de oclusão) e segurança após uma sessão de EE.

##### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**5.2.1.** Determinar a taxa de sucesso definida como porcentagem de veias ocluídas após o procedimento, do tratamento com as duas concentrações do POL.

**5.2.2.** Descrever os eventos adversos ocorridos durante o estudo.

#### **6. POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Pacientes portadores de DVC e VV de 4 a 5mm de diâmetro, frequentadores do ambulatório de cirurgia vascular do HCE.

##### **6.1 Critérios de inclusão**

Indivíduos de ambos os sexos, com idade maior que 20 anos, portadores de DVC e VV de 4 a 5 mm de diâmetro, não tributárias de veias safenas magnas e/ou parvas, classe CEAP C2. Capacidade de dar consentimento voluntário para o estudo.

## 6.2 Critérios de exclusão

- Portadores de trombofilias
- História de TEV
- Portadores de neoplasia
- Uso de tratamentos anticoagulantes
- Uso de tratamentos antiagregantes
- Infecções locais (pele ou outros sítios)
- Infecções sistêmicas
- Gestação
- Restrições para deambular
- Índice tornozelo-braço inferior < 0,9
- Doença sistêmica não controlada.

## 7. RANDOMIZAÇÃO

A equipe do estudo receberá lista de pacientes portadores de DVC, ordenados aleatoriamente, provenientes do ambulatório de cirurgia vascular do HCE. Na lista consta nome, números sequenciais e número de prontuário. Os 186 primeiros da lista serão contatados, convidados a participar e triados. Na ausência de contato, falta do TCLE, ou de não preenchimento dos critérios de elegibilidade, os mesmos serão substituídos por novos candidatos ainda não convidados, respeitando a lista prévia, até atingir o tamanho da amostra. Após recrutamento, os selecionados abastecerão nova lista, que será enviada a estatístico do estudo, que os randomizará para receber uma das duas intervenções. A randomização será do tipo uniforme, atribuindo igual probabilidade de seleção para cada inscrito, a partir de sequência numérica aleatória gerada pelo programa R em sua versão mais atualizada, sob gerenciamento do estatístico do estudo. A distribuição será balanceada entre os grupos de comparação (1:1). No momento da randomização cada participante receberá um número de estudo exclusivo para manter a confidencialidade. Arelado a este número constará o código de cada esquema de EE, que o médico receberá em envelopes lacrados. Os participantes serão distribuídos aleatoriamente a um grupo controle de 1% de POL

(esquema 01) e a um grupo de estudo de 2,0% de POL (esquema 02), que foram definidos de acordo com informações levantadas na literatura.

## **8. DESFECHOS**

- Desfecho primário – Taxa de oclusão venosa após uma sessão
- Desfecho secundários - pigmentação, dor pós procedimento, ulcerações, neovascularização, Trombose Venosa Profunda (TVP), escotomas, cefaleia, Ataque isquêmico transitório (AIT), Acidente vascular encefálico (AVE)

## **9. DEFINIÇÕES E PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

### **9.1 Taxa de oclusão venosa após uma sessão**

Serão documentadas três categorias na ultrassonografia vascular: oclusão total, oclusão parcial e sem oclusão.

- Oclusão total - Ao USG será visualizado a oclusão total da veia alvo no segmento tratado (completamente ocluída). Veia incompressível, com material ecogênico em seu interior, e sem fluxo ao Doppler colorido e espectral.
- Oclusão parcial - Ao USG oclusão parcial da veia alvo no segmento tratado. Veia parcialmente compressível, com material ecogênico em seu interior, porém com fluxo ao Doppler colorido e espectral de permeio dentro ou ao redor do trombo.
- Sem oclusão do segmento tratado - Ao USG veia alvo não ocluída no segmento tratado. Veia totalmente pérvia, sem material ecogênico em seu interior, porém podendo apresentar espessamento da parede.

Será realizada ultrassonografia nos seguimentos de 07 dias, 21 dias, 03 meses e 06 meses.

## 9.2 Pigmentação

Após marcação da veia alvo, serão realizadas fotografias no dia da sessão de escleroterapia, antes da realização do procedimento e nos seguimentos de 07 dias, 21 dias, 3 meses e 6 meses.

Procedimentos para a técnica fotográfica:

- Posicionar o voluntário em posição ortostática, de pé.
- Iluminação da sala adequada, com foco clínico apontado para o teto.
- Fotografar a área da VA. Máquina utilizada da marca Canon®, modelo PowerShot SX540HS.
- Fotografar sempre em modo automático, com uma distância de 30cm de distância e sempre ao mesmo nível da VA.
- Anexar as fotografias as fichas

As fotografias serão analisadas por cirurgião vascular que não participou do tratamento.

## 9.3 Dor após intervenção

Será utilizada uma escala visual de avaliação numérica, no seguimento de 07 dias, 21 dias, 03 meses e 06 meses. Será considerada dor, qualquer sensação sensitiva desagradável na área tratada (THONG *et al.*, 2018).

EVN

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma		Pouca		Razoável			Média		Excessiva	

Procedimentos:

- Aplicar fichas clínicas
- Realizar exame físico

#### **9.4 Ulcerações**

Avaliação por inspeção ao exame físico, em todos os sujeitos, no seguimento de 07 dias e 21 dias. Será considerado ulceração a perda de epiderme com parte da derme.

Procedimentos:

- Aplicar fichas clínicas
- Realizar exame físico

#### **9.5 Neovascularizações**

Avaliação por inspeção ao exame físico, em todos os sujeitos, no seguimento de 07 dias e 21 dias. Considera-se neovascularização o aparecimento e manutenção por mais de 2 semanas de presença de vasos na região tratada.

Procedimentos:

- Aplicar fichas clínicas
- Realizar exame físico

#### **9.6 TVP**

Avaliação ultrassonográfica antes da intervenção e no seguimento de 7 dias. A avaliação ultrassonográfica vascular venosa de todos os voluntários. Busca ativa da presença de trombose venosa profunda.

Procedimentos:

- Posicionar o voluntário em posição ortostática
- Avaliação com ultrassonografia vascular para TVP
- Registrar resultado nas fichas

## 9.7 ESCOTOMAS

Avaliação por inspeção ao exame físico, em todos os sujeitos, na ficha de escleroterapia. Considera-se escotoma um borramento ou ponto cego que obstrui o campo visual total ou parcialmente.

Procedimentos:

- Aplicar fichas clínicas
- Realizar exame físico

## 9.8 CEFALEIA

Avaliação por inspeção ao exame físico, em todos os sujeitos, na ficha de escleroterapia. Considera-se cefaleia qualquer tipo de dor de cabeça com ou sem a presença de sinais adicionais

Procedimentos:

- Aplicar fichas clínicas
- Realizar exame físico

## 9.9 AIT

Avaliação por inspeção ao exame físico, em todos os sujeitos, na ficha de escleroterapia. Considera-se AIT sintomas de fraqueza, paralisia, perda da sensibilidade, dificuldade de falar, perda da visão de um olho, tontura ou perda do equilíbrio, geralmente de duração menor que 1 hora, seguidos de resolução completa.

Procedimentos:

- Aplicar fichas clínicas
- Realizar exame físico

### **9.10 AVE**

Avaliação por inspeção ao exame físico, em todos os sujeitos, no seguimento de 07 dias, 21 dias, 03 meses e 06 meses. Considera-se AVE sintomas de fraqueza, paralisia, perda da sensibilidade, dificuldade de falar, perda da visão de um olho, tontura ou perda do equilíbrio, que evoluem sem remissão ou com remissão parcial.

Procedimentos:

- Aplicar fichas clínicas
- Realizar exame físico

### **9.11 Consulta de triagem**

Procedimentos:

- Obtenção do TCLE
- Teste de gravidez para mulheres com potencial reprodutivo
- Anamnese, exame físico, sinais vitais
- Avaliação com ultrassonografia vascular para TVP
- Avaliação com ultrassonografia da VA se tributária de safena
- Medição do diâmetro da VA na USG
- ITB
- Verificação de elegibilidade
- Marcação da VA

Será utilizado aparelho de ultrassonografia duplex em cores, modelo LOGIC 6 PRO, marca GE, com um transdutor de 5 a 10 MHz para detectar TVP e avaliar VA.



Foto 01: aparelho de ultrassonografia modelo LOGIC 6 PRO, marca GE.

Acervo pessoal

Técnica para marcação da veia alvo:

- Fazer a escolha visual
- Aferir por ultrassonografia o tamanho do diâmetro da veia alvo em posição ortostática. O maior calibre deve medir entre 4,0 e 5,0 mm.
- Marcar a localização da VA e anotar a sua topografia e distância até o solo com fita métrica.
- Registrar na ficha de triagem

### 9.12 Sessão de EE

Procedimentos:

- Posicionamento do voluntário em pé, posição anatômica.
- Foto-registro da VA
- Posicionamento do voluntário em decúbito dorsal, ventral, ou lateral, conforme veia escolhida.
- Utilização do Kit
- Realização da EE
- Preenchimento da ficha de escleroterapia
- Orientações

Técnica de EE empregada

- Utilizar lupa de magnificação 2,5x.
- Limpeza da área com álcool à 70%.
- Escolha do kit e realização de movimentos alternados no total de 30 vezes. Ao final aspirar todo o conteúdo para a seringa de 05 ml.
- Com à seringa de 5 ml e agulha 27G1/2, fazer a injeção na veia alvo utilizando apenas o volume necessário para preencher a veia alvo, até o máximo de 5ml.
- Compressão local com gaze por 3 minutos
- Aplicação de curativo compressivo com atadura elástica por 2h.



Foto 02: material utilizado na escleroterapia com espuma

Acervo pessoal

### **9.13 Seguimento**

Os participantes serão avaliados de acordo com a consulta de seguimento na busca de oclusão da veia alvo, pigmentações, dor pós procedimento, ulcerações, neovascularizações, TVP, escotomas, cefaleia, AIT e AVE. Durante o seguimento serão gerados foto-registros da área tratada e depois avaliados por cirurgião vascular diferente do que realizou a escleroterapia na procura de pigmentações.

#### Procedimentos

- Anamnese e exame físico dirigidos
- Aplicar fichas
- Foto-registros

## **10. PLANO DE RECRUTAMENTO**

Neste estudo serão incluídos 186 pacientes portadores de DVC com varizes de membros inferiores, com diâmetro de 04 a 5 mm. Os voluntários recrutados são frequentadores do ambulatório de cirurgia vascular do HCE, que abasteceram lista consecutiva. Será realizada ligação do recrutador e convite para participar do estudo. Cada sujeito é informado que não receberá ajuda financeira. Serão feitas explicações sobre o estudo, sobre o tratamento, das possíveis complicações e benefícios. Após as explicações será entregue o TCLE. O participante será solicitado a ler e assinar o TCLE aprovado do protocolo. Qualquer procedimento do estudo só será realizado após a coleta do TCLE assinado. Será feito a inscrição e encaminhado a consulta inicial de triagem.

## **11. SELEÇÃO DO CENTRO DE PESQUISA**

O centro escolhido para condução do estudo é o Hospital Central do Exército. Hospital quaternário, localizado no Bairro de Benfica, na cidade do Rio de Janeiro. Hospital com residência médica. O Centro de Pesquisa possui 3 salas, sendo:

- Sala 01 para orientações, explicações, entrega de TCLE, admissão e triagem.
- Sala 02 para núcleo de gerência de dados, montagem e distribuição dos Kits.
- Sala 03 para tratamento e seguimento.

## 12. TRATAMENTO

Os pacientes selecionados receberão um de dois possíveis esquemas de espuma de POL. Um esquema com 1% de POL e outro com 2,0% de POL, em doses únicas. O POL é um agente da classe dos detergentes. É não-iônico, emulsificante, classificado como detergente surfactante. Os surfactantes interferem com as membranas celulares, rompendo sua arquitetura e reduzindo sua tensão superficial. As membranas se solubilizam, tendo como resultado a *lise* celular. Comercialmente o POL está disponível em diversas concentrações

O tratamento do estudo será desconhecido tanto para o médico que aplica a POL quanto para o voluntário. As diferentes concentrações a serem estudadas possuem a mesma aparência física, não sendo possível a sua identificação pelo médico que fará o tratamento ou pelo voluntário.

Montagem dos Kits:

Os kits para realização do tratamento serão pré-montados em sala diferente da sala da sessão de escleroterapia pelo pesquisador chefe. Serão levados para a sala da sessão de escleroterapia por outro membro da equipe e entregue ao médico que fará a escleroterapia. Não haverá contato entre o pesquisador que monta os kits e o médico que fará a sessão. Cada kit contém: etiqueta identificadora codificada, uma seringa de 2,5 ml da marca BD®, uma torneira de três vias da marca BD® e uma seringa de 05 ml da marca BD®. Ambas as seringas são siliconadas e com ponta em rosca. As seringas são conectadas com a torneira de 3 vias. A seringa de 2,5 ml conterá 1 ml de POL na forma líquida, e a seringa de 05 ml conterá 04 ml de ar ambiente. (CAVEZZI; TESSARI, 2009 - MÉTODO DE TESSARI).



Foto 03: Kit de escleroterapia  
Acervo pessoal

### 13. Tamanho Amostral

Definir um plano amostral passa por cumprir um conjunto de etapas, desde a forma em que os dados serão coletados, podendo ser probabilística ou não, até a quantidade de indivíduos que se pretende coletar.

A partir da formulação central do problema do estudo e do plano de análise proposto, o cálculo do tamanho da amostra considera a necessidade de descobrir se existe associação entre duas variáveis categóricas, agrupadas em tabelas de contingência.

As hipóteses neste protocolo são:

H0: não existe diferença entre as duas concentrações estudadas na taxa de oclusão

H1: existe diferença entre as duas concentrações estudadas na taxa de oclusão

A estatística de teste segue distribuição qui-quadrado ( $\chi^2$ ), que tem como parâmetros graus de liberdade (df) definidos por:

$$df = (L-1) \times (C-1),$$

Onde L é o número de categorias da primeira variável (dosagem da droga = 2) e C é o número de categorias da segunda variável (níveis de oclusão = 3).

Para tanto, foi utilizado o pacote *pwr*, do Programa R, a partir da função *pwr.chisq.test* para calcular o tamanho da amostra, com os seguintes argumentos:

- *w*, magnitude do efeito (tamanho do efeito) = 0,25
- *df*, graus de liberdade =  $(2-1) * (3-1) = 2$ .
- *sig.level*, nível de significância (Probabilidade do erro tipo I) = 0,05.
- *power*, poder (1-Probabilidade do erro tipo II) = 0,8.

O tamanho do efeito segue classificação que considera, para esta técnica,  $w = 0,1$ ,  $w = 0,3$  e  $w = 0,5$  como tamanhos de efeito pequeno, médio e grande, respectivamente. Como não dispomos de pesquisas anteriores para ter uma ideia de onde nossas descobertas se encaixam no contexto mais amplo, para o cálculo, à priori, utilizamos o efeito médio.

Assim, com base nestas definições seria necessário considerar 155 pacientes para o estudo.

Considerando uma taxa de perda e de abandono, ao longo dos trabalhos, de 20%, estima-se, por fim, o tamanho da amostra do estudo em 186 indivíduos distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 93 pacientes.

#### **14. PLANO DE ANÁLISE**

A variável primária e de eficácia será a taxa de oclusão venosa total após uma sessão. As variáveis secundárias e de segurança serão a pigmentação, dor pós procedimento, ulcerações, neovascularização, Trombose Venosa Profunda (TVP), escotomas, cefaleia, Ataque isquêmico transitório (AIT), Acidente vascular encefálico (AVE). A taxa de oclusão venosa será avaliada por ultrassonografia. A pigmentação por análise visual fotográfica. A dor por Escala Visual Numérica. Ulcerações e neovascularizações por questionário e avaliação visual ao exame físico. TVP por ultrassonografia. Cefaleia, AIT e AVE por questionários e exame físico.

Variáveis socioeconômicas e demográficas dos pacientes também serão coletadas para controle e posterior avaliação de impacto frente a desfecho do estudo.

Os dados coletados serão armazenados em planilha eletrônica do programa LibreOffice e depois importados e analisados no software estatístico priorizando o Programa R, na sua versão mais atualizada à época das análises.

O escopo principal do plano de análise é avaliar a associação entre as dosagens aplicadas em 2 níveis (Polidocanol 1% e o Polidocanol 2,0%) frente a 3 níveis de oclusão (oclusão total, oclusão parcial e sem oclusão do segmento tratado). Estas variáveis são categóricas ordinais e terão cruzamento via tabela de contingência.

Em caso de poucas observações em algum cruzamento da tabela de contingência, será utilizado o teste exato de Fisher.

Assim será verificada a significância desta associação através de teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ), com nível de significância de 5%. O princípio básico deste teste é comparar proporções, ou seja, possíveis divergências entre as frequências observadas e esperadas para um certo evento.

Demais avaliações derivadas das variáveis levantadas no estudo terão testes e análises considerando cada tipo variável.

Para análise das médias entre grupos, por exemplo, será utilizado o Teste de Mann-Whitney. Para avaliar correlações será utilizado o teste de Spearman.

Destaca-se ainda a possibilidade de avaliar conjuntamente variáveis associadas ao desfecho (níveis de oclusão). A variável resposta “níveis de oclusão” que apresenta três categorias poderia assumir valores “0” se não ocorreu a oclusão e “1” se a oclusão foi parcial ou total, sendo modelada através dos modelos de regressão logística, caso particular dos modelos lineares generalizados.

Para a análise de regressão logística múltipla, as variáveis consideradas para introdução no modelo inicial serão as que apresentarem p-valor menor igual a 0,25 na análise bivariada. Com o modelo inicial contendo todas as variáveis selecionadas, testar-se-á a remoção e inclusão de variáveis, bem como interação entre variáveis, via ANOVA com nível de significância de 5% e o menor critério de informação de Akaike. Para avaliação e adequação do modelo final será avaliado o fator de inflação de variância, a análise de resíduos, estatísticas para qualidade de ajuste geral (Hosmer-Lemeshow) e a interpretação e significância dos parâmetros.

Outra possibilidade a ser avaliada é manter os três níveis de oclusão no desfecho que adotar regressão logística multinomial. Esta modelagem generalizada a regressão logística para problemas multiclasse, ou seja, com mais de dois resultados

possíveis, usado para prever as possibilidades dos diferentes resultados possíveis de uma variável dependente categoricamente distribuída, dado um conjunto de variáveis.

Por fim, será avaliado o impacto do tempo no desfecho do estudo. Para isso, será utilizada a análise de sobrevivência que é importante quando o tempo entre exposição e evento é de interesse clínico. A sobrevivência constitui uma variável que relaciona tempo e evento: ela mede o tempo entre o início da observação até a ocorrência de um evento.

## 15. CRONOGRAMA DE EVENTOS

O cronograma de eventos segue o fluxograma abaixo

Nome da consulta	Triagem	Escleroterapia	Consulta 01	Consulta 02	Consulta 03	Consulta 04	Término
Dia de estudo	-21 a -1	Zero	7 dias	21 dias	90 dias	180 dias	210 dias
TCLE	X						
Anamnese	X	X	X	X	X	X	
Exame físico	X	X	X	X	X	X	
Ultrassom para pesquisa de TVP	X		X				
Ultrassom para medida da veia alvo	X						
Marcação da veia alvo	X						
Ultrassom para avaliação da taxa de oclusão			X				
Verificação de elegibilidade	X						
Randomização	X						
Polidocanol		X					
Foto-registro		X	X	X	X	X	

## **16. PLANO DE RETIRADA DE PACIENTES**

Os participantes podem desistir do estudo por qualquer motivo e a qualquer momento. O investigador também pode retirar os participantes do estudo a fim de proteger sua segurança e/ou se eles não quiserem ou não puderem cumprir os procedimentos de estudo exigidos, sempre após consulta com o pesquisador chefe do Protocolo. A quebra de código somente ocorrerá quando o conhecimento do tratamento real é essencial para o manejo do paciente. O investigador chefe deverá discutir com os demais investigadores, se acreditam que a quebra é necessária. Se necessário será ativado o sistema para desbloqueio de emergência. A alocação não será divulgada a nenhuma equipe. O investigador chefe vai relatar a quebra em relatório para o Comitê de Ética em Pesquisa. O participante será excluído, sem possibilidade de reintrodução no estudo.

## **17. MONITORAMENTO**

Os pesquisadores responsáveis avaliarão semanalmente a lista de portadores de DVC e a lista de randomização para monitorar a velocidade de inclusão e de preenchimento dos grupos. Serão monitorados também o número de exclusões por ilegibilidade.

As reações adversas locais serão tipificadas e anotadas na ficha de escleroterapia. O seu manejo ficará a critério da equipe médica do estudo.

Os pesquisadores irão monitorar qualquer evidência de Evento Adverso. Conceitua-se Evento adverso como qualquer experiência médica indesejável de um participante da pesquisa, incluindo até experiências sem aparente relação causal com a EE com POL.

O investigador principal será notificado de todos os efeitos adversos em 24h. Todos os eventos adversos serão relatados ao CEP, usando formulário próprio. Dúvidas serão dirigidas primeiramente ao investigador-chefe.

## **18. COLETA DOS DADOS E CONTROLE**

### **18.1 Formas dos registros da documentação**

O estudo vai coletar informações demográficas e clínicas por anamnese, exame físico, fotografia e exame ultrassonográfico. As informações serão coletadas em fichas clínicas e armazenadas eletronicamente em arquivos na sala do pesquisador/instituição. Cada participante possuirá Identificador único de forma a proteger sua identidade. As fichas clínicas são: ficha de triagem, ficha de escleroterapia, ficha de 7 dias, ficha de 21 dias, ficha de 03 meses e ficha de 06 meses. Todas as fichas clínicas serão preenchidas com caneta esferográfica de cor escura.

### **18.2 Plano para entrada de dados**

A inserção dos dados, e manejo será eletrônica e realizada pelo gerente de dados. As telas de entrada de dados serão na forma de tabelas. As verificações dos dados serão realizadas antes dos dados serem gravados. Este tipo de atividade é mediante o privilégio, fornecido ao pesquisador gerente dos dados, através de código de identificação de usuário e senha. Serão feitos relatórios quinzenais do gerente de dados ao pesquisador chefe. A segurança, armazenamento e confidencialidade, serão garantidos pela manutenção dos formulários originais em arquivos dos participantes, na mesma sala, dispostos em ordem numérica e guardados de forma segura por 5 anos após o término do estudo, trancados em armários. O acesso será restrito. Haverá backups semanais dos dados eletrônicos.

## **19. ORÇAMENTO**

Os pesquisadores não receberão nenhuma remuneração pelo desenvolvimento deste projeto de pesquisa. Acompanhamento clínico, incluindo exames de imagem e laboratoriais, serão realizados dentro das atividades de rotina do HCE, sem pagamento adicional. O POL e outros insumos, serão fornecidos pelo Centro. Os voluntários selecionados não receberão ajuda financeira.

## 20. TCLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre tratamento de varizes através de uma técnica chamada escleroterapia com espuma. Trata-se de uma técnica de injeção de espuma dentro das varizes com o objetivo de promover o seu fechamento. Nesta pesquisa será utilizado medicamento já utilizado na prática médica e já aprovados pela ANVISA. Este documento é um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que fornecerá a você informações sobre a pesquisa. Queremos que você conheça os detalhes da pesquisa antes de decidir se quer ou não participar. A equipe do estudo conversará com você sobre estas informações. Você é livre para perguntar, a qualquer momento, suas dúvidas.

A participação neste estudo é voluntária. Se você decidir não participar, sua decisão não afetará seu cuidado médico.

O médico responsável pela pesquisa é o Dr. Cláudio Santoro. Se você concordar em participar deste estudo, pediremos que você rubrique todas as páginas e assine na página final. Um membro da equipe do estudo também fará o mesmo. Uma via assinada desse termo de consentimento será mantida pela equipe do estudo e outra ficará com você.

#### POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

A Doença venosa crônica é uma doença muito comum no Brasil e no mundo. Suas manifestações clínicas mais comuns são as varizes nas pernas e também sensações de peso, e/ou cansaço e/ou queimação nas pernas. Varizes são veias dilatadas e tortuosas, que quando não tratadas podem evoluir com aumento de tamanho, alterações na pele das pernas como fibroses, inflamações, manchas escuras, feridas e sangramentos. Além das Inflamações na pele, as inflamações das varizes também são comuns, processo que chamamos de flebite.

Existem diversos tratamentos disponíveis na prática clínica. Um deles se chama escleroterapia com espuma, que consiste na injeção dentro da veia doente de uma espuma que ocasiona uma reação capaz de fechá-la. Embora seja empregado

há mais de duas décadas, ainda permanecem dúvidas de qual seria a dose correta da espuma para determinados tamanhos de vasos. Em resumo, essa pesquisa tem como objetivo determinar a dose precisa destas substâncias já utilizadas no Brasil, com o objetivo de melhorar a segurança do método, diminuir seus efeitos colaterais e melhorar os resultados.

### **POR QUE VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADO A PARTICIPAR DESTE ESTUDO?**

Você está sendo convidado a participar deste estudo por você possuir mais de 20 anos de idade, ser portador de Doença venosa crônica, não estar grávida, não planejar engravidar nem tomar anticoagulantes e antiagregantes orais.

### **QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?**

Participarão desta pesquisa 186 pacientes, e todos serão acompanhados no ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital Central do Exército.

### **QUANTO TEMPO VOCÊ PARTICIPARÁ DESTE ESTUDO?**

Você participará deste estudo durante 07 meses. Nesse período serão realizadas 06 consultas programadas. Serão feitas consultas extras se durante a participação no estudo você tiver algum problema de saúde.

### **QUE DOSE VOCÊ RECEBERÁ?**

Você receberá apenas 01 doses de espuma de polidocanol na veia alvo escolhida. A dose pode ser de 1% ou 2% de espuma de polidocanol.

### **O QUE VOCÊ DEVE FAZER SE DECIDIR PARTICIPAR DESTE ESTUDO?**

Você terá 06 consultas programadas durante 06 meses de participação na pesquisa. Nessa primeira consulta (hoje) para confirmação da Doença venosa crônica, será aplicado um questionário sobre sua saúde, um exame físico, um exame ultrassonográfico e teste de gravidez se for o caso.

Na segunda consulta do estudo será realizada a sessão de escleroterapia e aplicado outro questionário sobre seus sintomas, faremos novamente o exame físico, e fotografias da área marcada na sua perna, para posteriores avaliações de melhora.

Após a aplicação você ficará em repouso por 05 minutos, a seguir será aplicado curativo na sua perna tratada.

A terceira consulta da pesquisa será feita 07 dias depois da aplicação de espuma. Nessa consulta serão feitos novamente questionário, exame físico, e fotografias.

A quarta consulta da pesquisa será feita 21 dias depois da aplicação de espuma. Nessa consulta serão feitos novamente questionário, exame físico, e fotografias.

A quinta consulta da pesquisa será feita 90 dias depois da aplicação de espuma. Nessa consulta serão feitos novamente questionário, exame físico, e fotografias.

A sexta e última consulta da pesquisa será feita 180 dias depois da aplicação de espuma. Nessa consulta serão feitos novamente questionário, exame físico, e fotografias.

Na aplicação dos questionários sempre será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. O Senhor (a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento.

### **EXISTEM BENEFÍCIOS POR PARTICIPAR DESTA ESTUDO?**

Você poderá ter benefícios como a oclusão de sua veia varicosa ou não ter nenhum benefício por participar desse estudo. As informações que teremos com esse estudo poderão beneficiar outras pessoas que possuem a Doença venosa crônica no Brasil e no mundo. Ao final do estudo, você será informado quando os resultados estarão disponíveis e como tomar conhecimento dos mesmos.

### **EXISTEM RISCOS POR PARTICIPAR NESTE ESTUDO?**

Embora a escleroterapia com espuma e os fármacos utilizados neste estudo já sejam utilizados na prática médica há mais de 20 anos, alguns efeitos colaterais são descritos como: irritações locais como vermelhidões e prurido, manchas no local da aplicação, dor de cabeça, dor local, feridas locais e trombozes.

O pesquisador deste projeto se compromete em dar o conhecimento ao paciente de todos os eventos adversos ocorridos durante o desenvolvimento desta pesquisa

**EXISTEM RISCOS RELACIONADOS À GRAVIDEZ?**

Estudos não foram realizados em gestantes impedindo de se chegar a uma opinião clara sobre a questão.

**O QUE OCORRE SE VOCÊ FOR PREJUDICADO POR PARTICIPAR DESSA PESQUISA?**

Se você for prejudicado como resultado de sua participação neste estudo, você receberá tratamento imediato. Ao assinar este termo de consentimento você não estará desistindo de quaisquer direitos legais garantidos pela legislação brasileira, inclusive o de receber indenização pelos danos sofridos.

**QUE OUTRAS ESCOLHAS VOCÊ TEM ALÉM DESTE ESTUDO?**

Você não precisa participar desta pesquisa para receber cuidados de saúde. Atualmente existem disponíveis na rede de saúde do Exército Brasileiro tratamentos similares ou equivalentes. Por favor, discuta com seu médico pessoal sobre os riscos e os benefícios de participar deste estudo e sobre outras escolhas disponíveis para você.

**A RESPEITO DA CONFIDENCIALIDADE**

Seu nome e qualquer outra informação que o identifique serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisa terá acesso a sua identificação. Qualquer publicação deste estudo não utilizará seu nome ou o identificará pessoalmente.

Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

**QUAIS SERÃO OS SEUS CUSTOS?**

Os procedimentos e exames exigidos para o estudo serão feitos sem nenhum custo para você.

**VOCÊ RECEBERÁ ALGUM PAGAMENTO?**

Não. Você não receberá nenhum pagamento por estar participando desse estudo.

**QUAIS SÃO OS SEUS DIREITOS COMO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA?**

A participação neste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar do mesmo. Você pode se retirar do estudo a qualquer momento e por qualquer motivo. Se você decidir retirar-se do estudo, sua decisão não afetará o recebimento de cuidados médicos. Se você decidir se retirar do estudo você deverá informar a equipe que cuida de sua saúde sobre sua participação.

### **PARA QUEM LIGAR EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?**

Para questões sobre este estudo ou qualquer dano relacionado à pesquisa entre em contato com:

Dr. Cláudio Santoro

Hospital Central do Exército (HCE).

Rua Francisco Manuel 126 - Benfica - Rio de Janeiro.

Tel: (021) 3891-7056

Para emergências médicas, durante finais de semana, feriados e noites, entre em contato com um plantonista do HCE, no telefone 3891-7000. Caso queira você pode procurar pessoalmente a emergência do HCE, que fica aberta 24h por dia.

Para questões sobre seus direitos como participante de uma pesquisa entre em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa do INI

Avenida Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro.

Tel. (021) 3865-9585.

## 21. FICHAS CLÍNICAS DO ESTUDO

### 21.1 FICHA DE TRIAGEM

#### TRIAGEM

---

\*Obrigatório

#### 1. NÚMERO DE INSCRIÇÃO \*

---

#### 2. DATA DE INCLUSÃO \*

---

*Exemplo: 7 de janeiro de 2019*

#### 3. DATA DE NASCIMENTO \*

---

*Exemplo: 7 de janeiro de 2019*

#### 4. PESO EM KG \*

---

#### 5. ALTURA EM METROS \*

---

#### 6. SEXO \*

MASCULINO

FEMININO

**7. OCUPAÇÃO \***

---

**8. ENDEREÇO \***

---

---

---

---

**9. TELEFONES \***

---

---

---

---

**10. EMAIL \***

---

**11. POSSUI DOENÇA VENOSA CRÔNICA \***

- SIM
- NÃO

**12. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO \***

- POSSUI VEIA VARICOSA DE 4 A 5 MM
- MAIOR DE 20 ANOS

**13. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO \***

- NEOPLASIA EM ATIVIDADE
- TROMBOFILIAS
- HISTÓRIA DE TEV
- ANTICOAGULANTES
- GRAVIDEZ
- ÍNDICE TORNOZELO BRAÇO < 0,9
- ALERGIA A POLIDOCANOL
- INFECÇÕES LOCAIS (pele ou outros sítios)
- INFECÇÕES SISTÊMICAS
- DOENÇA SISTEMICA NÃO CONTROLADA
- RESTRIÇÃO AO LEITO OU CADEIRA
- ANTIAGREGANTES
- ANTINEOPLÁSICOS

**14. SÍTIO ESCOLHIDO \***

- PERNA ESQUERDA
- PERNA DIREITA
- COXA ESQUERDA
- COXA DIREITA

**15. FACE ESCOLHIDA \***

- FACE LATERAL
- FACE MEDIAL
- FACE ANTERIOR
- FACE POSTERIOR

**16. DISTÂNCIA DO SOLO \***

---

**17. AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DA VEIA ALVO \***

- POSSUI COMUNICAÇÃO COM VEIA SAFENA MAGNA OU PARVA
- NÃO POSSUI COMUNICAÇÃO COM VEIA SAFENA MAGNA OU PARVA
- MAIOR DIÂMETRO ENTRE 04 E 05 MM
- ÍNDICE TORNOZELO BRAÇO MAIOR OU IGUAL A 0,9

**ANAMNESE****18. EDEMA \***

- SIM
- NÃO

**19. SENSAÇÃO DE PESO OU CANSAÇO \***

- SIM
- NÃO

**20. SENSAÇÃO DE QUEIMAÇÃO \***

- SIM
- NÃO

**21. CÃIMBRAS \***

- SIM
- NÃO

**22. JÁ REALIZOU ALGUM DOS TRATAMENTOS PARA VARIZES ABAIXO NA PERNA ESCOLHIDA \***

- RADIOFREQUÊNCIA
- LASER TRANSDÉRMICO
- ENDOLASER
- TRATAMENTO CIRÚRGICO
- ESCLEROTERAPIA COM ESPUMA

**23. DOENÇAS PRÉVIAS \***

- HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
- DIABETES MELLITUS
- HIPOTEREOIDISMO
- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA
- DOENÇA RENAL
- DOENÇA CORONARIANA
- OUTROS

**24.MEDICAÇÕES DE USO REGULAR \***

- ANTICOAGULANTES
- ANTIAGREGANTES
- ANTICONCEPCIONAIS
- FLEBOTÔNICOS
- DIURÉTICOS
- AINES
- OUTROS

**25. HISTÓRIA SOCIAL \***

- TABAGISMO
- ETILISMO
- OUTROS

**26. HISTÓRIA GESTACIONAL - QUANTIFICAR FILHOS E ABORTOS \***

---

---

---

---

---

**27. EXAME FÍSICO \***

- ECZEMA DE ESTASE
- LIPODERMATOESCLEROSE
- VARICOFLEBITE
- CORONA FLEBECTÁSICA
- VARICORRAGIA
- ÚLCERA VENOSA ATIVA
- ÚLCERA VENOSA CICATRIZADA
- ATROFIA BRANCA

**28. PESO EM Kg \***

---

**29. ALTURA EM cm \***

---

**30. ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA \***

---

**31.CLASSIFICAÇÃO CEAP \*** C1 C2 C3 C4 C5 C6

## 21.2 FICHA DE ESCLEROTERAPIA

### FICHA DE ESCLEROTERAPIA

---

\*Obrigatório

**NÚMERO DO SUJEITO \***

---

**DATA \***

---

*Exemplo: 7 de janeiro de 2019*

**CENTRO \***

---

**MÉDICO \***

---

**NÚMERO DO FOTO-REGISTRO \***

---

**EXTRAVASAMENTO \***

SIM

NÃO

**NÚMERO DE PUNÇÕES \***

- 1
- 2
- 3
- 4 ou mais

**APÓS O TRATAMENTO APRESENTOU \***

- ERITEMA OU PLACAS LOCAIS
- EDEMA DE FACE, EDEMA DE GLOTE OU FALTA DE AR
- MAL ESTAR

**APÓS O TRATAMENTO APRESENTOU \***

- ESCOTOMAS
- CEFALÉIA
- ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO
- ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

**DOR LOCAL \***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma	Pouca		Razoável			Média		Excessiva		

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

**VOLUME DE POLIDOCANOL INJETADO EM MILILITROS \***

---

**NÚMERO DA SERINGA \***

---

---

**21.3. FICHA DE SEGUIMENTO DE 07 DIAS****SEGUIMENTO - 07 DIAS**

---

\*Obrigatório

**1. NÚMERO DE INSCRIÇÃO \***

---

**2. OCLUSÃO DA VEIA ALVO \***

- TOTAL
- PARCIAL
- SEM OCLUSÃO

**3. EXTENSÃO DA OCLUSÃO EM CM \***

---

**4. NÚMERO DO FOTO - REGISTRO \***

---

**5. DOR LOCAL \***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma	Pouca		Razoável			Média		Excessiva		

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

**6.APÓS O TRATAMENTO APRESENTOU \***

- ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO
- NEOVASCULARIZAÇÃO
- ULCERAÇÃO
- TROMBOSE VENOSA PROFUNDA
-

## 21.4 Ficha de seguimento de 21 dias

## SEGUIMENTO 21 DIAS

**\*Obrigatório**1. **NÚMERO DE INSCRIÇÃO \***

---

2. **OCLUSÃO VENOSA ALVO \***

- TOTAL
- PARCIAL
- SEM OCLUSÃO

3. **EXTENSÃO DA OCLUSÃO EM CM \***

---

4. **NÚMERO DO FOTO-REGISTRO \***

---

5. **DOR LOCAL \***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma	Pouca		Razoável			Média		Excessiva		

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

**6. APÓS O TRATAMENTO APRESENTOU \***

- ULCERAÇÃO
  - NEOVASCULARIZAÇÃO
-

## 21.5 FICHA DE SEGUIMENTO DE 3 MESES

## FICHA DE SEGUIMENTO 03 MESES

---

\*Obrigatório

**1.NÚMERO DE INSCRIÇÃO \***

---

**2.OCLUSÃO VENOSA ALVO \***

- TOTAL
- PARCIAL
- SEM OCLUSÃO

**3.EXTENSÃO DA OCLUSÃO EM CM \***

---

**4.NÚMERO DO FOTO-REGISTRO \***

---

**5.DOR LOCAL \***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma	Pouca		Razoável			Média		Excessiva		

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

## 9.6 Ficha de seguimento de 06 meses

## SEGUIMENTO 06 MESES

---

\*Obrigatório

**1.NÚMERO DE INSCRIÇÃO \***

---

**2.OCLUSÃO VENOSA ALVO \***

- TOTAL
- PARCIAL
- SEM OCLUSÃO

**3.EXTENSÃO DA OCLUSÃO EM CM \***

---

**4.NÚMERO DO FOTO-REGISTRO \***

---

**5.DOR LOCAL \***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma	Pouca		Razoável			Média			Excessiva	

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

## 8 DISCUSSÃO

A escleroterapia com espuma se destaca pela sua fácil execução, capacidade em eliminar pontos de refluxo venoso e pouco afastamento do trabalho. Quando comparada ao tratamento cirúrgico é tão efetiva quanto e resultou em recuperação mais rápida (COTTON et al., 2016; RAETZ; WILSON; COLLINS, 2019)

A EE pode ser empregada com segurança em pacientes com faixa etária e risco cirúrgico elevados. A EE mais compressão quando comparada a compressão apenas proporcionou cicatrização mais rápida da úlcera venosa, o que não foi evidenciado com a cirurgia (GILLET et al., 2017; MILLAN, 2019).

O tratamento do refluxo superficial é fundamental para o controle da doença venosa e da hipertensão venosa crônica. Sua realização em fases iniciais da doença muitas vezes só é possível com o emprego da EE. Soma-se a isso vantagens como não precisar de suporte anestésico e internações. Mas apesar de sua segurança e vantagens, o método não é isento de complicações. Complicações maiores são raras, mas clinicamente significativas (GLOVICZKI et al., 2011).

Na prática clínica à EE é empregada de forma variada e sem padronização de importantes processos que podem contribuir para a falha no tratamento. Neste caso a veia não apresenta a fibrose esperada, e recanaliza total ou parcialmente (RABE et al., 2014).

Estudos sugerem que as concentrações da espuma de polidocanol para uso em diferentes tamanhos de veias varicosas ainda precisam ser estabelecidas. Diretrizes de sociedades americanas e europeias sugerem de 1% a 3%. Não há um diâmetro preciso para a tomada de decisões terapêuticas. Na prática vários diâmetros venosos são tratados com a mesma concentração do esclerosante (KAYGIN; HALICI, 2018; PARSI, 2015).

Padronizar a aferição da medida do calibre da veia varicosa tratada separando os pacientes em grupos a serem expostos, facilitaria a análise do tratamento determinando a dose mais eficaz e segura para cada diâmetro (RAETZ; WILSON; COLLINS, 2019).

Protocolo de ensaio clínicos sobre o tema com exposição completa de seus métodos e resultados, irá facilitar conclusões sobre a efetividade da EE e sua reprodutibilidade para a classe C2, da classificação CEAP. Os EC são ferramentas

importantes na avaliação do efeito e da segurança dos tratamentos. A análise de informações importantes como diâmetro tratado, insumo utilizado e desfechos, podem levar a conclusões consistentes. Com amostra representativa de 186 pacientes, estratégias para perdas mínimas, e análises estatísticas apropriadas, vamos diminuir a incerteza no tema, e determinar a dose mais eficaz e segura de POL para o tratamento de VV com diâmetro de 4 a 5 mm. Além das complicações mais comuns, variáveis socioeconômicas e demográficas dos pacientes também serão coletadas para controle e posterior avaliação de impacto frente a desfecho do estudo.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, G. C. G. de et al. Ultrasound-guided foam sclerotherapy for chronic venous disease with ulcer. A prospective multiple outcome cohort study. **Jornal Vascular Brasileiro**, [S. l.], v. 19, p. e20180108, 2020.

BOAS\_PRATICAS\_CLINICAS\_OPAS.PDF. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas\\_praticas\\_clinicas\\_opas.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf). Acesso em: 10 ago. 2020.

BONKEMEYER MILLAN, S.; GAN, R.; TOWNSEND, P. E. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. **American Family Physician**, [S. l.], v. 100, n. 5, p. 298–305, 01 2019.

CAVEZZI, A. et al. Treatment of Varicose Veins by Foam Sclerotherapy: Two Clinical Series. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 13–18, mar. 2002.

CAVEZZI, A.; TESSARI, L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 247–251, dez. 2009.

CONSORTE - SPIRIT. [s. d.]. Disponível em: <http://www.consort-statement.org/resources/spirit>. Acesso em: 3 abr. 2021.

COOLEY-ANDRADE, O. et al. Morphological changes in vascular and circulating blood cells following exposure to detergent sclerosants. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 177–191, abr. 2016.

EBERHARDT, R. T.; RAFFETTO, J. D. Chronic Venous Insufficiency. **Circulation**, [S. l.], v. 130, n. 4, p. 333–346, 22 jul. 2014.

GILLET, J.-L. et al. Sclerotherapy is a safe method of treatment of chronic venous disorders in older patients: A prospective and comparative study of consecutive patients. **Phlebology**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 234–240, 1 maio 2017.

GLOVICZKI, P. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. **Journal of Vascular Surgery**, [S. l.], v. 53, n. 5 Suppl, p. 2S-48S, maio 2011.

HOMS-ROMERO, E.; ROMERO-COLLADO, A. Development of a Minimum Data Set Registry for Chronic Venous Insufficiency of the Lower Limbs. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 11, 24 out. 2019.

KAYGIN, M. A.; HALICI, U. Evaluation of liquid or foam sclerotherapy in small varicose veins (ceap c1) with venous clinical severity score. **Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)**, [S. l.], v. 64, n. 12, p. 1117–1121, dez. 2018.

MELLO NETTO, B. A. S. de et al. Avaliação pré-clínica dos efeitos profiláticos do extrato de Pinus pinaster (Pycnogenol®) sobre a deposição cutânea de hemossiderina. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S. l.], v. 10, n. 3, 2018. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/714/Avaliacao-pre-clinica-dos-efeitos-profilaticos-do-extrato-de-Pinus-pinaster--Pycnogenol%C2%AE--sobre-a-deposicao-cutanea-de-hemossiderina>. Acesso em: 14 jun. 2021.

MILLAN, S. B. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. **VENOUS ULCERS**, [S. l.], v. 100, n. 5, p. 8, 2019.

MLOSEK, R. K. et al. The Removal of Post-sclerotherapy Pigmentation following Sclerotherapy Alone or in Combination with Crossectomy. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, [S. l.], v. 43, n. 1, p. 100–105, jan. 2012.

PARSI, K. Interaction of detergent sclerosants with cell membranes. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 306–315, jun. 2015.

PIHLAJA, T. et al. Post-procedural Compression vs. No Compression After Radiofrequency Ablation and Concomitant Foam Sclerotherapy of Varicose Veins: A Randomised Controlled Non-inferiority Trial. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 73–80, jan. 2020.

RABE, E. et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [S. l.], v. 29, n. 6, p. 338–354, jul. 2014.

RAETZ, J.; WILSON, M.; COLLINS, K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. **VARICOSE VEINS**, [S. l.], v. 99, n. 11, p. 7, 2019.

SCHWARTZ, L.; MAXWELL, H. Sclerotherapy for lower limb telangiectasias. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], n. 12, 2011. Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD008826.pub2>. Acesso em: 15 jun. 2020.

THONG, I. S. K. et al. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? **Scandinavian Journal of Pain**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 99–107, 26 jan. 2018.

VAN DEN BOS, R. et al. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis. **Journal of Vascular Surgery**, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 230–239, jan. 2009.

YAMAKI, T. et al. Multiple Small-Dose Injections Can Reduce the Passage of Sclerosant Foam into Deep Veins During Foam Sclerotherapy for Varicose Veins. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, [S. l.], v. 37, n. 3, p. 343–348, mar. 2009.

YIANNAKOPOULOU, E. Safety Concerns for Sclerotherapy of Telangiectases, Reticular and Varicose Veins. **Pharmacology**, [S. l.], v. 98, n. 1–2, p. 62–69, 23 abr. 2016.