

Título: Comparação da eficácia clínica e estética entre o tratamento de varizes com espuma de polidocanol associada ou não ao laser transdérmico: ensaio clínico randomizado.

Resumo: As varizes dos membros inferiores representam uma condição prevalente e de impacto funcional e estético significativo. Entre os tratamentos disponíveis, a escleroterapia com espuma de polidocanol é amplamente utilizada por sua eficácia e custo acessível. Recentemente, o uso do laser transdérmico tem sido incorporado como terapia complementar para melhora estética e potencial redução da recidiva, além de permitir o uso de concentração menor de esclerosante. O presente estudo tem como objetivo comparar a eficácia clínica e estética da escleroterapia com espuma isolada versus a associação com laser transdérmico Nd-Yag 1064, em pacientes com varizes de pequeno e médio calibre. Trata-se de um estudo clínico comparativo, com coleta prospectiva de dados em ambiente ambulatorial. Serão avaliados desfechos como oclusão venosa, melhora dos sintomas venosos, satisfação estética e ocorrência de efeitos adversos. Todos os participantes assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Justificativa: A busca por tratamentos eficazes e menos invasivos para varizes tem levado à crescente adoção de métodos ambulatoriais. A escleroterapia com espuma é um procedimento consagrado, mas que pode apresentar limitações em relação à recidiva e ao resultado estético imediato. A associação com o laser transdérmico tem sido sugerida como estratégia para otimizar os resultados, embora ainda existam poucas evidências comparativas robustas sobre essa combinação. Avaliar o impacto clínico e estético do tratamento combinado, frente à escleroterapia isolada, pode contribuir para a melhor seleção terapêutica, especialmente em pacientes que buscam abordagens com menor tempo de recuperação e melhor aceitação estética. O estudo se justifica pela relevância clínica da doença venosa crônica e pela necessidade de embasamento científico na escolha de técnicas já utilizadas na prática cotidiana.

Foi descrita a técnica onde ao aplicar o laser Nd:YAG 1064 de pulso longo imediatamente após a injeção de espuma de polidocanol, as lesões venosas desapareceram quase completamente e os efeitos obtidos pareceram permanentes. Vários ensaios foram realizados para determinar o procedimento ideal, que mostraram resultados muito bons após uma única sessão e ainda melhores após uma segunda sessão de acompanhamento três semanas depois. Porém, as máquinas de laser e concentração de polidocanol não são as mesmas encontradas no Brasil, o que dificulta uma melhor padronização de resultados.

Com a associação do laser transdérmico logo após a escleroterapia, esperamos que a taxa de oclusão venosa seja melhor, necessitando de menor número de sessões, além de melhor resultado estético (menos hiperpigmentação) pela possibilidade de utilizar uma concentração menor do esclerosante.

Palavras-chave: varizes (15051), Escleroterapia (24871), laser Nd-Yag (52878), Insuficiência Venosa (15095), Hiperpigmentação (30694), Soluções Esclerosantes (12978)

Linha de pesquisa: Comparação de técnicas ambulatoriais no manejo de varizes dos membros inferiores.

Tipo de estudo: ensaio clínico prospectivo, randomizado, com avaliação cega de desfechos.

População-alvo: pacientes portadores de varizes dos membros inferiores, com calibres maiores de 2,5 mm e inferiores a 4,0 mm, que não tenham relação com veias safenas incompetentes.

Critérios de inclusão:

- Idade > 21 e < 75 anos.
- Ambos os sexos.
- Varizes tributárias superficiais com calibres entre 2,5 mm e 4,0 mm em posição ortostática. Profundidade da parede anterior até 4 mm.

- CEAP 1 a 3
- IMC < 35.

Crêterios de exclusão:

- Neoplasia em atividade ou em imunossupressão.
- IMC > ou = 35
- Varizes tributárias profundas (> 4 mm), que não possam ser tratadas pelo laser.
- CEAP 4, 5, 6
- Doenças reumatológicas, linfedema.
- Alergia ao polidocanol
- Lesão cutânea no local da variz a ser tratada.
- Paciente acamado ou impossibilitado de assinar o TCLE.
- Em tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) ou comprometimento prévio do sistema venoso profundo.
- Gestão ou puerpério.
- Uso de medicamentos t picos/sist micos que possam induzir hiperpigmenta o da pele (por exemplo, isotretinoína, minociclina, sulfato ferroso).
- Varizes tributárias decorrentes de veias safenas incompetentes e com necessidade de tratamento.

Riscos e benefícios: o presente estudo envolve técnicas já amplamente utilizadas na prática clínica e ambulatorial. No entanto, como em qualquer procedimento intervencionista, existem riscos potenciais, ainda que mínimos:

- Dor leve ou desconforto local durante ou após a aplica o da espuma ou do laser transdérmico.

- Equimoses ou pequenos hematomas
- Hiperpigmentação transitória no trajeto da veia tratada
- Reações inflamatórias locais leves e autolimitadas
- Flebite química (raro)

Todos os procedimentos serão realizados pelo mesmo médico, que é angiologista capacitado para os procedimentos, com acompanhamento e orientações adequadas. Em caso de qualquer intercorrência, os pacientes serão prontamente avaliados e tratados, sem ônus.

Benefícios: Os participantes receberão tratamento gratuito para varizes com técnicas reconhecidas e eficazes, que visam melhora clínica e controle da doença venosa. Por serem técnicas minimamente invasivas, não precisarão se ausentar das atividades habituais ou realizar repouso. Além disso, contribuirão para o avanço do conhecimento científico na área da angiologia e para a definição de condutas terapêuticas baseadas em evidências. A participação é voluntária e pode ser interrompida a qualquer momento, sem prejuízo do atendimento habitual.

Cálculo amostral: O cálculo amostral foi realizado para comparar a taxa de oclusão completa da veia tratada com apenas uma sessão, avaliada pelo Eco color Doppler, após 30 dias. Considerando uma taxa estimada de oclusão de 60% no grupo tratado com espuma isolada e 85% no grupo tratado com espuma associada ao laser transdérmico, com nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), poder estatístico de 80% ($1-\beta = 0,80$) e teste bilateral para comparação de proporções, estimou-se a necessidade de 46 pacientes por grupo, totalizando 92 participantes. Considerando possíveis perdas ou desistências (10%), o tamanho final da amostra será de 102 pacientes, com 51 alocados em cada grupo.

Metodologia: ensaio clínico randomizado, unicêntrico, prospectivo, intervencionista e comparativo, com avaliação cega dos desfechos clínicos e

estéticos. O estudo será conduzido na Unidade Docente Assistencial de angiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, onde a pesquisadora principal atua, com participantes elegíveis selecionados de forma consecutiva, conforme os critérios de inclusão e exclusão, atendidos no ambulatório de doenças venosas.

A seleção será através de anamneses, exame físico e eco color Doppler venoso (ECD) do (s) membro (s) inferior (es) (para mapeamento venoso).

Parâmetros avaliados pelo ECD na seleção:

- Calibre da veia tributária, medida de camada adventícia até a camada adventícia (medir em 3 locais, se possível) e presença de refluxo.
- Profundidade da tributária em relação a pele (nos mesmos locais que avaliou o calibre).
- Avaliação das safenas (calibre, competência e relação com a tributária).

Em caso de possibilidade de realizar o tratamento, o participante assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), realizará registro fotográfico e será alocado aleatoriamente, em um dos grupos:

- Grupo A: tratamento com escleroterapia com espuma isolada.
- Grupo B: tratamento com escleroterapia com espuma associada ao laser transdérmico.

A randomização será realizada em razão 1:1 (espuma isolada vs. espuma + laser transdérmico) por meio de números aleatórios gerados no programa Excel. A sequência será ocultada e utilizada apenas no momento do tratamento, por profissional não envolvido na avaliação dos desfechos. Os avaliadores dos desfechos serão cegos à alocação do tratamento.

Os procedimentos serão realizados pela mesma médica, garantindo padronização da técnica. Os desfechos clínicos, estéticos e ultrassonográficos serão avaliados por outros médicos angiologistas, com experiência em flebologia, cegos quanto à intervenção realizada.

Serão registrados eventos adversos, necessidade de retratamento e grau de satisfação dos pacientes.

Número de sessões: 1 a 2 sessões de escleroterapia isolada ou associada ao laser, com intervalo de 30 dias. Participantes que não apresentarem oclusão do segmento venoso após a primeira sessão, receberão uma segunda sessão, conforme a técnica previamente alocada.

A medicação esclerosante utilizada em ambos os grupos será o polidocanol 0,5% no grupo espuma e polidocanol 0,25% no grupo espuma + laser (laboratório Victa Lab, São Paulo, Brasil). A diluição será de 1ml de polidocanol em 3ml de ar ambiente quando utilizar polidocanol a 0,5% e 2 ml de ar quando utilizar polidocanol 0,25%; com volume injetado variando de 5 a 8 ml. No grupo do laser, em até dois minutos após a injeção do medicamento, será realizada a aplicação de laser transdérmico Nd:YAG de pulso longo de 1064 nm (Xlase™, Icone, Cabedelo, Brasil) ao longo da veia reticular, com um dispositivo de resfriamento da pele (Freddo™, Fabinject, Taubaté, Brasil), até duas passadas. As configurações de emissão do laser serão: spot size de 6, duração de pulso 20-30 ms (ajustada de acordo com calibre da veia: até 3 mm, duração de 20 ms; >3 mm, duração de 30 ms) e fluência entre 60 e 70 J/cm² (energia ajustada de acordo com a Escala de Fototipo de Fitzpatrick). O trajeto venoso tratado receberá compressão excêntrica com rolo de algodão dental. Todos os participantes utilizarão meia elástica de compressão graduada (20-30 mmHg) e a compressão excêntrica no trajeto da veia tratada, por 24 horas, independente do grupo de tratamento. O paciente será liberado após o procedimento e não precisará permanecer de repouso.

Reavaliações (clínica e ecográfica) com 1 mês, 3 meses e 6 meses (visita final).

Registro fotográfico: pré, 1 e 6 meses.

O desfecho primário será a taxa de oclusão venosa completa avaliada 30 dias após a primeira sessão de tratamento, avaliada por médico cego, pelo ECD.

Serão realizadas reavaliações com 30 e 180 dias para análise dos desfechos secundários, incluindo o sucesso final do tratamento (com até 2 sessões), hiperpigmentação, dor, número de sessões e eventos adversos.

A avaliação da hiperpigmentação cutânea e clareamento venoso será feita por fotos comparativas, por médicos angiologistas, cegos em relação a técnica realizada.

Desfechos secundários: número de sessões necessárias para sucesso terapêutico (oclusão venosa), presença de hiperpigmentação cutânea no trajeto venoso pós-procedimento 1 e 6 meses após tratamento, avaliada por meio de análise de documentação fotográfica antes e depois, por três observadores independentes e cegos (cirurgiões vasculares/angiologistas experientes em flebologia). Outras variáveis coletadas: ocorrência de equimoses pós-tratamento, formação de microtrombos e necessidade de drenagem; eventos adversos menores, como cicatrizes, tosse, trombose venosa superficial, matting telangectásico, alergias, enxaqueca e escotomas; taxa de eventos adversos maiores, como precordialgia, anormalidades neurológicas, punção arterial inadvertida, necrose tecidual, trombose venosa profunda e embolia pulmonar; intensidade da dor medida usando uma escala visual analógica de dor após cada sessão de tratamento; satisfação estética do paciente antes e após o procedimento.

1. Hiperpigmentação cutânea pós-procedimento: presença de escurecimento visível da pele no trajeto da veia tratada, persistente após 30 dias e 6 meses. Classificação: Ausente, leve, moderada, intensa. Avaliação: realizada por avaliador cego, com documentação fotográfica padronizada e avaliação comparativa pré e pós-tratamento.

2. Número de sessões necessárias para atingir a oclusão venosa completa: total de sessões de tratamento (espuma e/ou laser) necessárias até a confirmação da oclusão total da veia pelo ECD. O exame será realizado por avaliador cego.

3. Dor relacionada ao procedimento: dor referida durante ou após o procedimento, através da escala visual analógica (EVA), de 0 a 10, aplicada logo após o procedimento. Classificação para análise: 0–3: dor leve, 4–6: dor moderada, 7–10: dor intensa.

Análise dos dados: A análise estatística será realizada utilizando o software SPSS® versão 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Todas as análises serão conduzidas com nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e intervalo de confiança de 95% (IC95%).

1. Análise descritiva

- Variáveis contínuas: apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil), conforme distribuição avaliada pelo teste de Shapiro–Wilk.
- Variáveis categóricas: apresentadas como frequências absolutas e relativas (%).

2. Análise do desfecho primário

- Desfecho primário: taxa de oclusão venosa após a 1ª sessão (30 dias), variável dicotômica (sim/não).
- Comparação entre grupos: teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (quando esperado <5 em alguma célula).
- Análise por intenção de tratar (ITT): todos os pacientes randomizados serão analisados no grupo originalmente designado, independentemente de aderência ou perda de seguimento.
- Será realizada também análise por protocolo como análise complementar.

3. Análise dos desfechos secundários

- Oclusão final (após até 2 sessões): qui-quadrado ou teste exato de Fisher.
- Número de sessões necessárias: teste de Mann–Whitney (se distribuição não normal) ou teste t de Student (se normal).
- Hiperpigmentação (ausente/leve/moderada/intensa): regressão logística ordinal + teste de paralelismo.
- Dor (EVA): teste de Mann–Whitney (dados não paramétricos).
- Satisfação do paciente (escala Likert): teste de Mann–Whitney.

4. Análises adicionais

- Para variáveis repetidas no tempo (ex: evolução da oclusão aos 90 e 180 dias), será utilizada ANOVA para medidas repetidas (se distribuição normal) ou teste de Friedman (se não normal).
- Serão calculadas medidas de efeito, como razão de chances (odds ratio) e risco relativo, com IC95% para o desfecho primário.

Bibliografia:

1) Kikuchi R, Nhuch C, Drummond DAB et al. Brazilian guidelines on chronic venous disease of the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery. *J Vasc Bras*. 2023;22:e20230064. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202300642>

2) Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, Bush RL, Di Iorio M, Fish J, Fukaya E, Gloviczki ML, Hingorani A, Jayaraj A, Kolluri R, Murad MH, Obi AT, Ozsvath KJ, Singh MJ, Vayuvegula S, Welch HJ. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024 Jan;12(1):101670. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011. Epub 2023 Aug 29.

3) de Ávila Oliveira R, Riera R, Vasconcelos V, Baptista-Silva JC. Injection sclerotherapy for varicose veins. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 10;12(12):CD001732. doi: 10.1002/14651858.CD001732.pub3. PMID: 34883526; PMCID: PMC8660237.

4) Moreno-Moraga J, Smarandache A, Pascu ML, Royo J, Trelles MA. 1064 nm Nd:YAG long pulse laser after polidocanol microfoam injection dramatically improves the result of leg vein treatment: a randomized controlled trial on 517 legs with a three-year follow-up. *Phlebology*. 2014 Dec;29(10):658-66. doi: 10.1177/0268355513502786. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23989971.

5) Bossart S, Daneluzzi C, Cazzaniga S, Ramelet AA, Uthoff H, Seyed Jafari SM, Baumgartner M, Hunger RE, Heidemeyer K, Willenberg T. Skin hyperpigmentation after sclerotherapy with polidocanol: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):274-283. doi: 10.1111/jdv.18639. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36196455.

6) Cartee TV, Wirth P, Greene A, Straight C, Friedmann DP, Pittman C, Daugherty SF, Blebea J, Meissner M, Schul MW, Mishra V. Ultrasound-guided foam sclerotherapy is safe and effective in the management of superficial venous insufficiency of the lower extremity. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Jul;9(4):1031-1040. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.03.020. PMID: 34144767.

7) Davies AH. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence. *Adv Ther*. 2019 Mar;36(Suppl 1):5-12. doi: 10.1007/s12325-019-0881-7. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758738; PMCID: PMC6824448.

8) De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, Giannoukas A, Gohel M, de Graaf R, Hamel-Desnos C, Jawien A, Jaworucka-Kaczorowska A, Lattimer CR, Mosti G, Noppeney T, van Rijn MJ, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Bastos Goncalves F, Chakfé N, Coscas R, de Borst GJ, Dias NV, Hinchliffe RJ, Koncar IB, Lindholt JS, Trimarchi S, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, Björck M, Labropoulos N, Lurie F, Mansilha A, Nyamekye IK, Ramirez Ortega M, Ulloa JH, Urbanek T, van Rij AM, Vuylsteke ME. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024. Epub 2022 Jan 11. Erratum in: *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Aug-Sep;64(2-3):284-285. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.05.044. PMID: 35027279.

9) Rodrigues A, Puggina J, da Silva VS, Ribeiro CM, Santiago FR, Neves S, Simoni GH, Portugal MF, Ramacciotti E. Pigmentation after foam or cryo-laser cryo-sclerotherapy for lower limb reticular veins: A within-patient trial. *J Vasc Surg*

Venous Lymphat Disord. 2025 Jul 11:102285. doi: 10.1016/j.jvsv.2025.102285. Epub ahead of print. PMID: 40653087.

10) Nakano LC, Cacione DG, Baptista-Silva JC, Flumignan RL. Treatment for telangiectasias and reticular veins. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Oct 12;10(10):CD012723. doi: 10.1002/14651858.CD012723.pub2. PMID: 34637138; PMCID: PMC8507602.