

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

MARCOS VELLUDO BERNARDES

N-BUTIL CIANOACRILATO COMO ALTERNATIVA NA VENOABLAÇÃO PARA O
TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA DA VEIA SAFENA MAGNA.
REVISÃO SISTEMÁTICA.

MANAUS

2019

MARCOS VELLUDO BERNARDES

N-BUTIL CIANOACRILATO COMO ALTERNATIVA NA VENOABLAÇÃO PARA O
TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA DA VEIA SAFENA MAGNA.
REVISÃO SISTEMÁTICA.

Trabalho de Conclusão de Mestrado Profissional
defendido junto à Universidade Federal do
Amazonas como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia -
Mestrado Profissional, na área de concentração
Cirurgia Experimental e Minimamente Invasiva
para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Luiz Carlos de Lima
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Fernando Luiz Westphal

MANAUS

2019

Ficha Catalográfica elaborada por Suely Oliveira Moraes – CRB 11/365

B522n Bernardes, Marcos Velludo.

N-Butil cianoacrilato como alternativa na venoablação para o tratamento da insuficiência da veia safena magna: revisão sistemática / Marcos Velludo Bernardes. Manaus: UFAM, 2019.

71 p.: il. 21 cm

Orientador: Dr. Luiz Carlos de Lima

Coorientador: Fernando Luiz Westphal

Dissertação (Mestrado Profissional em Cirurgia) -
Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-
Graduação em Cirurgia.

1. Insuficiência venosa. 2. Veia safena. 3. Varizes. I. Lima,
Luiz Carlos de (Orient.) II. Westphal, Fernando Luiz (Coorient.)
III. Universidade Federal do Amazonas. VI. Título.

CDU 616.15-007.64(043.3)

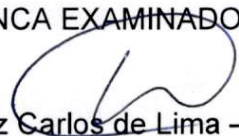
MARCOS VELLUDO BERNARDES

N-BUTIL CIANOACRILATO COMO ALTERNATIVA NA VENOABLAÇÃO PARA O
TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA DA VEIA SAFENA MAGNA.
REVISÃO SISTEMÁTICA.

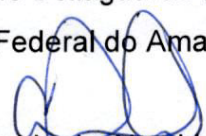
Trabalho de Conclusão de Mestrado Profissional
defendido junto à Universidade Federal do
Amazonas como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia -
Mestrado Profissional, na área de concentração
Cirurgia Experimental e Minimamente Invasiva
para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Aprovado em treze de fevereiro de dois mil e dezenove.

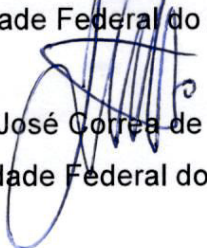
BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima – Presidente
Universidade Federal do Amazonas - PPGRACI


Prof. Dr. Bruno Bellaguarda Batista – Membro
Universidade Federal do Amazonas - PPGRACI


Prof. Dr. Cleinaldo de Almeida Costa – Membro
Universidade Federal do Amazonas - DCC/FM


Prof. Dr. Jonas Byk – Suplente
Universidade Federal do Amazonas - PPGRACI


Prof. Dr. José Correa de Lima Netto – Suplente
Universidade Federal do Amazonas - DCC/FM

MANAUS

2019

Ao meu pai José, médico, cirurgião vascular, profissional exemplar: sua competência, retidão de caráter e honestidade norteiam meus passos hoje e sempre.

À minha mãe Ivana, pela educação, empenho, sacrifício e amor na educação de seus filhos. Exemplo de inspiração.

À minha esposa Alexandra e aos meus filhos Mariana, Felipe e Marcos, por me darem força, amor e esperança para o aprimoramento na minha profissão.

AGRADECIMENTOS

A Deus Onipotente, pelo Dom da vida e pela possibilidade de realizar mais um projeto.

Aos meus irmãos Luciana e Fabio pelo incentivo e apoio em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima, meu orientador, pela paciência, dedicação, compreensão pelas falhas e elogios nos acertos. Exemplo de profissional por quem tenho grande respeito e admiração.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Westphal, meu coorientador, pelas orientações, correções, auxílios e palavras de incentivo desprendidas.

Ao Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva, pela imensa colaboração na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Leonardo Pessoa Cavalcante, pelo incentivo e pela importante colaboração na execução desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Ivan Tramujas da Costa e Silva, pelos importantes conhecimentos transmitidos continuamente e também pelo apoio e oportunidades oferecidas.

Ao corpo docente e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), pela criação e empenho no programa de Pós-Graduação em Cirurgia.

Ao Dr. Ricardo Dias da Rocha e demais colegas de profissão do Hospital Universitário Francisca Mendes pelo apoio na realização deste projeto.

Aos colegas do programa de Pós-Graduação em Cirurgia pelo companheirismo e amizade.

Aos pacientes, pela confiança em compartilhar suas angústias e alegrias, razão pela qual buscamos nossos melhores resultados.

Aos amigos, pelo apoio na realização deste projeto.

Nem tudo que conta pode ser contado, e nem
tudo que é contado, verdadeiramente conta.

Albert Einstein

RESUMO

JUSTIFICATIVA: Pacientes com insuficiência de veia safena magna têm, dentre as opções de tratamento, a safenectomia, procedimento cirúrgico com elevadas taxas de complicações e de recidiva, e que apesar dos novos avanços tecnológicos, ainda é utilizada em nosso meio. As técnicas mais recentes, minimamente invasivas, como as termoablações, têm se tornado mais atrativas à safenectomia por reduzirem o trauma cirúrgico, os tempos de cicatrização e de recuperação pós-operatória. Essas técnicas podem ser realizadas sob anestesia local, e apesar de minimamente invasivas, apresentam riscos de lesões térmicas neurológicas superficiais. Mais recentemente, novos métodos de venoablação não térmica vêm sendo utilizados, com diminuição dos riscos de lesões neurológicas. A escleroterapia com microespuma ecoguiada e outros métodos mais recentes, como a ablação endovenosa mecânico-química e a venoablação com uso de cianoacrilato vêm sendo utilizadas em substituição às termoablações. A realização desta pesquisa surgiu com a finalidade de avaliar e determinar se a venoablação da veia safena com cianoacrilato, apresenta resultados satisfatórios, com menores índices de complicações e, consequentemente, podendo tornar-se a primeira escolha para o tratamento dos pacientes com insuficiência de veia safena magna.

OBJETIVOS: Realizar uma revisão sistemática a fim de avaliar a taxa de oclusão das veias safenas nos pacientes portadores de varizes primárias dos membros inferiores, avaliar a melhoria na qualidade de vida através do Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV) e do Questionário Aberdeen de Veias Varicosas (QAVV), bem como a ocorrência de eventos adversos com a venoablação da veia safena magna com cianoacrilato.

METODOLOGIA: Trata-se de um estudo de revisão sistemática conduzido conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). No período de junho a outubro de 2018, foram realizadas buscas nas bases de dados médicas e científicas da PUBMED/Medline, Scopus e Cochrane Library com as palavras chaves "cyanoacrylate" OR "cyanoacrylates" AND "varicose veins" OR "varicose vein" OR "varix" OR "varices" AND "saphenous vein" para pesquisa bibliográfica, de acordo com os descritores contidos no MESH.

RESULTADOS: Foram encontrados 969 trabalhos, dos quais 92 duplicados. Dois pesquisadores, de forma independente, fizeram o rastreamento inicial de 877 artigos, baseados na leitura do título e do resumo. Após a avaliação inicial 57 artigos foram considerados relevantes. Os dois autores fizeram a leitura e seleção final, sendo considerados 23 artigos elegíveis para a revisão sistemática, com análise baseada nos critérios de inclusão e exclusão. A maioria dos ensaios clínicos inclusos foi de estudos prospectivos, dos quais apenas quatro trabalhos foram comparativos. Foram avaliados um total de 3.423 pacientes, com média de idade de 47,17 anos, sendo 61,2% do sexo feminino. Na avaliação global, a taxa média de oclusão no tratamento da venoablação com NBCA foi de 96,48%, com variação de 75,7 a 100%, em seguimento médio de 13,28 meses (variando de 1 a 36 meses), com baixos índices de eventos adversos, sendo a equimose e a tromboflebite os eventos mais frequentes nas séries estudadas, estando presentes em 11,74% e 9,71% dos pacientes, respectivamente. Em todos os estudos inclusos, foram observadas melhoras nos índices da classificação CEAP, do escore de severidade clínica venosa (ESCV) e, quando presente, nos índices do questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV).

CONCLUSÕES: Baseado nos trabalhos publicados, a venoablação com o uso do N-Butil Cianoacrilato apresenta altas taxas de sucesso, com melhoria do quadro clínico e, consequentemente, na qualidade de vida. A técnica apresenta curto tempo de procedimento, pode ser realizada com anestesia local, não necessita de tumescência perivenosa, bem como o uso de meias de compressão elástica após o procedimento. Esta nova técnica mostrou-se segura e eficaz, podendo ser um método alternativo à termoablação endovenosa. Entretanto, a longo prazo, outros estudos do método

são necessários, especialmente para avaliar as taxas de sucesso em pacientes com grandes diâmetros de veia safena magna.

DESCRITORES: Insuficiência venosa; veia safena; varizes; cirurgia; cianoacrilato.

ABSTRACT

BACKGROUND: The safenectomy, despite new technological advances, is still very important in our environment, with high complication rates, and recurrence rates. Recent techniques, minimally invasive, aim the occlusion of the saphenous veins by thermal action, reducing surgical trauma, and times of healing and postoperative recovery. These techniques make it possible to perform the procedure under local anesthesia. Although minimally invasive, it presents risks of superficial neurological thermal lesions. More recently, new non-thermal venoablation methods have been used, with reduced risks of neurological lesions. Sclerotherapy with microfoam and newer, minimally invasive methods, such as intravenous ablation chemistry-mechanical and cyanoacrylate venoablation, have been used instead of thermoablation. The existence of this research was made with the purpose to evaluate and to determine if the cyanoacrylate venoablation, presents satisfactory results, with lower rates of complications, and therefore, being the first choice for the treatment of patients with saphenous vein insufficiency. **OBJECTIVES:** They consist of evaluating the occlusion rate in the treatment of reflux of the great saphenous veins and evaluate the improvement in the quality of life through the Venous Clinical Severity Score (VCSS) and the Aberdeen Varicose Veins Questionnaire (AVVQ) and the occurrence of adverse events. **METHODS:** This is a systematic review study conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) methodology. We searched the PUBMED / Medline, Scopus and Cochrane Library databases with the key words "cyanoacrylate" OR "cyanoacrylates" AND "varicose veins" OR "varicose vein" OR "varix" OR "varices" AND "saphenous vein" for research bibliographical, according to the descriptors contained in the MESH. **RESULTS:** Nine hundred sixty nine (969) papers were found, of which 92 duplicates. Two independent researchers initially screened 877 articles, based on reading the title and abstract. After the initial evaluation, 57 articles were considered relevant. The two authors made the final reading and selection, being considered 23 articles eligible for the systematic review, with the analysis, based on inclusion and exclusion criteria. Most of the included clinical trials were from prospective studies, of which only four papers were comparative. A total of 3,423 patients were evaluated, with a mean age of 47.17 years, of which 61.2% were female. In the overall evaluation, the mean occlusion rate in the treatment of NBCA venoablation was 96.48%, ranging from 75.7% to 100%, in a mean follow-up of 13.28 months (ranging from 1 to 36 months), with low rates of adverse events, with ecchymosis and thrombophlebitis being the most frequent events in the series studied, being present in 11.74% and 9.71% of the patients, respectively. In all included studies, improvements were observed in the CEAP indices, the Venous Clinical Severity Score (VCSS) and, when present, in the indices of the Aberdeen Varicose Vein Questionnaire (AVVQ). **CONCLUSIONS:** Based on the published clinical trials, the venoablation with the use of N-Butyl Cyanoacrylate shows high success rates, with improvement of the clinical symptoms and therefore the quality of life. It presents short procedural time, can be performed with local anesthesia, and does not require perivenosa tumescence, as well as the use of elastic compression stockings after the procedure. This new technique proved to be safe and effective and could be an alternative method to intravenous thermoablation. However, other long-term studies of the method are necessary, especially to evaluate success rates in patients with large saphenous vein diameters.

KEYWORDS: Venous insufficiency; vein saphenous; varicose veins; surgery; cyanoacrylate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Sistema venoso superficial dos membros inferiores. (A) Vista ântero-medial. (B) Vista posterior.....	25
Figura 2 -	Anatomia e Ligadura da Junção Safeno-Femoral e suas tributárias.....	26
Figura 3 -	Técnica de fleboextração da veia safena magna - Safenectomia radical.....	27
Figura 4 -	Escleroterapia com microespuma.....	28
Figura 5 -	Termoablação endovenosa. (A) Endolaser. (B) Radiofrequência.....	30
Figura 6 -	Dispositivo de entrega e técnica para realização de venoablação com cianoacrilato.....	32
Figura 7 -	Fluxograma de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos para Revisão Sistemática segundo o modelo do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyzes).....	37
Figura 8 -	Mapa com distribuição em relação à produção dos ensaios clínicos por país.....	39
Figura 9 -	Distribuição das comorbidades nos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato.....	40
Figura 10 -	Taxas de sucesso distribuída por grupos.....	45
Figura 11 -	Relação entre o diâmetro da veia safena magna e a taxa de sucesso.....	45
Figura 12 -	Resultados obtidos nos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato com os eventos adversos.....	46
Figura 13 -	Taxas de complicações distribuídas por grupos de tratamento.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Avaliação da qualidade dos estudos inclusos nesta revisão sistemática com base no MINORS - <i>Methodological index for non-randomized studies</i>	35
Tabela 2 -	Características metodológicas e sociodemográficas dos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato abordando dados sobre o autor, ano, tipo de estudo e características das amostras.....	38
Tabela 3 -	Características dos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato abordando dados sobre o número total de pacientes, média de participantes, idade média e distribuição por sexo.....	40
Tabela 4 -	Características dos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato com Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV) e Questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV)..	41
Tabela 5 -	Variáveis dos estudos inclusos com diâmetro médio das veias safenas tratadas, classificação CEAP, Média de todos os escores de severidade clínica venosa (ESCV) e Questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV).....	42
Tabela 6 -	Resultados obtidos nos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato com as taxas de sucesso e os respectivos tempos de acompanhamento.....	43
Tabela 7 -	Resultado da taxa de sucesso nos pacientes submetidos à venoablação com NBCA.....	44
Tabela 8 -	Taxas de eventos adversos relacionadas com as técnicas de venoablação utilizadas no tratamento da insuficiência da veia safena magna.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVF - *American Venous Forum*

CEAP - Classificação Clínica Etiológica Anatômica e Fisiopatológica

EHIT - *Endothermal heat-induced thrombosis* (EHIT)

ESCV - Escore de Severidade Clínica Venosa

EVLT - Termoablação Venosa por Endolaser

FDA - *US Food and Drug Administration*

IMC - Índice de massa corpórea

IVC - Insuficiência venosa crônica

JSF - Junção safeno-femoral

JSP - Junção safeno-poplítea

MINORS - *Methodological index for non-randomized studies*

MOCA - Ablação mecânico-química

NBCA - N-Butil Cianoacrilato

NICE - *National Institute of Clinical Excellence*

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

QAVV - Questionário Aberdeen para doença venosa

RFA - Radiofrequência

TAEV - Termoablação endovenosa

USG - Ultrassonografia

VSM - Veia safena magna

VSP - Veia safena parva

LISTA DE SÍMBOLOS

J/cm	Joule por centímetro
+/-	Mais ou Menos
<	Menor que
≤	Menor ou igual
>	Maior que
≥	Maior ou igual
®	Marca Registrada
<i>p</i>	Nível de Significância
nm	Nanômetro
%	Por Cento
™	Trade Mark

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 JUSTIFICATIVA.....	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral.....	23
3.2 Objetivos específicos	23
4 REVISÃO DA LITERATURA	24
4.1 Sistemas Venosos dos Membros Inferiores.....	24
4.2 Tratamento Cirúrgico	26
4.3. Escleroterapia com Microespuma Ecoguiada	27
4.4 Termoablação Endovenosa	28
4.5 Venoablação com Cianoacrilato.....	30
5 METODOLOGIA	33
5.1 Protocolo e Registro	33
5.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	33
5.2.1 Critérios de inclusão	33
5.2.2 Critérios de exclusão	33
5.3 Fontes de Informação e Busca	33
5.4 Seleção dos Estudos.....	33
5.5 Processo de Extração de Dados	34
5.6 Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos	34
5.7 Análise dos dados.....	36
6 RESULTADOS.....	37
6.1 Pesquisa bibliográfica (Seleção dos estudos)	37
6.2 Características metodológicas e sociodemográficas.....	38
6.3 Características clínicas	41
6.4 Tratamento da insuficiência das veias safenas.....	43
6.5. Eventos adversos.....	46
7 DISCUSSÃO	48
8 CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE 01. Tabela para coleta de dados.	66
ANEXO 01. Classificação CEAP (Clínica, Etiológica, Anatômica e Fisiopatológica)*	67

ANEXO 02. Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV).	68
ANEXO 03. Versão original do Aberdeen Varicose Veins Questionnaire.....	69
ANEXO 04. Versão revisada e validada do <i>MINORS - Methodological items for non-randomized studies Score</i>.....	71

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência venosa crônica (IVC) dos membros inferiores é um problema socioeconômico global, com repercussão negativa na qualidade de vida social e nas atividades laborais dos pacientes. Os efeitos da IVC sobre a qualidade de vida dos pacientes podem ser comparados com outras doenças crônicas degenerativas comuns tais como artrites, diabetes e doenças cardiovasculares (BOS *et al.*, 2009; ÇALIK *et al.*, 2016).

Uma das manifestações mais frequentes da insuficiência venosa crônica são as varizes subcutâneas, geralmente associadas à insuficiência de veia safena magna. Quando ocorre nas formas mais avançadas, resulta em quadros severos, com hiperpigmentação cutânea e lipodermatoesclerose, podendo evoluir para complicações como ulceração e trombose venosa, com significativa repercussão na qualidade de vida dos pacientes (ALMEIDA *et al.*, 2017).

Por muitos anos, as varizes dos membros inferiores foram consideradas como problemas estéticos, com prejuízo emocional. Contudo, atualmente, sabe-se que a doença venosa crônica frequentemente causa desconforto e dor, com prejuízo às atividades laborais, inclusive com perda de dias de trabalho, bem como com deterioração da qualidade de vida e, em situações extremas, podendo levar à perda do membro e/ou da vida (GLOVICZKI *et al.*, 2011).

Estudos mostram que a insuficiência venosa crônica dos membros inferiores acomete em torno de 15% dos homens e 35% das mulheres, chegando em algumas séries até a 50% da população do sexo feminino. Estima-se que mais de 25 milhões de norte-americanos sejam portadores de varizes dos membros inferiores, dos quais 6 milhões apresentem sintomas severos de insuficiência venosa crônica, com alterações cutâneas e úlceras recidivadas (BADEMCI *et al.*, 2017; BOS *et al.*, 2009; McLAFFERTY *et al.*, 2007).

Em estudo realizado em 24 cidades da Itália, incluindo mais de 5000 indivíduos, cerca de 20% da população avaliada apresentou varizes tronculares, sendo observado um aumento progressivo na prevalência do refluxo troncular com o aumento da idade, e um terço da população mostrou algum grau de insuficiência venosa crônica dos membros inferiores. A maior prevalência foi observada na população do sul da Itália em comparação com a população do norte. Apesar do padrão de refluxo venoso estar diretamente relacionado à idade, o padrão de sintomas subjetivos, bem como os distúrbios leves, como as telangiectasias, não mostraram relação direta com a idade (CHIESA *et al.*, 2005).

Em 1995, os custos relacionados ao tratamento da insuficiência venosa crônica atingiram 2,5% dos custos totais de saúde na França e na Bélgica (BOS *et al.*, 2009; KIKUCHI; ARCENIO NETO; OBA, 2015).

Com o objetivo de uniformizar o diagnóstico das doenças venosas crônicas, em 1994, durante o *American Venous Forum* (AVF), foi proposta a classificação CEAP para a insuficiência venosa crônica, baseada na clínica, etiologia, anatomia e fisiopatologia da doença. Posteriormente, várias atualizações foram realizadas nos anos subsequentes. Clinicamente, podemos classificar as desordens venosas de C0 a C6, variando desde pacientes sem sinais de doença venosa crônica até casos severos de pacientes com úlceras venosas em atividade. Os demais parâmetros da classificação são avaliados a partir de exames de imagens complementares, tais como Doppler audível, Doppler venoso colorido e/ou flebografias, quando necessárias (EKLÖF *et al.*, 2004).

Uma década após o consenso original, em 2004, o *American Venous Forum* realizou uma revisão da classificação CEAP, onde foram incluídos alguns critérios e definições tais como a diferenciação para varizes reticulares e subcutâneas (veias com calibres maiores que 3 mm), subdivisão da classe 4 em 4a (hipercromia e/ou eczema) e 4b (lipodermatoesclerose e/ou atrofia branca), e foram acrescentadas também as definições de pacientes sintomáticos (S) e assintomáticos (A) (PADBERG, 2005).

Apesar da classificação CEAP ser a mais utilizada para insuficiência venosa crônica, ela apresenta algumas limitações por não ser adequada como bom parâmetro na evolução dos tratamentos. Outras classificações foram desenvolvidas, como o Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV), o qual foi criado para complementar a classificação CEAP, a partir dos seus parâmetros, levando em consideração os critérios clínicos e objetivos. Embora o Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV) seja derivado diretamente da classificação CEAP, é um método útil para avaliação seriada ao longo do tempo e também utilizado em resposta a uma intervenção venosa (BEEBE *et al.*, 1996; VASQUEZ *et al.*, 2010).

Os efeitos da doença venosa crônica podem ser avaliados pelo Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV), variando de 0 a 30 pontos (0 representa a ausência de doença venosa crônica e 30 o pior escore), e por outros formulários como o Questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV), criado no Reino Unido, considerado uma escala para avaliar a qualidade de vida e a gravidade da doença para os pacientes portadores de varizes dos membros inferiores, contendo 13 questões que variam de 0 a 100 pontos, com o 0 indicando a melhor qualidade de vida possível, sem evidências de doença venosa, e 100 pontos o mais

grave problema associado com a insuficiência venosa crônica (BOZKURT; YILMAZ, 2016; LEAL; COUTO; PITTA, 2015).

A maioria das varizes de membros inferiores está associada a insuficiência da veia safena magna, estimando-se que apenas 15% dessas varizes apresentem insuficiência da junção safeno-poplítea e da veia safena parva isoladamente (SAMUEL *et al.*, 2013; PARAVASTU; DODD, 2013).

O tratamento cirúrgico das varizes dos membros inferiores, quando associadas à insuficiência de veias safenas magnas (VSM), tradicionalmente se faz através da ligadura da junção safeno-femoral e da safenectomia desde a junção com a veia femoral até o terço proximal da perna, associado a flebectomias das veias colaterais varicosas. Esses procedimentos geralmente são realizados em ambiente hospitalar sob raquianestesia (NESBITT *et al.*, 2014).

Nos casos de insuficiência da junção safeno-poplítea, a ligadura com ou sem a safenectomia externa são métodos de tratamento atualmente aceitos como "padrão-ouro" (SAMUEL *et al.*, 2013).

A safenectomia ou "*stripping*", descrita há mais de 1 século, foi a técnica de eleição para o tratamento das varizes até os anos 90, quando os objetivos da cirurgia clássica eram eliminar as varizes e corrigir os pontos de refluxos venosos, baseados nos conceitos da exérese e da radicalidade. Após os anos 90, pouco a pouco os objetivos das cirurgias passaram a minimizar as complicações, reduzir a ausência laborativa e obter o melhor resultado estético possível, resultando em técnicas mais conservadoras e menos invasivas (BIELSA; HERNANDO; LACAYO, 2017).

A partir das últimas décadas, novas técnicas alternativas para o tratamento de varizes dos membros inferiores associadas à insuficiência de VSM, menos invasivas, por termoablação com endolaser ou radiofrequência, têm sido recomendadas para o tratamento do refluxo troncular de veias safenas magna e parva, com redução das taxas de complicações, menor desconforto para o paciente, bem como resultados seguros e efetivos. Por serem menos invasivas, têm tornado possível sua realização em consultórios, sem a necessidade de internação hospitalar e com a possibilidade de um retorno precoce às atividades diárias e laborais (KOLLURI *et al.*, 2016; LURIE *et al.*, 2003; RASMUSSEN *et al.*, 2011).

Atualmente, as associações reconhecidas internacionalmente tais como a *Society for Vascular Surgery*, o *American Venous Forum* e o *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) recomendam as técnicas de termoablação venosa (radiofrequência e endolaser) como primeira opção para o tratamento de pacientes com insuficiência venosa crônica secundária ao

refluxo troncular de veias safenas. Recentemente novos métodos também permitem a ablação endovascular das veias safenas sem a utilização de energia térmica, os quais são: a macroescleroterapia com microespuma (utilizada há algumas décadas), a ablação mecânico-química (MOCA) com o sistema Clariven® e a venoablação com o uso do N-Butil Cianoacrilato (NBCA), conhecido como dispositivo Venaseal® ou VariClose® (BIELSA; HERNANDO; LACAYO, 2017).

A venoablação com NBCA, inicialmente avaliada em estudos animais, passou a ser utilizada em seres humanos a partir de 2011 e, por não utilizar energia térmica, tem a vantagem de não necessitar de anestesia com tumescência perivenosa resultando em menor volume anestésico, menor risco de toxicidade, além de melhor conforto para os pacientes, o que simplifica o procedimento tornando-o mais seguro (LAWSON *et al.*, 2013).

2 JUSTIFICATIVA

O tratamento da doença venosa crônica dos membros inferiores apresenta um amplo espectro de opções tanto em relação ao tratamento clínico quanto ao tratamento cirúrgico.

Apesar dos novos avanços tecnológicos, a safenectomia ainda tem sido considerada, por alguns autores, o tratamento padrão para insuficiência de veia safena magna há mais de um século.

A safenectomia (fleboextração da veia safena magna) parcial ou total pode resultar em taxas de complicações entre 17 e 20%. Essas complicações incluem dor significativa no pós-operatório, parestesias devido a lesões neurológicas, além de hematomas extensos, lesões linfáticas, arteriais e venosas, resultando em um maior período de recuperação pós-operatória, com prejuízo ao retorno às atividades laborais.

As taxas de recidiva após a safenectomia em seguimento de cinco anos são consideradas altas, estando em torno de 20 a 28%, e, na ausência da safenectomia, quando realizado apenas a ligadura da junção safeno-femoral, essa taxa chega a dobrar.

Técnicas recentes, com propostas minimamente invasivas e mais eficientes, visam a oclusão das veias insuficientes, principalmente a veia safena magna, por ação térmica (radiofrequência ou endolaser), reduzindo o trauma cirúrgico e, conseqüentemente, reduzindo os tempos de cicatrização e de recuperação pós-operatória, com retorno precoce às atividades laborais.

O uso da termoablação por radiofrequência ou endolaser possibilita, por ser minimamente invasivo, a realização do procedimento sob anestesia local, quando restrito tratamento exclusivo da veia safena magna, sem crossectomia e/ou ligadura de tributárias.

As diretrizes da “*Society for Vascular Surgery*” e o “*American Venous Forum*” recomendam, nos casos de insuficiência de veia safena magna, a termoablação por radiofrequência ou endolaser em substituição à safenectomia, com grau de recomendação e nível de evidência 1B.

A Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular recomenda como primeira opção o tratamento do refluxo da veia safena magna através da safenectomia ou termoablação para os pacientes classes clínicas C2 (sintomáticos) e pacientes classes clínicas C3 a C6.

Apesar de minimamente invasiva, a termoablação de veia safena apresenta riscos de lesões térmicas neurológicas superficiais. Mais recentemente, novos métodos de venoablação não térmica vem sendo utilizados, com diminuição dos riscos de lesões neurológicas.

A escleroterapia com microespuma ecoguiada já vem sendo utilizada há mais tempo, porém estudos comprovam que sua eficácia fica abaixo dos métodos de termoablação e com riscos, apesar de raros, mas documentados, de acidente vascular encefálico isquêmico.

Métodos mais recentes, também minimamente invasivos, como a ablação endovenosa mecânico-química e a venoablação com uso de cianoacrilato vêm sendo utilizadas em substituição às termoablações.

A motivação para realização desta pesquisa surgiu com a finalidade de avaliar e determinar se o uso da tecnologia minimamente invasiva, que não utiliza energia térmica (termoablação), nesse caso a venoablação da veia safena com cianoacrilato, procedimento que dispensa energia térmica e é indicado para o tratamento da insuficiência venosa crônica de membros inferiores apresenta resultados satisfatórios, com menores índices de complicações e, conseqüentemente, uma recuperação pós-operatória mais breve e mais segura, a fim de avaliar se a mesma poderia se tornar a primeira escolha para o tratamento dos pacientes portadores de insuficiência venosa crônica com refluxo troncular de veias safenas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática a fim de analisar a taxa de sucesso no tratamento do refluxo (fechamento efetivo) das veias safenas magnas em pacientes portadores de varizes primárias dos membros inferiores, submetidos à venoablação com cianoacrilato, avaliando, através da ultrassonografia com Doppler, a oclusão das veias safenas magnas, com a presença ou não de refluxos após o procedimento.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar baseado na literatura os desfechos clínicos quanto a melhoria na qualidade de vida através do Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV) e do Questionário Aberdeen para Doença Venosa (QAVV);
- Avaliar as complicações após o tratamento da insuficiência das veias safenas magnas, quando utilizada a técnica de venoablação com cianoacrilato.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Sistemas Venosos dos Membros Inferiores

A anatomia dos sistemas venosos dos membros inferiores é um dos mais complexos do corpo humano. Nova terminologia foi definida durante o *International Union of Phlebology (UIP) Congress*, em 2001, e em San Diego, em 2002, para prover uma linguagem comum entre anatomistas, radiologistas e cirurgiões (UHL; GILLOT, 2007).

As veias dos membros inferiores são organizadas em três sistemas: o superficial, o profundo e as veias perforantes. As veias estão localizadas em dois compartimentos, o superficial e o profundo, e as veias perforantes comunicam os dois compartimentos, com drenagem do fluxo do sistema superficial para o profundo. O compartimento superficial compreende o espaço entre a derme e a fáscia muscular (CAGGIATI *et al.*, 2002).

O tecido celular subcutâneo do membro inferior possui duas fáscias conectivas: uma superficial, abaixo da pele, uma camada membranosa (anteriormente chamada de "fascia superficialis"), e outra mais profunda, como revestimento da camada muscular, a fáscia dos músculos. Essas duas camadas são contínuas ao longo do membro e estão intimamente relacionadas com os sistemas das veias safenas: a camada superficial cobre o troncos safenos, enquanto os afluentes estão localizados no tecido celular subcutâneo. Por esse motivo, as veias safenas são veias consideradas interfasciais, porque elas estão entre duas fáscias, entre a fáscia safena e fáscia muscular, e assim incluídas no compartimento safeno (CAGGIATI *et al.*, 2002).

As relações dos troncos das veias safenas com as fáscias sugerem que a contração muscular influencia potencialmente o seu calibre e a sua hemodinâmica. Além disso, as fáscias das veias safenas funcionam como uma espécie de proteção mecânica que poderiam ajudar a prevenir dilatações patológicas em membros inferiores com refluxos e varizes (UHL; GILLOT, 2007).

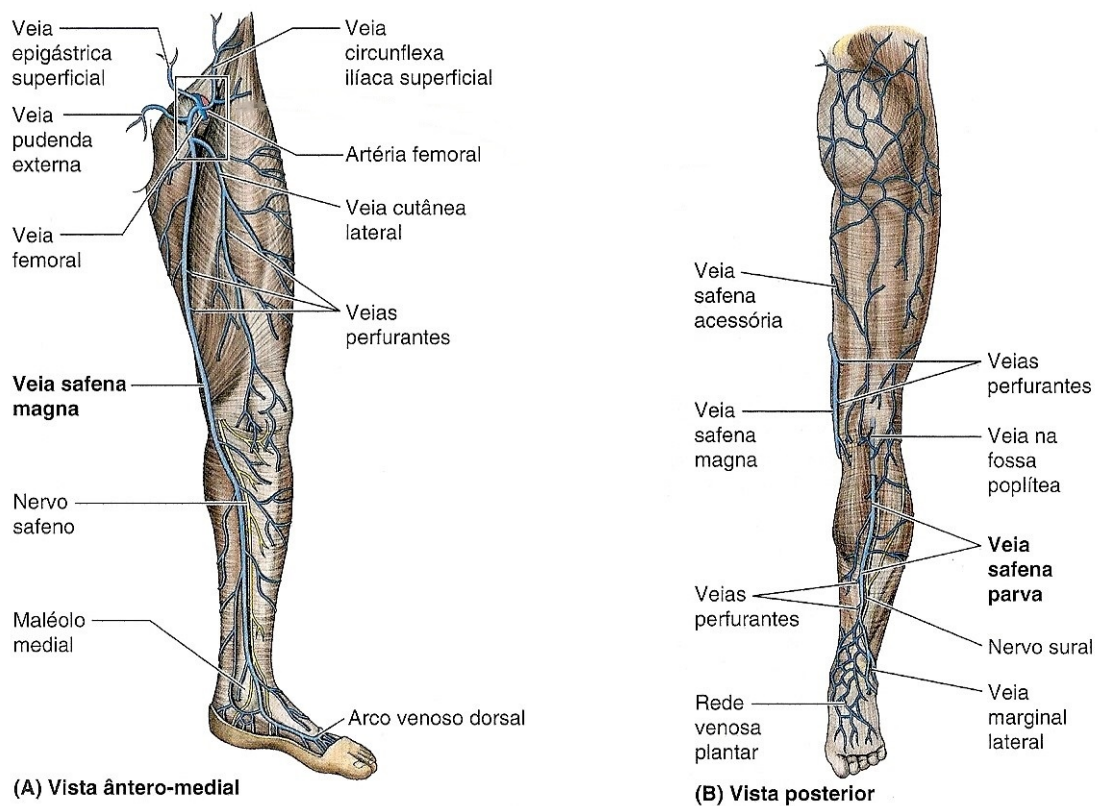
Deve-se usar o termo veia safena magna, abreviado como VSM, em vez de termos como veia safena magna longa, veia safena magna maior e veia safena interna. Da mesma forma, deve-se usar o termo veia safena parva, abreviado como VSP, em vez de termos como veia safena curta, veia safena externa e veia safena menor (CAGGIATI *et al.*, 2002).

A veia safena magna (VSM) é a veia mais longa do corpo humano, iniciando-se abaixo da região anterior do maléolo medial, a partir da junção da veia marginal medial do pé, a qual recebe as perforantes mediais do pé. Muitas vezes ela é duplicada abaixo do joelho e frequentemente se conecta com a veia safena parva através da veia de Giacomini. Suas

principais tributárias, as safenas acessórias anterior e posterior da perna conectam-se diretamente com as veias perforantes. Por fim, após o seu trajeto medial, a VSM termina na junção safeno femoral (JSF), na região inguinal, onde recebe várias tributárias como as veias epigástrica, circunflexa ilíaca, pudenda externa e safenas acessórias medial e lateral (UFLAKER, 2007).

A veia safena parva (VSP) inicia-se no nível do tornozelo e, assim como a veia safena magna, localiza-se dentro do compartimento safeno, mas a sua fáscia safena é mais espessa e resistente, semelhante a uma aponeurose. A terminação da VSP na veia poplítea geralmente cruza próximo ao nervo tibial. O nível da junção safeno-poplítea (JSP) geralmente está localizada acima do côndilo. Diferentemente da JSF, existem cinco variações anatômicas encontradas na terminação da VSP, podendo ser localizada acima ou abaixo do sulco poplíteo. Na grande maioria das vezes (83%) estão localizadas a menos de 5 cm acima do sulco poplíteo (CAGGIATI et al., 2002).

Figura 1. Sistema venoso superficial dos membros inferiores. (A) Vista ântero-medial. (B) Vista posterior.



Fonte: Moore (2014).

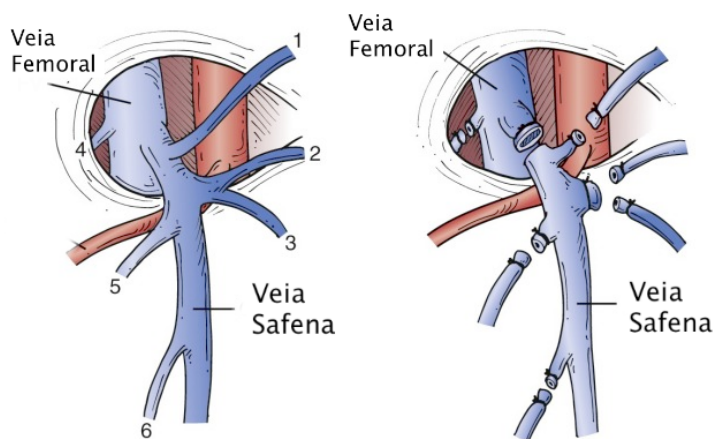
As veias perforantes drenam o fluxo do sistema superficial para o sistema profundo. Essas perforantes têm localizações relativamente fixas, e tal fato ocorre por localizarem-se em frente às veias musculares, as quais apresentam grande poder de drenagem (UHL; GILLOT, 2007).

4.2 Tratamento Cirúrgico

Há muitos anos o tratamento cirúrgico das varizes dos membros inferiores associadas à insuficiência da junção safeno-femoral (JSF) e ao refluxo de veia safena magna (VSM) é a ligadura da JSF com safenectomia, a qual pode ser total ou parcial, dependendo da avaliação clínica e do USG Doppler. A técnica atualmente utilizada é a de domínio dos especialistas da área e, ao longo de décadas, sofreu poucas variações. A fleboextração convencional da VSM pode resultar em eventos adversos como equimoses e hematomas extensos, dor no pós-operatório e lesões neurológicas com alterações na sensibilidade (parestesia) e, normalmente, o tempo de recuperação pode variar de 15 a 30 dias para o retorno às atividades laborais (GASPAR, 2010).

A ligadura da JSF com safenectomia é eficaz no tratamento do refluxo da VSM, visto que o método aborda diretamente o problema da hipertensão venosa, corrigindo o principal refluxo, removendo a veia safena da circulação. Embora a longo prazo a cirurgia apresente altas taxas de recidivas, ela foi por muitos anos considerada o tratamento padrão para insuficiência da veia safena magna (LURIE *et al.*, 2003).

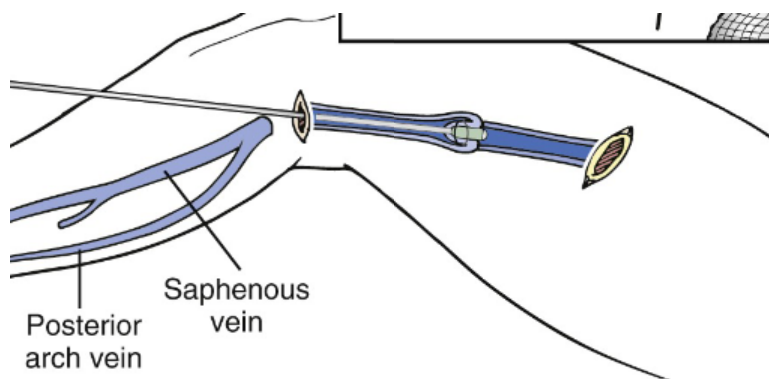
Figura 2. Anatomia e Ligadura da Junção Safeno-Femoral e suas tributárias.



Fonte: Rutherford (s.d.).

Mackenzie et al. (2004), em estudo prospectivo, avaliando os resultados a longo prazo de pacientes submetidos à ligadura da JSF e safenectomia, observaram que a incapacidade em realizar a safenectomia completa é surpreendentemente comum (observado em apenas 38% dos pacientes). Observou ainda que uma proporção significativa de pacientes com varizes tem refluxos no sistemas venosos profundos, e a safenectomia completa resulta em abolição desses refluxos em uma proporção significativa. A safenectomia, quando parcial (incompleta), parece estar associada a recidiva de refluxo no sistema venoso profundo em uma importante proporção de pacientes. Os autores concluem que a falha na safenectomia radical resulta em uma cirurgia funcionalmente incompleta com consequências nos resultados clínicos.

Figura 3. Técnica de fleboextração da veia safena magna - Safenectomia radical.



Fonte: Rutherford (s.d.).

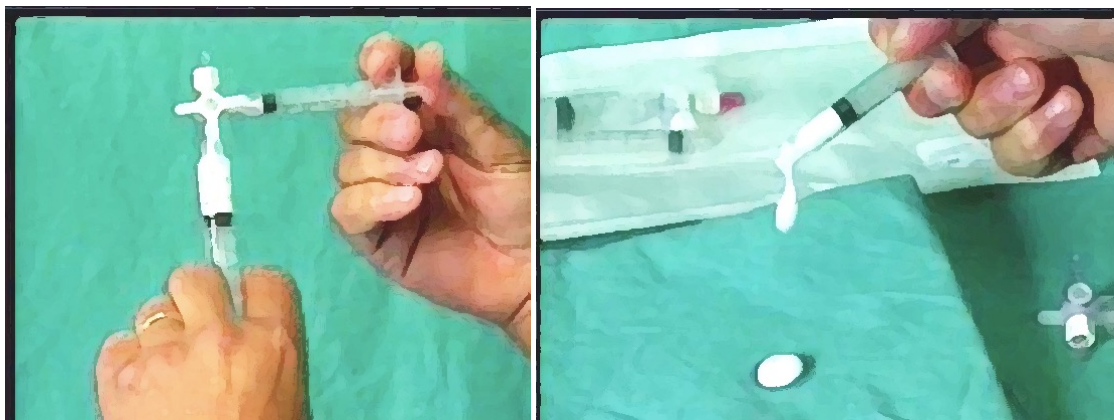
A taxa global de complicações após a cirurgia para tratamento de varizes é de 17% a 20%. Estas complicações incluem hematomas nas feridas operatórias, infecções de ferida, lesões de vasos linfáticos, lesões nas veias e artérias femorais comuns e complicações neurológicas. Os hematomas presentes ao longo do trajeto da VSM avulsionada são comuns e podem durar até seis semanas após a cirurgia (NESBITT *et al.*, 2014).

4.3. Escleroterapia com Microespuma Ecoguiada

A escleroterapia a base de microespuma baseia-se no princípio básico de induzir uma fibrose da veia e obliteração do lúmen, causando um processo inflamatório nas camadas endoteliais e subendoteliais do parede da veia. A VSM é puncionada sob orientação do USG Doppler e a espuma esclerosante é injetada diretamente no lúmen da veia alvo. A espuma

substitui o sangue na veia, o que aumenta a eficácia do agente esclerosante, reduzindo o volume de esclerosante necessário para o tratamento, aumentando a área de superfície efetiva e o tempo em que o esclerosante permanece em contato com a parede venosa. A utilização do USG Doppler durante o procedimento é necessário para evitar a propagação da espuma para as veias do sistema venoso profundo. Uma das principais vantagens da escleroterapia com espuma sobre a escleroterapia convencional é que as veias maiores apresentam um sucesso maior quando comparada com escleroterapia líquida. A taxa de sucesso varia entre 88% e 93%, dependendo na técnica empregada para produzir a espuma, e as taxas de complicações são relatadas como iguais as taxas encontradas na escleroterapia líquida. (TESSARI; CAVEZZI; FRULLINI, 2001).

Figura 4. Escleroterapia com microespuma.



Fonte: Arquivo do autor (2018).

4.4 Termoablação Endovenosa

Nas últimas duas décadas, o manuseio cirúrgico da insuficiência venosa crônica tem mudado para técnicas minimamente invasivas, em substituição à tradicional cirurgia de safenectomia. As termoablações endovenosas, endossadas por sociedades médicas especializadas como a *Society of Vascular Surgery*, o *American Venous Forum*, o *UK National Institute for Health and Care Excellence*, aparecem como primeira linha no tratamento das veias safenas insuficientes. Em comparação à cirurgia tradicional (safenectomia) e à escleroterapia com microespuma ecoguiada, as termoablações endovenosas apresentam maiores taxas de sucesso e menores taxas de complicações, resultando em menor dor pós-operatória, melhora da qualidade de vida e, principalmente, com bom resultado estético. Entretanto, apesar de ser considerada como a primeira opção para o tratamento do

refluxo superficial, apresenta riscos de queimaduras e danos neurológicos devido à energia térmica necessária ao tratamento (ALMEIDA *et al.*, 2017; VOS *et al.*, 2017).

O comportamento da temperatura na termoablação com endolaser (EVLT) difere em comparação com a termoablação por radiofrequência (RF). No EVLT o pico de temperatura é maior durante um tempo mais curto. Possivelmente picos elevados de temperaturas podem resultar em perfuração da parede venosa e/ou maiores danos perivenosos, causando efeitos secundários (menores), como dor e equimoses, que parecem ocorrer com mais frequência na termoablação por endolaser do que por radiofrequência. Comparando os perfis de temperatura na termoablação por endolaser, as fibras radiais, com ondas de 1.470 nm, resultaram em maior temperatura quando comparadas com as fibras de pontas "tulipas" (MALSKAT *et al.*, 2013).

Na termoablação por radiofrequência o aumento da temperatura é relativamente moderado, o perfil de temperatura se apresenta em forma de platô. Os valores da termoablação por radiofrequência são comparáveis à termoablação por endolaser com fibras de ponta "tulipa" (980 e 1.470 nm a 60 J/cm). O nível de energia em um ciclo na radiofrequência equivale à 60 J/cm no endolaser, porém com perfil de temperatura diferente devido à ausência de um pico de temperatura máxima. Ambos os métodos apresentam energia térmica suficiente para causar a destruição e retração das fibras de colágeno na parede venosa e obliteração da veia alvo, porém, nas termoablações a laser, devido aos picos de temperatura máxima, resulta em maiores efeitos secundários menores, tais como equimose e dor no pós-operatório, quando comparado à radiofrequência (MALSKAT *et al.*, 2013).

Merchant e Pichot (2005), avaliando os resultados a longo prazo de 1006 pacientes tratados por radiofrequência, encontraram taxas de oclusão de veias safenas magnas de 87,1%, 88,2%, 83,5%, 84,9% e 87,2%, em 05 anos de acompanhamento respectivamente, com 70 a 80% de melhora da sintomatologia. Os autores concluíram ser a RFA um método com baixa taxa de recidiva clínica e de neovascularização, sendo eficaz e, no mínimo, comparável ao tratamento cirúrgico convencional.

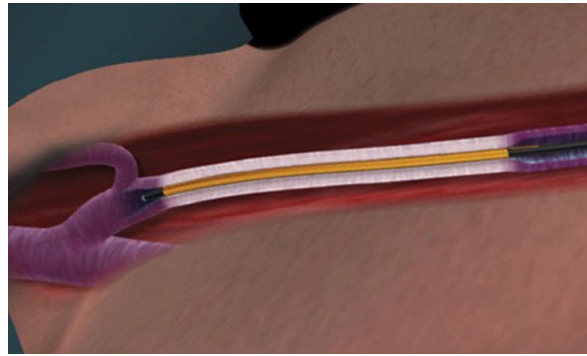
Em estudos recentes comparando os resultados da termoablação pelo endolaser (EVLT) com a escleroterapia com microespuma ecoguiada e cirurgia para veias safenas (safenectomia), descobriu-se que após um ano a taxa de sucesso anatômico foi maior após o EVLT (88,5%), seguido pela cirurgia convencional (88,2%) e, por fim, com a pior taxa de sucesso, a escleroterapia com espuma ecoguiada por ultrassom (72,2%) (BIEMANS ET AL., 2013).

Rasmussen et al. (2011) relataram que em estudo randomizado controlado comparando EVLT, RFA, macroesclero com microespuma ecoguiada e cirurgia aberta para o tratamento de pacientes com incompetência da VSM, não foi observada diferença significativa entre os métodos de tratamento em relação aos objetivos primários ou secundários. Todos os tratamentos foram eficazes, porém a escleroterapia com microespuma apresentou maior falha técnica, ambas as termoablações foram associadas à rápida recuperação pós-operatória, com menor dor no pós-operatório, quando comparadas com a cirurgia. Eles concluíram que a EVLT parece ser uma alternativa válida para a cirurgia aberta.

Figura 5. Termoablação endovenosa. (A) Endolaser. (B) Radiofrequência.



Fonte: Cirurgia.net (2019).



Fonte: Constantin (2018).

4.5 Venoablação com Cianoacrilato

Atualmente existem quatro dispositivos disponíveis de ablação endovenosa sem utilização de energia térmica e portanto sem necessidade de anestesia com tumescência perivenosa, incluindo a ablação mecânico-química (ClariVein®; Vascular Insights, Quincy, Massachusetts), o VariClose® (Biolas, Ankara, Turquia), microespuma endovenosa de polidocanol (Varithena®; BTG International, Londres, Reino Unido) e VenaSeal Closure System® (Medtronic, Gorway, Reino Unido). Tanto o VariClose® quanto o VenaSeal® utilizam o N-Butil Cianoacrilato (NBCA), mas em diferentes apresentações e métodos de liberação. No VariClose®, o NBCA tem uma consistência mais aquosa, apresenta maior rigidez na polimerização e usa um protocolo de entrega contínua, enquanto o NBCA no dispositivo VenaSeal® é mais viscoso, permanece com uma consistência mais suave após a polimerização e usa um protocolo de entrega com recuo segmentar (CHAN et al., 2017).

O Cianoacrilato é um nome genérico para a família de colas rápidas e de forte ação tanto para uso industrial, como doméstico e terapêutico. O N-Butil Cianoacrilato (NBCA),

tem sido amplamente utilizado para o tratamento de condições patológicas como aneurismas cerebrais e malformações arteriovenosas, com aprovação pelo *US Food and Drug Administration (FDA)* para esses propósitos. O NBCA também tem sido utilizado com sucesso para outras patologias como hemorragias digestivas, cistos ósseos, perfurações de córneas e ressecções cecais, bem como para varicoceles e síndromes de congestão pélvica. O seu uso para tratamento da insuficiência de veias safenas magnas e parvas, bem como safenas acessórias é recente em substituição aos tratamentos já utilizados como a safenectomia e as termoablações por RF ou endolaser. O NBCA começou a ser usado na Turquia em 2014. Estudos com resultados iniciais começaram a ser publicados nos últimos anos (EROGLU *et al.*, 2017; LAWSON *et al.*, 2013).

Na década de 1960, o Metil Cianoacrilato foi introduzido para o reparo de lesões neurológicas. O Isobutil Cianoacrilato foi então usado para fechar feridas durante cirurgias até a introdução do N-Octil Cianoacrilato em 1996, o qual atualmente ainda está em uso. Desde 1989, o N-Butil Cianoacrilato (NBCA) é utilizado por via intravascular para o tratamento das doenças vasculares, das hemorragias gastrointestinais agudas e para embolização de tumores malignos. Este adesivo atualmente está sendo utilizado para tratar varizes dos membros inferiores, pois provou ter boa tolerância ao tecido em milhares de pacientes durante um longo período de tempo. Reações tóxicas e inflamatórias são raras quando utilizados derivados de cadeias mais longas, como NBCA e N-Octil Cianoacrilato, *in vitro* e em testes em animais, em contraste com os compostos de cadeia curta (metil e etil-cianoacrilato) anteriormente utilizados (HIRSCH, 2017).

Quando usado no meio intravascular, o NBCA sofre polimerização após contato com o plasma e o sangue desencadeando uma importante resposta inflamatória aguda com formação de granuloma por corpo estranho, seguido por fibrose e oclusão vascular (ALMEIDA *et al.*, 2011; KORAMAZ *et al.*, 2017).

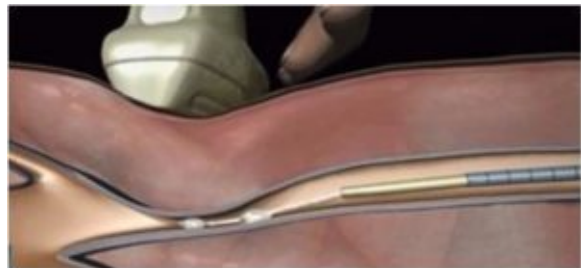
Em testes experimentais em animais, usando porcos, o NBCA nunca foi detectado fora da adventícia. Isso sugere que a reação inflamatória não é forte o suficiente para danificar tecidos e nervos perivasculares. Nenhum caso de lesão neurológica com o uso do cianoacrilato para tratamento de varizes foi identificado (HIRSCH, 2017).

O N-Butil Cianoacrilato (NBCA) pode ser misturado ao lipiodol, o que retarda o tempo de solidificação da cola, facilitando sua administração e reduzindo o risco de aderência ao cateter. Alguns tipos de cianoacrilato não necessitam de diluição para sua administração. Especialistas sugerem que os volumes de injeções devem ser limitados a volumes de 0,5 a 1,0 ml para minimizar os riscos de embolização (BHAT *et al.*, 2013).

Em estudo experimental, Kailasnath e Chaloupka (2002) desenvolveram um aparelho para avaliar as forças de tensão em evolução que se desenvolvem durante a polimerização do NBCA. Foram observadas três fases distintas de polimerização: a fase I, inicialmente ocorrendo um aumento linear na força tênsil de polimerização, com duração nos primeiros 10 segundos, e invariavelmente seguida pela segunda fase; a fase II apresenta uma força tênsil aproximadamente constante, com duração em torno de 1 minuto. Em ambas as fases I e II, a polimerização permanece incompleta; a fase III inicia-se ao final da segunda fase. Esta fase ocorre com a polimerização completa caracterizando-se por um rápido e exponencial aumento da força tênsil.

Dados toxicológicos sobre o N-Butil Cianoacrilato (NBCA) utilizado como agente embólico e adesivo aprovado pelo *US Food and Drug Administration (FDA)* demonstrou que o material não apresenta efeito pirogênico, citotóxico, hemolítico e não induz a mutações (LAWSON *et al.*, 2013).

Figura 6. Dispositivo de entrega e técnica para realização de venoablação com cianoacrilato.



Fontes: Vascular Imaging (2017).

5 METODOLOGIA

5.1 Protocolo e Registro

Trata-se de um estudo de revisão sistemática conduzido conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER, 2009), em processo de submissão na plataforma de registro de revisões sistemáticas *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número ID 122830.

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

5.2.1 Critérios de inclusão

Estudos clínicos randomizados, estudos comparativos e estudos clínicos com série de casos, prospectivos e retrospectivos com pacientes submetidos ao tratamento da insuficiência de veia safena magna através da venoablação com cianoacrilato. Todos os estudos com cianoacrilato, que utilizaram a ultrassonografia com Doppler para avaliar o sucesso no tratamento do refluxo da veia safena magna. Foram incluídos na busca os estudos publicados em inglês no período de 2010 a 2018.

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo: revisões sistemáticas com ou sem metanálises, relatos de casos, estudos em animais e série de casos com pacientes submetidos apenas ao tratamento de veia safena parva.

5.3 Fontes de Informação e Busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados médicos e científicos da *PubMed*, *Scopus* e *Cochrane Library* com as palavras chaves "*cyanoacrylate*" OR "*cyanoacrylates*" AND "*varicose veins*" OR "*varicose vein*" OR "*varix*" OR "*varices*" AND "*saphenous vein*" para pesquisa bibliográfica de acordo com os descritores mais utilizados contidos no MESH.

5.4 Seleção dos Estudos

Após as buscas nas bases de dados (*Pubmed*, *Scopus* e *Cochrane Library*), foram

selecionados os resumos dos artigos encontrados (total de 969 artigos). Os resumos foram avaliados por dois pesquisadores de forma independente. Casos discordantes foram definidos por um terceiro pesquisador. Baseados na leitura do título e do resumo, cinquenta e sete artigos foram considerados relevantes. Foram obtidos os textos completos dos artigos considerados relevantes e, com a análise baseada nos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados os artigos para inclusão na revisão sistemática.

Foram considerados elegíveis os estudos prospectivos e retrospectivos, estudos randomizados e estudos comparativos que apresentaram como objetivo geral avaliar a taxa de sucesso no tratamento do refluxo (fechamento efetivo) das veias safenas magnas com o uso do cianoacrilato. Foram elegíveis os artigos publicados em inglês a partir do ano de 2010.

5.5 Processo de Extração de Dados

Os dados foram extraídos seguindo protocolo padronizado que consistiu na tabela com as características demográficas e principais resultados dos estudos. Os dados incluíram: primeiro autor, ano de publicação, país da população estudada, tipo de estudo, financiamento, número de pacientes e de membros tratados, dados da veia safena alvo, idade dos pacientes, sexo, classificação CEAP, escore de severidade clínica venosa, questionário Aberdeen para doença venosa, presença de comorbidades associadas, critérios de inclusão e exclusão, objetivos primários e secundários, taxa de sucesso, definição de recidiva, falha no tratamento, tipo de intervenção, grupo controle (quando presente), tempo de seguimento, perdas no seguimento e ocorrência de eventos adversos (Apêndice 01).

5.6 Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos

Embora haja um número crescente de ensaios randomizados, a maioria das evidências disponíveis em cirurgia vem de estudos clínicos não randomizados, podendo ser ou não comparativos. A pesquisa na clínica cirúrgica continua sendo um exemplo de situação em que a randomização nem sempre é possível ou viável.

A realização de uma revisão sistemática ou metanálise com base em estudos que não são ensaios randomizados pode ser difícil porque combina os resultados de observações de estudos de qualidade heterogênea os quais podem ser altamente tendenciosos.

Dentre os estudos incluídos na revisão sistemática foram encontrados apenas três ensaios clínicos randomizados.

A avaliação da qualidade e riscos de viés foi realizada com base no *MINORS* (*Methodological index for non-randomized studies*), um índice metodológico para estudos não randomizados. Os itens foram pontuados 0 se não relatados, 1 quando relatado, mas inadequado e 2 quando relatado e adequado.

Tabela 1. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, com base no MINORS - *Methodological index for non-randomized studies*.

	Um objetivo claramente declarado	Inclusão de pacientes consecutivos	Coleta prospectiva de dados	Endpoints apropriados para objetivo do estudo	Avaliação imparcial do objetivo final do estudo	Período de seguimento adequado ao objetivo do estudo	Perda de seguimento inferior a 5%	Cálculo prospectivo do tamanho do estudo	Um grupo de controle adequado	Grupos contemporâneos	Equivalência de linha de base dos grupos	Análise estatística adequada	PONTUAÇÃO TOTAL
Almeida 2013	2	1	2	2	1	2	2	0	X	X	X	X	12
Almeida 2014	2	1	2	2	1	2	2	0	X	X	X	X	12
Almeida 2017	2	1	2	2	1	2	2	0	X	X	X	X	12
Bademci 2017	2	2	0	2	1	2	0	0	X	X	X	X	09
Bozkurt 2016	2	2	2	2	1	2	2	0	2	2	2	1	20
Çalik 2016	2	2	2	2	1	2	1	0	X	X	X	X	12
Chan 2016	2	2	2	2	1	2	0	0	X	X	X	X	11
Chan 2017	2	1	1	2	1	2	0	0	X	X	X	X	10
Eroglu 2017	2	2	2	2	1	2	1	0	X	X	X	X	12
Eroglu 2018	2	2	2	2	1	2	1	0	2	2	2	2	20
Gibson 2016	2	2	2	2	1	1	2	0	X	X	X	X	12
Kolluri 2016	2	2	2	2	1	2	1	0	X	X	X	X	12
Koramaz 2017	2	1	1	2	1	2	2	0	1	1	1	1	15
Morrison 2015	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	22
Morrison 2017	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	23
Park 2017	2	2	2	1	1	1	2	0	X	X	X	X	11
Premnath 2017	2	2	2	2	1	2	1	0	X	X	X	X	12
Proebstle 2015	2	2	2	2	1	2	2	0	X	X	X	X	13
Tekin 2016	2	2	2	2	1	2	2	0	X	X	X	X	13
Tok 2016	1	2	2	1	1	2	1	0	X	X	X	X	10
Yang 2018	2	1	1	2	1	2	1	0	1	1	1	1	14
Yasim 2016	2	1	1	2	1	2	2	0	X	X	X	X	11
Yavuz 2018	2	1	1	2	1	2	2	0	X	X	X	X	11

Os itens são pontuados como 0 (não relatado), 1 (relatado, mas inadequado) ou 2 (relatado e adequado). A pontuação ideal global sendo 16 para estudos não comparativos e 24 para estudos comparativos, com base em características metodológicas dos estudos.

Fonte: Slim et al (2003).

O *MINORS* tem dois atributos importantes. Primeiro, sua simplicidade consiste em apenas 12 itens que são prontamente utilizáveis por leitores e pesquisadores e, segundo, sua confiabilidade, conforme demonstrado por testes clinimétricos. O *MINORS* é utilizado em

vários estudos destinados a avaliar a metodologia de estudos não randomizados (SLIM et al., 2003).

A maioria dos estudos inclusos na revisão sistemática, por ser ensaio clínico não comparativo, não realizou avaliação cega, tanto para os pacientes quanto para os pesquisadores, o que pode ter representado um viés na coleta dos dados. Outras fontes de vieses seriam os estudos com a seleção de pacientes com doença venosa avançada que, devido ao estado mórbido, poderiam levar a um resultado desfavorável em relação à oclusão da VSM e/ou melhora dos escores de qualidade de vida.

5.7 Análise dos dados

Os dados foram tabulados e analisados usando a Planilha Eletrônica do Microsoft Excel 2013 e Software Estatístico R, versão 3.4.1.

Inicialmente a análise dos artigos foi composta por uma análise descritiva, sendo apresentado para as variáveis qualitativas as frequências absolutas e relativas, e, para as variáveis contínuas, foram apresentadas a média e, quando possível, o desvio padrão e a amplitude. Os valores médios foram ponderados de acordo com o número de participantes de cada artigo, bem como a taxa de sucesso pela venoablação com NBCA.

Os grupos de termoablação por endolaser (EVLT), termoablação por radiofrequência (RFA) e venoablação com cianoacrilato (NBCA) foram comparados por meio do teste Qui-Quadrado de Pearson. Para as comparações foi adotado um nível de 5% de significância.

Todo o processo metodológico com buscas bibliográficas, avaliação e seleção dos estudos e extração dos dados, foi realizado no período de julho a outubro de 2018.

6 RESULTADOS

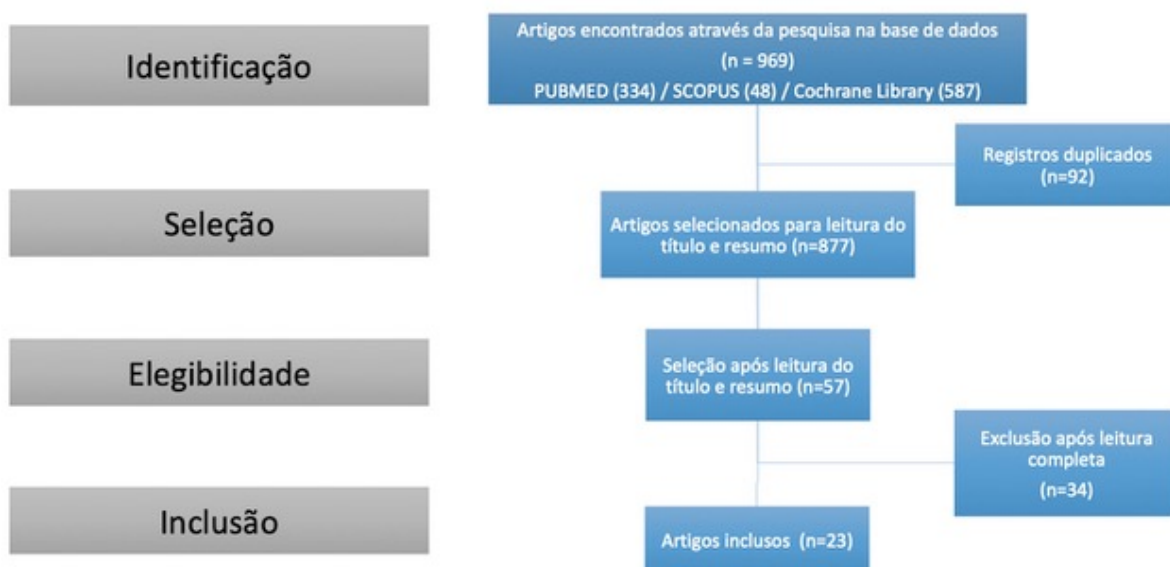
6.1 Pesquisa bibliográfica (Seleção dos estudos)

O fluxograma da pesquisa bibliográfica está demonstrado na Figura 1. O algoritmo da pesquisa inicial identificou um total de 969 artigos sendo 334 no Pubmed, 48 no Scopus e 587 na Cochrane Library, publicados no período de 2010 a 2018. Após a retirada dos artigos duplicados (92 artigos) e avaliação inicial baseada no título e no resumo de 877 trabalhos, por dois pesquisadores independentes, 57 artigos foram considerados relevantes.

Após a análise final, com leitura integral dos 57 artigos, conforme análise dos critérios de inclusão e exclusão, 34 artigos foram excluídos. Dos artigos excluídos, 24 foram excluídos por apresentarem desenhos diferentes, 5 por características distintas, 4 por populações diferentes e 1 por ser um consenso.

Foram incluídos um total de 23 artigos na revisão sistemática. As características dos 23 trabalhos inclusos estão resumidos nas tabelas abaixo listadas.

Figura 7. Fluxograma de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos para Revisão Sistemática e metanálise segundo o modelo do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses).



Fonte: O autor (2018).

6.2 Características metodológicas e sociodemográficas

A maioria dos ensaios clínicos inclusos foi de estudos prospectivos, seis trabalhos foram comparativos, dos quais três foram prospectivos randomizados. Seis estudos foram retrospectivos, sendo um com dados coletados prospectivamente. Por ser um método de tratamento recente, os artigos inclusos na revisão sistemática foram publicados a partir de 2013.

Tabela 2. Características metodológicas e sociodemográficas dos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato abordando dados sobre o autor, ano, tipo de estudo e características das amostras.

Primeiro Autor	Ano	Tipo de Estudo	Nº Pacientes	Idade . Média (+/-SD)	Sexo - M/F
Almeida	2013	Prospectivo não randomizado	38 pacientes	51 anos (26 a 77 anos).	09 M / 29 F
Almeida	2014	Prospectivo não randomizado	38 pacientes	51 anos (26 a 77 anos).	09 M / 29 F
Almeida	2017	Prospectivo não randomizado	38 pacientes	51 anos (26 a 77 anos).	09 M / 29 F
Bademci	2017	Estudo retrospectivo	50 pacientes	46,42 +/- 13,95 anos (20 a 70 anos)	20 M / 30 F
Bozkurt	2016	Estudo prospectivo comparativo não randomizado	310 pacientes EVL 156 NBCA 154	Variação de 19 a 76 anos. EVL: 40,2 +/- 11,2; NBCA 42,5 +/- 13,1. p = 0.099.	EVL F 79 (50,6%) NBCA F 79 (51,3%).
Çalik	2016	Estudo prospectivo	181 pacientes	37,6 ± 13,2 anos (18 a 72 anos).	71 M / 110 F
Chan	2016	Estudo prospectivo	29 pacientes	63 (variando de 39 a 80)	09 M / 20 F
Chan	2017	Estudo retrospectivo de um banco de dados coletado prospectivamente.	55 pacientes	65 anos (variação 39 a 86).	21 M / 34 F
Eroglu	2017	Estudo prospectivo	180 pacientes	Média de 47,7 +/- 11,8 (27 a 69 anos).	79 M / 89 F
Eroglu	2018	Estudo prospectivo randomizado	525 pacientes 175 NBCA 175 RFA 175 EVLT	NBCA 47,7 +/- 11,9 anos. RFA 44,9 +/- 10,5 anos. EVL 45,9 +/- 10,4 anos.	NBCA 58,3 % F RFA 56,4% F EVL 52,2% F
Gibson	2016	Estudo prospectivo	50 pacientes	Média 49,5 +/- 12,1 (26 a 68 anos).	15 M / 35 F
Kolluri	2016	Estudo prospectivo	20 pacientes	53,1 anos (36 a 65)	03 M / 17 F
Koramaz	2017	Estudo retrospectivo (NBCA / EVLT).	339 pacientes NBCA: 150 EVL: 189	NBCA Média 45,09 +/- 12. EVL Média 47,08 +/- 11. p = 0,113	NBCA 74 M / 76 F. EVL 95 M / 94 F. p = 0,865
Morrison	2015	VeClose. Estudo prospectivo randomizado controlado multicêntrico (NBCA / RFA)	222 pacientes NBCA 108 RFA 114	NBCA 49,0 (26,6 a 70,6) RFA 50,5 (25,6 a 70,1) p = .34	NBCA (108) 25 M / 83 F. RFA (114) 21 M / 93 F. p = .48.
Morrison	2017	VeClose. Estudo prospectivo randomizado controlado multicêntrico.	222 pacientes NBCA 108 RFA 114	NBCA média 49,0 (26,6 a 70,6) RFA média 50,5 (25,6 a 70,1) p = .34	CA (108) 25M / 83F. RFA (114) 21M / 93F. p = .48.
Park	2017	Estudo prospectivo.	34 pacientes	Média de idade 46,4 (13,4), 22 a 71 anos.	07 M / 27 F
Premnath	2017	Estudo prospectivo em único centro.	124 pacientes.	Média 51,3 anos. (19 a 83 anos).	79 M / 66 F

seguimentos diferentes, no total dos artigos inclusos foram avaliados 3.438 pacientes, sendo a média de idade dos pacientes de 47,17 anos, com desvio padrão de +/- 10,48, variando de 19 a 86 anos.

Tabela 3. Características dos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato abordando dados sobre o número total de pacientes, média de participantes, idade média e distribuição por sexo.

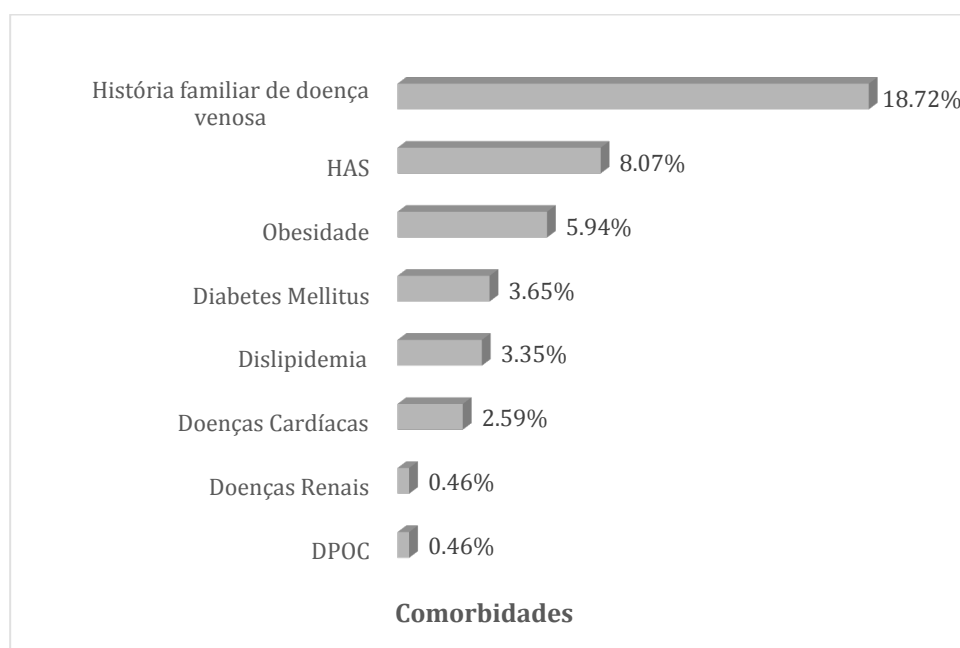
Variáveis	n (%)	Média	D. Padrão	Amplitude
Número Total de Participantes	3.438	171,15	151,99	20 - 538
Idade		47,17	10,48	19 - 86
Sexo	Masculino 1.334 38,80 % Feminino 2.104 61,20 %			

Fonte: O autor (2018).

Quanto à distribuição por sexo foram tratados 2.104 pacientes (61,2%) do sexo feminino, o mais prevalente em todas as séries estudadas, e 1.334 pacientes (38,8%) do sexo masculino.

Em relação às comorbidades, a história familiar de doença venosa foi a mais frequente, seguida pela hipertensão arterial sistêmica e pela obesidade, presentes em 18,72%, 8,07% e 5,94%, respectivamente, além de outras patologias menos frequentes.

Figura 9. Distribuição das comorbidades nos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato.



Fonte: O autor (2018).

6.3 Características clínicas

Em todos os estudos avaliados, os pacientes apresentaram melhoria no quadro clínico a curto e médio prazo após o tratamento. Foi observada melhoria nos índices da classificação CEAP, do escore de severidade clínica venosa (ESCV) e, quando presente, nos índices do questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV).

Tabela 4. Características dos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato com Escore de severidade clínica venosa (ESCV) e Questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV).

Primeiro Autor Ano	Escore de Severidade Clínica Venosa (VCSS) - Valores Médios				Aberdeen Varicose Vein Questionnaire scores (QAVV) - Valores médios		
Almeida 2013	Média inicial 6,1 +/- 2,7 (variação de 2 a 17). Melhora para 1,5 +/- 1,4 em 12 meses.				NA		
Almeida 2014	Média de 6,1 +/- 2,7 inicialmente para 1,3+/-1,1; 1,5+/-1,4; 2 2,7+/- 2,5 em 6, 12 e 24 meses respectivamente (p<.0001).				NA		
Almeida 2017	ESCV melhorou de 6,1 +/- 0,4 para 2,2 +/- 0,4 em 36 meses. (P <.0001).				NA		
Bademci 2017	Média Inicial de 7 (4 a 14) com melhora para 3, 2 e 1 no 1º, 6º e 12º meses, respectivamente (p<0,001).				Média inicial de 18 (15 a 21) para 7, 5 e 4 no 1º, 6º e 12º meses, respectivamente (p<0,001).		
Bozkurt 2016	ESCV p=0,997 Pré-intervenção 12º mês	EVLT 5,7+/-1,2 (156) 0,7+/-0,5 (141)	NBCA 5,7+/-2,3 (154) 0,6+/-0,7 (142)		QAVV p = 0.062 Pré-intervenção 12º mês	EVLT 18,8+/-4,6 (156) 4,9+/-1,3 (141)	NBCA 18,1+/-5 (154) 4,6+/-1,4 (142)
Çalik 2016	Inicial: 4,9 ± 1,2 6º mês: 1,4 ± 0,8 (p < .0001)				NA		
Chan 2016	Média inicial de 6,91+/-3,45; 12º mês 1,69+/- 0,95.				Média inicial 23,66+/-11,10 12º mês 4,13+/-2,80.		
Chan 2017	Média inicial 6,18 12º mês 1,41.				Média inicial de 25,38 12 meses 2,83.		
Eroglu 2017	Inicial 9,14+/-1,34; 30º mês 2,71+/-0,72.				NA		
Eroglu 2018		NBCA Inicial 7,8 6 meses 4,1 1 ano 3,0 2 anos 2,7	RFA 7,7 4,8 3,8 3,7	EVLT 7,6 4,6 3,6 3,5	NA p < .001 p < .001		
Gibson 2016	Média inicial 6,5 +/- 2,4 (3 a 14). Média 30 dias 1,8+/-1,4 (0 a 6) p < 0,001				Média inicial 17,3 +/- 7,9 (2,5 a 47,1). Média 30 dias 8,9+/-6,6 (0 a 24,8) p < 0,001		
Kolluri 2016	Média inicial 5,5 (+/- 2,9); 20 pacientes; 6º mês 1,3 (+/- 1,6), 17 pacientes.				Média inicial 17,0 (7,5); 20 pacientes; 6º mês 10,9 (+/- 6,9), 14 pacientes.		
Koramaz 2017	Pré-tratamento. NBCA média 7,53 +/- 1,03. Mediana 7 (7 a 13). EVLT média 7,73 +/- 1,58. Mediana 7 (7 a 13). p = 0,493 Pós-tratamento. NBCA média 2,79 +/- 1,05. Mediana 2 (1 a 6). EVLT média 2,83 +/- 1,21. Mediana 2 (2 a 6). p = 0,882.				NA		
Morrison 2015	Inicial 3º mês	NBCA (108)5,5 (2,6) NBCA (104) 1,9 (1,6)	RFA (114) 5,6 (2,6); p = .60 RFA (108) 2,0 (2,0).		Inicial 3º mês	NBCA (108) 18,9 (9,0) NBCA (104) 11,6 (7,5) /	RFA (114) 19,4 (9,9) RFA (108) 10,7 (8,6).

Morrison 2017	Inicial NBCA (108) 5,5 (2,6) 12º mês NBCA (95) 1,5	RFA (114) 5,6 (2,6); p = .60 RFA (97) 1,6.	Inicial NBCA (108) 18,9 (9,0) p = .53 12º mês NBCA (95) 10	RFA (114) 19,4 (9,9) RFA (97) 8,5
Park 2017	Média 4,3 (2,1); 2 a 13. 1º mês 1,2 +/- 1,0 (0 a 5); p = .024		NA	
Premnath 2017	Inicial: 7,98 +/- 4,42 (variando de 2 a 18); 12º mês 0,79 +/- 1,19.		NA	
Proebstle 2015	Média Inicial de 4,3 +/- 2,3; 12 meses 1,1 +/- 1,3.		Média Inicial 16,3; 12 meses 6,7. (P <.0001).	
Tekin 2016	NA		NA	
Tok 2016	Média inicial: 8,3 ± 2,2 (variando de 5 a 19). Não observado melhora em 03 pacientes. Média no seguimento: 3,3 +/- 1,8 (variação 1 a 11).		NA	
Yang 2018	NA		NA	
Yasim 2016	Pré-procedimento 10,2 +/- 1,5 (7 a 15); Pós-procedimento 3,9 +/- 1,6 (2 a 9). (p<0.001)		NA	
Yavuz 2018	Média Inicial de 5,43 +/- 0,87 (538) (variando de 4 a 8); 1º mês 2,43 +/- 0,75 (527); 6º mês 1,03 +/- 0,96 (507); 12 meses 0,6 +/- 0,75 (507). (p <0.0001)		Média inicial: 18,32 +/- 5,24 (538); 1º mês 7,12 +/- 2,38 (527); 6º mês 4,63 +/- 1,46 (507); 12 meses: 4,61 +/- 1,42 (507). (p <0.0001).	

Legenda: EVLT (termoablação venosa com endolaser), ESCV (escore de severidade clínica venosa), NA (não avaliado), NBCA (N-Butil Cianoacrilato), RFA (termoablação com radiofrequência) e QAVV (Questionário Aberdeen para doença venosa).

Fonte: O autor (2018).

Referente ao diâmetro da veia alvo (VSM), a média dos diâmetros máximos foi de 7,21 mm (+/- 1,90 DP) variando de 2,3 até 20 mm. Com base na classificação CEAP, clinicamente as classes 2 e 3 foram as mais frequentes na avaliação clínica inicial.

Os índices da classificação CEAP, do ESCV e do QAVV apresentaram melhora quando comparados com os valores iniciais. A média inicial do ESCV foi de 4,00 +/- 1,35 (variando de 2 a 19) passando a 1,92 +/- 0,99 (variando de 0 a 11). O valor médio inicial do QAVV foi de 18,72 +/- 6,22 passando a 5,67 +/- 1,83.

Tabela 5. Variáveis dos estudos incluídos com diâmetro médio das veias safenas tratadas, classificação CEAP, Média de todos os escores de severidade clínica venosa (ESCV) e questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV).

Variáveis	n	%	Média	D. Padrão	Amplitude
Diâmetro Médio Veia safena magna (VSM) em mm	3.088	90,21	7,21	1,90	2,3 - 20
Classificação CEAP					
C1	13	0,43			
C2	1.024	34,22			
C3	1.356	45,32			
C4	716	23,93			
C5	60	2,01			

C6	24	0,80			
Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV) - Inicial	3.026	88,40	4,00	1,35	2 - 19
Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV) - Final	3.026	88,40	1,92	0,99	0 - 11
Questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV) - Inicial	1.344	39,26	18,72	6,22	
Questionário Aberdeen para doença venosa (QAVV) - Final	1.344	39,26	5,67	1,83	

Legenda: CEAP (classificação clínica, etiológica, anatômica e fisiopatológica); ESCV (escore de severidade clínica venosa), QAVV (Questionário Aberdeen para doença venosa) e VSM (Veia safena magna).

Fonte: O autor (2018).

6.4 Tratamento da insuficiência das veias safenas

Nos estudos incluídos na revisão sistemática, os objetivos primários avaliaram as taxas de oclusões das veias alvos, na sua maioria, veias safenas magnas. Comparando com as termoablações, não houve diferença estatisticamente significativa entre a venoablação com o NBCA e os dois métodos de termoablação (RFA e EVLT).

Em 24 meses, Almeida *et al.* (2014) observaram taxas de sucesso que chegaram a 92,1%; e em 30 meses, Eroglu *et al.* (2017) observaram taxas de oclusão de 94,14% e, em 36 meses, Almeida *et al.* (2017), mantendo seguimento por mais 12 meses, observaram sucesso em 94,7%.

Tabela 6. Resultados obtidos nos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato com as taxas de sucesso e os respectivos tempos de acompanhamento.

Primeiro Autor	Ano	Taxa de Sucesso	Tempo de Seguimento
Almeida	2013	12 meses: 92,1%.	12 meses.
Almeida	2014	24 meses foi de 92,1%.	24 meses;
Almeida	2017	06 a 36 meses: taxa de oclusão de 94,7% (95% intervalo de confiança, 87,9% - 100%).	36 meses.
Bademci	2017	12º mês: 94%.	12 meses
Bozkurt	2016	12º mês EVLT 130 (92.2%) / NBCA 136 (95.8%). p = 0,318.	12 meses.
Çalik	2016	1º mês: taxa de sucesso de 100%. 6º mês taxa de sucesso de 98,3%.	6 meses.
Chan	2016	12 meses 78,5%. VSM < 8 mm 93,1%, em 12 meses. VSM ≥ 8 mm 34,1% em 12 meses.	Acompanhamento médio 09 meses (variando 1 a 13 meses). Máx.: 12 meses
Chan	2017	12 meses a taxa de oclusão foi de 75,7% (95% CI, 63,5% – 87,9%).	12 meses.
Eroglu	2017	30 meses 94,14% (95% CI 90,57 - 97,73).	30 meses

Eroglu	2018	NBCA 6 meses: 98,1% 1 ano 94,7% 2 anos 92,6% Observado diferença significativa no grupo do NBCA entre valores de 6 meses e 2 anos (p < .005).	RFA 94,1% 92,5% 90,9%	EVLTL 95,1% 94,2% 91,5%	p p = .14; p = .72; p = .89.	24 meses
Gibson	2016	Em 30 dias: 100%. 50 pacientes (IC 95% 93,9 a 100%) e 70 veias tratadas (IC 95% 97,5 a 100%).				30 dias.
Kolluri	2016	12º mês (17/17 pacientes) 100%.				12 meses.
Koramaz	2017	NBCA 148/150 (98.6%). EVLT 184/189 (97.3%). p = 0,659.				12 meses.
Morrison	2015	3º mês: NBCA 99% / RFA 96%.				3 meses.
Morrison	2017	12º mês NBCA 96.8% (92/95) / RFA 95.9% (93/97) (avaliados 192 pacientes).				12 meses.
Park	2017	3º mês: 100%.				3 meses.
Premnath.	2017	12 meses: 96,5%.				12 meses.
Proebstle	2015	Sobrevida livre de recanalização em 12 meses foi de 92,9% (IC 95%, 87% - 99,1%).				12 meses.
Tekin	2016	6º mês: oclusão total para 56 pacientes (90,3%);				Máx. 8 meses (0 a 13 meses).
Tok	2016	Taxa de Sucesso 98,9%.				Média 6,7 +/- 4,1 meses (variação: 1 a 15 meses).
Yang	2018	NBCA: 106 (100%); RFA: 180 (99%).				Curto prazo 7,2 +/- 0,2 dias; Médio prazo 58 +/- 1 dias.
Yasim	2016	Taxa de sucesso de 100%.				Média de 5,5 m. Máx.: 6 meses.
Yavuz	2018	Inicial: 100%; 3º dia: 100%; 1º mês: 99,6%; 6º mês: 99,6%; 12º mês: 99,4%; (Análise Kaplan-Meier).				12 meses

Legenda: CEAP (classificação clínica, etiológica, anatômica e fisiopatológica), NBCA (N-Butil Cianoacrilato), EVLT (termoablação venosa com endolaser), RFA (termoablação com radiofrequência).
Fonte: O autor (2018).

Na avaliação global, a taxa média de oclusão no tratamento da venoablação com NBCA foi de 96,46%, com variação de 75,7 a 100%, em seguimento médio de 13,28 meses (1 a 36 meses). Considerou-se como falha no tratamento a presença de refluxo na VSM em segmento ≥ 5 cm de extensão.

Tabela 7. Resultado da taxa de sucesso nos pacientes submetidos à venoablação com NBCA.

Variáveis	n	%	Média	Desvio Padrão	Amplitude
Taxa de Sucesso NBCA - Final			96,46 %	0,23 %	75,7% - 100%
Recanalização Total	101	3,54 %			
Seguimento (meses)			13,28		1 - 36

Legenda: NBCA (N-Butil Cianoacrilato).
Fonte: O autor (2018).

Na avaliação por grupos não houve diferença estatisticamente significativa sendo encontrado taxas de sucesso de 96,46%, 96,39% e 93,99% para os grupos submetidos ao tratamento com cianoacrilato, radiofrequência e endolaser, respectivamente ($p = 0,9795$).

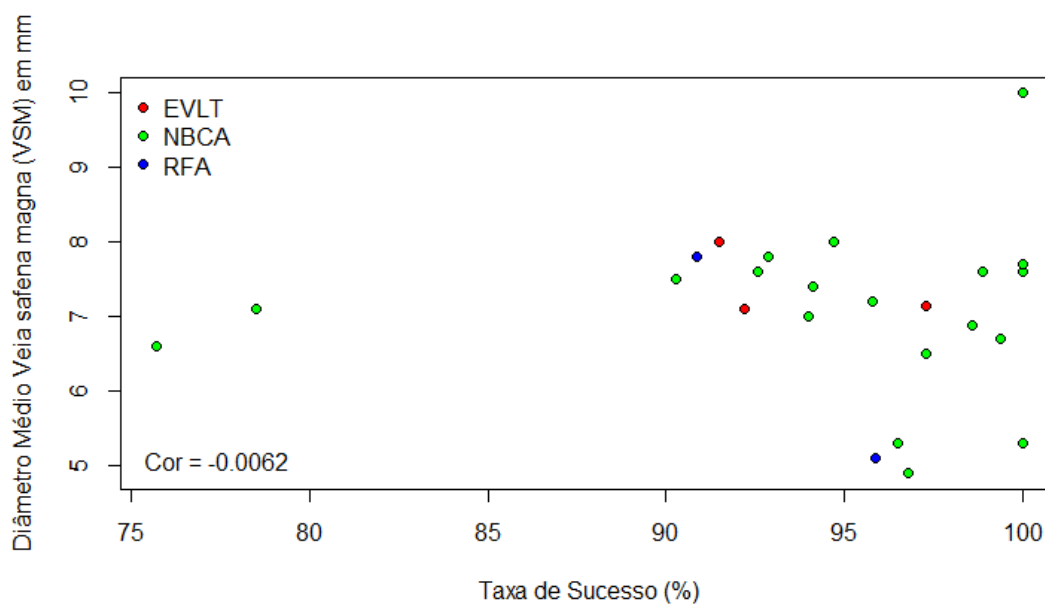
Figura 10. Taxas de sucesso distribuída por grupos.



Legenda: NBCA (N-Butil Cianoacrilato), EVLT (termoablação venosa com endolaser), RFA (termoablação com radiofrequência).

Fonte: O autor (2018).

Figura 11. Relação entre o diâmetro da veia safena magna e a taxa de sucesso.



Legenda: NBCA (N-Butil Cianoacrilato), EVLA/EVLT (termoablação venosa com endolaser), RFA (termoablação com radiofrequência).

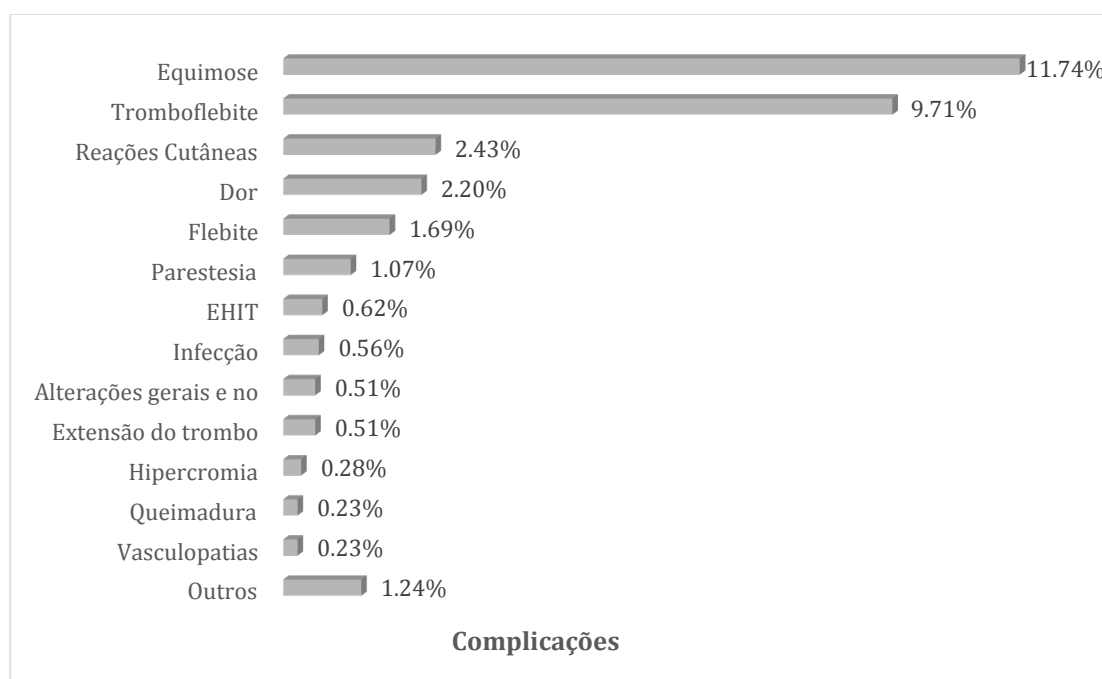
Fonte: O autor (2018).

Chan *et al.* (2017) observaram que o diâmetro da VSM $\geq 6,6$ mm foi um fator preditivo importante para a recanalização (risco relativo 12,1; 95% CI, 1,6 - 92,7, $p = 0,016$). Na avaliação incluindo todos os estudos foi observado uma fraca correlação ($Cor = 0.0062$) entre o diâmetro médio da veia safena magna e a taxa de sucesso (Figura 11).

6.5. Eventos adversos

Dentre os eventos adversos observados, a equimose e a tromboflebite foram os eventos mais frequentes nas séries estudadas, estando presentes em 11,74% e 9,71% dos pacientes, respectivamente.

Figura 12. Resultados obtidos nos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a venoablação com cianoacrilato com os eventos adversos.



Fonte: O autor (2018).

A extensão de trombos acima da junção safeno-femoral (JSF) foi associada à distância do posicionamento do cateter em relação à junção safeno-femoral. Nas séries mais recentes, existe a recomendação em manter uma distância mínima de 5 cm entre a JSF e a extremidade distal do cateter. Foram observados raros casos de parestesias (0,62%), todas transitórias, após o tratamento com NBCA.

Tabela 8. Taxas de eventos adversos relacionados com as técnicas de venoablação utilizadas no tratamento da insuficiência da veia safena magna.

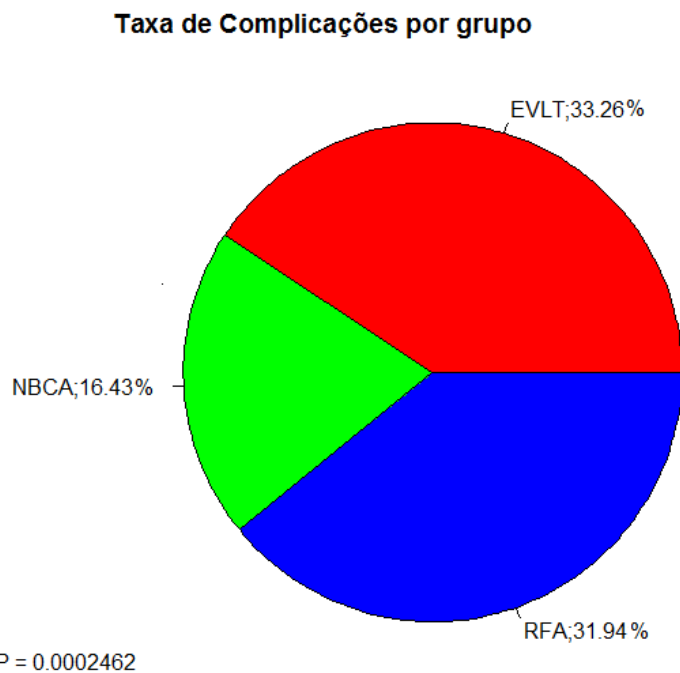
Complicações	EVLT (n=484)	NBCA (n=2.161)	RFA (n=263)	p - valor
Equimose	84 (17,36%)	99 (4,58%)	27 (10,27%)	<0.00001
Tromboflebite	28 (5,79%)	116 (5,37%)	31 (11,79%)	0.0001899
Reação cutânea	14 (2,89%)	19 (0,88%)	0 (0,0%)	0.0009995
Dor	7 (1,45%)	32 (1,48%)	0 (0,0%)	0.1399
Flebite	12 (2,48%)	18 (0,8%)	0 (0,0%)	0.004998
Parestesia	10 (2,07%)	1 (0,05%)	4 (1,52%)	0.0004998
Outros	6 (1,24%)	49 (2,27%)	21 (7,98%)	<0.00001

Legenda: NBCA (N-Butil Cianoacrilato), EVLT (termoablação venosa com endolaser), RFA (termoablação com radiofrequência).

Fonte: O autor (2018).

Em relação aos eventos adversos, os estudos clínicos mostraram diferença estatisticamente significativa nas taxas de complicações, sendo encontradas taxas de 16,43% para os pacientes submetidos à venoablação com cianoacrilato, 33,26% para os pacientes submetidos à termoablação por endolaser (EVLT) e 31,94% para os pacientes do grupo da termoablação por radiofrequência ($p = 0,0002462$).

Figura 13. Taxas de complicações distribuídas por grupos de tratamento.



Legenda: NBCA (N-Butil Cianoacrilato), EVLT (termoablação venosa com endolaser), RFA (termoablação com radiofrequência).

Fonte: O autor (2018).

7 DISCUSSÃO

O tratamento ideal para o refluxo das veias safenas deve ser eficaz, minimamente invasivo, com baixas taxas de complicações, com excelentes resultados estéticos e com retorno precoce às atividades laborativas e sociais. Entretanto, o tratamento considerado ideal ainda não existe. Cada técnica tem suas particularidades, cabendo ao cirurgião vascular buscar o método que ofereça os melhores resultados ao seu paciente.

Apesar dos avanços na Medicina, a safenectomia, descrita há mais de um século, ainda é considerada, por alguns autores, o "padrão-ouro" no tratamento das varizes dos membros inferiores associada à insuficiência da junção safeno-femoral (JSF) e da veia safena magna (VSM) (GASPAR, 2010).

No início deste século, a introdução de procedimentos para termoablação endovenosa minimamente invasivos revolucionou o tratamento da doença venosa crônica dos membros inferiores. Esses procedimentos apresentam dentre as vantagens percebidas sobre a cirurgia tradicional, menores índices de complicações, menor tempo de recuperação e, teoricamente, menor taxa de recidiva por neovascularização da região inguinal (SHEPHERD *et al.*, 2010).

Estudos recentes têm mostrado um aumento na popularidade dos procedimentos de termoablação endovenosa, considerados métodos seguros e efetivos, atualmente sendo recomendados como a primeira opção nos Estados Unidos da América e no Reino Unido para o tratamento da insuficiência da VSM. Esses novos métodos mostraram melhoria na qualidade de vida dos pacientes, quando avaliados pelo escore de severidade clínica venosa (ESCV). Embora a termoablação endovenosa apresente altas taxas de sucesso, a técnica requer a realização de anestesia por tumescência perivenosa, a qual pode resultar em dor, hematomas, perfuração venosa, lesão neurológica e outras complicações (ALMEIDA *et al.*, 2013; PROEBSTLE *et al.*, 2015).

Em estudo comparando o tratamento da insuficiência da veia safena magna utilizando duas técnicas minimamente invasivas, termoablação por radiofrequência e por endolaser 980 nm, observou-se menor dor pós-operatória nos pacientes tratados com radiofrequência quando comparados ao endolaser 980 nm, porém a melhoria clínica e da qualidade de vida foi semelhante após 6 semanas para os dois métodos utilizados no tratamento (SHEPHERD *et al.*, 2010).

A macroescleroterapia com microespuma ecoguiada, apesar de não utilizar energia térmica e ter baixo custo, resulta em processos inflamatórios e hiperchromias com frequência e, embora raros, há descrições de acidente vascular encefálico por embolia paradoxal. Os

resultados com a macroesclero são inferiores aos resultados das termoablações endovenosas, o que se faz necessárias várias reintervenções. Devido às limitações acima mencionadas, foi desenvolvido um novo procedimento com o uso do N-Butil Cianoacrilato (NBCA), o qual é liberado por via endovenosa. O NBCA, quando no meio intravascular, se solidifica através de reação de polimerização, resultando em processo inflamatório na parede venosa (ALMEIDA *et al.*, 2013).

Almeida *et al.* (2013), através de estudo não randomizado, relataram o primeiro uso do NBCA em humanos, no tratamento da insuficiência de veia safena, avaliando a viabilidade, a eficácia e a segurança no tratamento de 38 pacientes. Aos 12 meses de seguimento, encontraram taxas de 97,3% e 92,1% livres de recanalização total ou parcial, respectivamente, comparáveis aos resultados recentes de termoablação endovenosa. Em relação à qualidade de vida, os escores melhoraram após a venoablação com NBCA em todos os pacientes deste estudo durante os 12 meses de seguimento, passando de uma média de 6,1 +/- 2,7 no início para 1,5 +/- 1,4. Após um ano de estudo, Almeida *et al.* (2013) concluíram que o procedimento parece ser viável e pode fornecer eficácia semelhante à atual termoablação endovenosa.

Aos vinte e quatro meses de acompanhamento, segundo Almeida *et al.* (2014), a proporção de pacientes livres de varizes diminuiu um pouco em relação aos dados observados em doze meses. Isso provavelmente foi devido à progressão da doença subjacente. Estes achados levantam a questão quanto à necessidade de realizar a flebectomia ou escleroterapia concomitante das tributárias no momento da ablação da VSM. Em contraste à termoablação, o uso do NBCA é um método de venoablação sem utilizar energia térmica e, como visto nesta série de pacientes, resultou em baixa taxa de dor pós-operatória e menor incidência de hematomas e parestesias. O uso endovenoso NBCA evita extravasamentos perivenosos e lesões por agulha ao longo do trajeto da VSM.

Almeida *et al.* (2014) concluíram ao fim de vinte e quatro meses de acompanhamento que a embolização endovenosa com NBCA para tratamento da insuficiência de VSM provou ser viável, segura e altamente efetiva. A melhoria nos resultados clínicos e anatômicos iniciais permaneceu no acompanhamento por 24 meses.

Mantendo o acompanhamento do mesmo grupo de pacientes por mais 12 meses, Almeida *et al.* (2017) confirmaram a segurança e a eficácia do uso do NBCA no tratamento da venoablação ao longo dos 36 meses de seguimento. Essa técnica resulta em mecanismos físicos e químicos, permitindo uma oclusão definitiva, com taxas de 94,7% a partir do sexto mês, permanecendo até o 36º mês. Com base no ESCV, houve melhoria clínica e na qualidade

de vida dos pacientes até os 12 meses, com discreta elevação dos escores em 24 e 36 meses, fato atribuído à história natural com progressão da doença venosa e talvez pela não realização das flebectomias concomitantes ao tratamento do refluxo das veias safenas. Nessa série foram observados 24 eventos adversos em 17 pacientes em 36 meses, dentre eles um caso de trombose venosa profunda (TVP) (2,6%), diagnosticada após 31 meses de seguimento, a qual provavelmente decorreu de uma síndrome de compressão venosa e trombofilia associada (deficiência de proteína C e S).

Bademci *et al.* (2017), em estudo retrospectivo com avaliação de 50 pacientes, em um ano de seguimento após o tratamento de venoablação com NBCA, encontraram uma taxa de oclusão de 94%. O tempo cirúrgico foi comparável aos trabalhos publicados previamente, ficando com uma média em torno de 25 minutos. No estudo ocorreram tromboflebitides em 4% dos pacientes, valores abaixo dos 11% encontrados no estudo de Proebstle *et al.* (2015). Acredita-se que esse resultado seja consequência de uma injeção contínua de NBCA evitando a ocorrência de lacunas nos segmentos venosos tratados e também devido a uma boa compressão sustentada pelo transdutor do USG durante o procedimento. Não foi observado nenhum caso de tromboembolismo venoso. Os autores também observaram uma significativa redução dos valores nos ESCV e QAVV aos 12 meses de acompanhamento. A média inicial do ESCV foi de 7 (variando de 4 a 14), com melhora no 1º, 6º e 12º meses para 3, 2 e 1, respectivamente ($p < 0,001$) e a média inicial do QAVV foi de 18 (variando de 15 a 21) com melhora no 1º, 6º e 12º meses para 7, 5 e 4, respectivamente ($p < 0,001$).

Entre dezembro de 2013 a setembro de 2014, 310 pacientes foram submetidos a um estudo prospectivo e comparativo não randomizado, onde Bozkurt e Yilmaz (2016) compararam a venoablação com NBCA e a termoablação endovenosa com endolaser (EVLT). Os aspectos demográficos foram comparáveis entre os dois grupos sem diferenças estatisticamente significativas. Nessa série foram tratadas veias de grandes calibres em comparação com as séries anteriores sendo o diâmetro médio da VSM no grupo do EVLT igual a 7,1 mm +/- 1,6 mm e no grupo do NBCA igual a 7,2 +/- 1,8 mm. Ambos os grupos tiveram melhora significativa nos escores ESCV e QAVV no pós-operatório ($p < 0,001$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No estudo, 141 de 156 pacientes (90,4%) no grupo do EVLT foram avaliados ao final de 12 meses, com taxas de oclusão da VSM de 87,1%, 91,7% e 92,2%, para o 1º, 3º e 12º mês, taxas comparáveis aos melhores resultados publicados para termoablações por endolaser e radiofrequência com o mesmo seguimento. No grupo do NBCA, 142 de 154 pacientes (92,2%) tiveram 12 meses de seguimento, com taxas de oclusão de 96,7%, 96,6% e

95,8%, para o 1º, 3º e 12º mês. No seguimento de 12 meses o NBCA mostrou ser tão eficaz quanto ao EVLT. A taxa de oclusão no 1º mês mostrou ser significativamente melhor para o grupo do NBCA ($p < 0,001$), embora essa melhor diferença não tenha se sustentado no 6º e 12º meses ($p = 0,127$ e $p = 0,138$, respectivamente). Porém o grupo do NBCA evoluiu com menor desconforto no intra-operatório, e com menor taxa de equimoses no 3º dia de pós-operatório, o que pode ser explicado pela eliminação da anestesia com tumescência perivenosa. A lesão neurológica é a grande preocupação para os casos de termoablação de veias safenas magna ou parva. A venoablação parece ser a solução para esses cenários. No estudo parestesias ocorreram em 4,9% dos pacientes do grupo do EVLT. Nenhum paciente do grupo do NBCA apresentou alterações neurológicas (BOZKURT; YILMAZ, 2016).

Çalik *et al.* (2016) em ensaio clínico prospectivo multicêntrico onde 181 pacientes foram submetidos à venoablação com NBCA obtiveram taxas de sucesso de 100%, 97,3% e 98,3% no 1º, 3º e 6º meses, respectivamente, com baixas taxas de eventos adversos, sendo apenas um caso de tromboflebite e dois casos de extensão proximal do trombo além da JSF.

Na análise de Chan *et al.* (2016), em estudo prospectivo com 29 pacientes submetidos à venoablação com NBCA, os autores encontraram para VSM com diâmetros menores que 8 mm, taxas de oclusão de 100%, 93,1%, 93,1% e 93,1% em 7 dias, 1, 6 e 12 meses, respectivamente, e para VSM com diâmetros maiores ou iguais a 8 mm, taxas de oclusão de 90,9%, 90,9%, 68,2% e 34,1%, em 7 dias, 1, 6 e 12 meses, respectivamente. Os autores consideraram o diâmetro > 8 mm um importante preditor independente para recanalização (risco relativo 6,92; IC 95%, 1,34 - 35,67, $p = 0,021$). Observaram também que a extensão do segmento tratado e a classificação CEAP não foram preditivos na taxa de recanalização.

Em outro estudo Chan *et al.* (2017) analisaram outras características venosas pré-operatórias, incluindo o diâmetro e o comprimento tratado da VSM, a presença de perfurantes insuficientes de coxa, a severidade clínica da doença venosa e a experiência dos operadores, analisadas como preditores de recanalização. A análise com regressão de Cox mostrou que o diâmetro $\geq 6,6$ mm foi um fator preditivo importante para a recanalização (risco relativo 12,1; IC 95%, 1,6 - 92,7, $p = 0,016$). Taxas de oclusões de VSM com diâmetros $< 6,6$ mm foram de 100%, 100%, 100% e 90% em 1 semana, 1 mês, 6 meses e 12 meses; e para VSM com diâmetros $\geq 6,6$ mm foram de 93,8%, 82,3%, 76,2% e 58,6%, respectivamente, nos mesmos períodos de seguimento (log-rank test; $p = 0,002$).

O estudo de Chan *et al.* (2017) apresentou algumas limitações. Uma das falhas na análise foi a não avaliação do índice de massa corpórea (IMC) e o IMC tem mostrado correlação com o sucesso na termoablação venosa. As flebectomias realizadas concomitantes

podem ter influenciado os escores de dor e equimose no ESCV e QAVV por não refletir apenas o procedimento de venoablação pelo NBCA. Os resultados deste estudo podem prever quais tipos de diâmetros de VSM podem ser mais adequados para tratamento com NBCA endovenoso. A média de diâmetro de VSM $\geq 6,6$ mm foi um fator preditivo estatisticamente significativo para a recanalização tardia.

Eroglu *et al.* (2017) relataram resultados iniciais com o uso do NBCA para 180 pacientes, com taxas de oclusão no pós-operatório precoce de 100%, o que também foi confirmado pelos achados de estudos publicados em 2015 e 2016. Também observaram que essa taxa de oclusão não se mantém a médio prazo. Neste estudo encontraram taxas de oclusão de 98,3% em 6 meses, 96,6% em 12 meses e 94,1% em 30 meses, comparáveis aos resultados das termoablações endovenosas. Observaram diminuição significativa no ESCV ao longo dos 30 meses de seguimento. Diante do exposto, os resultados iniciais têm-se mostrados satisfatórios. A falta de informações a respeito dos resultados a médio prazo pôde ser esclarecida com esse estudo, com achados satisfatórios de taxa de oclusão de 94,1% em 30 meses. Porém a longo prazo, resultados ainda precisam ser apresentados.

Em 2018, Eroglu e Yasim (2018), realizaram o primeiro estudo comparando a venoablação com N-Butil Cianoacrilato (NBCA) com a termoablação por radiofrequência (RFA) e termoablação à laser (EVLT) simultaneamente, levando em consideração o conforto precoce do paciente, as complicações e as taxas de oclusão tardia no tratamento de varizes. A dor no intra-operatório foi significante menor após a venoablação com NBCA ($p < 0,001$). As taxas de complicações (TVP, hemorragias e tromboflebites) foram similares. O tempo de retorno às atividades laborais foi menor após o NBCA (NBCA 1,04 dias, RFA 1,56 dias e EVLT 1,31 dias ($p < 0,001$) com 95% (NBCA), 50% (RFA) e 75% (EVLT) dos pacientes retornando no 1º dia de pós-operatório. As médias do ESCV inicial foram semelhantes entre os grupos, com diminuição dos escores em todos os grupos após 6 meses, persistindo após 1 e 2 anos de seguimento. Entretanto, as médias do ESCV em 6 meses e em 2 anos foram significativamente mais baixas para o grupo do NBCA ($p < 0,001$). Não foram observadas diferenças nas taxas de oclusão entre os três grupos, mas o grupo do NBCA mostrou-se superior em relação à dor perioperatória, em relação ao retorno ao trabalho e na diminuição do ESCV. E apresentou menor incidência de equimoses quando comparado à RFA.

Gibson e Ferris (2016), em estudo avaliando os resultados do dispositivo VenaSeal™ Closure System, o qual recebeu a aprovação pelo FDA em fevereiro de 2015, referiram dificuldade em avaliar as complicações devido à ausência de uma definição mais precisa sobre a tromboflebite, em estudos prévios, a qual constitui um dos eventos adversos

frequentemente encontrados após a venoablação com NBCA. Alguns pacientes apresentam eritema cutâneo, o que pode ser uma reação esperada após a venoablação, não definindo uma tromboflebite propriamente dita. Nesse estudo, apesar da ausência da compressão elástica pós-operatória, a tromboflebite, quando ocorreu, foi geralmente leve e transitória, comparável a outros estudos de endoablação venosa.

O estudo VeClose® incluiu inicialmente um grupo de 20 pacientes, onde os dois primeiros sujeitos em cada um dos 10 centros não foram randomizados, mas sim tratados com NBCA para garantir a familiaridade do médico com o novo método. Neste ensaio, os pacientes inicialmente tratados com NBCA apresentaram altas taxas de sucesso, com melhoria do quadro clínico e consequentemente na qualidade de vida. Isso sugere que, nas mãos de médicos com experiência em procedimentos endovenosos, esta nova técnica apresenta uma rápida curva de aprendizado com resultados excelentes (KOLLURI *et al.*, 2016).

Koramaz *et al.* (2017), em estudo retrospectivo, comparando a termoablação por endolaser (EVLT) com uso do NBCA, analisaram os resultados de 339 pacientes tratados, dos quais 150 pacientes eram do grupo do NBCA e 189 pacientes eram do grupo do EVLT. Em acompanhamento por 12 meses, observaram taxas de oclusão de VSM de 98,6% para o grupo do NBCA e de 97,3% para o grupo do EVLT ($p = 0,659$).

As diferenças em relação a viscosidade do NBCA, o tipo de aplicação e no posicionamento inicial a 5 cm de distância da junção safeno-femoral podem influenciar nos resultados. O produto utilizado por Koramaz *et al.* (2017) foi um NBCA de baixa viscosidade, com polimerização imediata e um efeito de vedação menor que 5 segundos. Esta rápida polimerização permitiu procedimentos com menor tempo de duração e, a entrega contínua do NBCA e sem interrupção permitiu uma distribuição uniforme da cola ao longo dos segmentos tratados, resultando em maior taxa de oclusão e menor taxa de tromboflebite. A rápida polimerização do NBCA também permitiu um fechamento mais rápido da JSF e um menor tempo de cirurgia, com consequente menor risco de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar.

Morrison *et al.* (2015), em estudo prospectivo randomizado controlado multicêntrico (VeClose®) com seguimento a curto prazo por 3 meses, avaliaram 222 pacientes comparando os resultados do NBCA em 108 pacientes e da RFA em 104 pacientes. Os autores encontraram taxas de oclusão no 3º dia, 1º mês e 3º mês de 100%, 100% e 99%, respectivamente, para o grupo do NBCA e, de 100%, 86% e 96% para o grupo da RFA (resultados a partir da avaliação de imagens de 194 dos 222 pacientes iniciais). Não foi

observado diferença significativa entre os dois grupos em relação à dor nas 24 horas após o procedimento. O tempo de procedimento foi 5 minutos em média maior para o grupo do NBCA. Ao terceiro mês de seguimento tanto o ESCV bem como o QAVV melhoraram 3,5 e aproximadamente 8 pontos, respectivamente, a partir do escore inicial. Em relação à classificação CEAP, 26% dos pacientes no grupo do NBCA e 33% no grupo da RFA foram considerados clínicas C0 ou C1 após os procedimentos. Inicialmente não havia nenhum paciente C0 ou C1. Não houve diferença entre os dois grupos. Este estudo foi fortemente controlado e monitorado com avaliação dos achados ultrassonográficos por laboratório de ultrassonografia vascular independente. Quanto ao objetivo primário (oclusão da VSM), houve concordância nas avaliações entre os investigadores e o laboratório independente.

Resultados desse estudo confirmam que a venoablação com uso do NBCA para o tratamento da insuficiência de veia safena magna é um método seguro e eficaz. A curto prazo (3 meses), a taxa de oclusão da VSM foi tão efetiva quanto à RFA, a qual nesse estudo chegou a 99%. Embora com algumas limitações, esse estudo mostrou a não inferioridade do NBCA em comparação com a RFA, para a oclusão da VSM incompetente sintomática, em seguimento de 3 meses, com menor taxa de eventos adversos por não necessitar anestesia por tumescência perivenosa.

Observando o seguimento por maior tempo (12 meses), Morrison *et al.* (2017), focando na oclusão da VSM, bem como nos sintomas e escores de qualidade de vida, confirmaram a segurança e a eficácia do NBCA em comparação à RFA, com melhoria persistente em relação à qualidade de vida. Ocorreram trinta e sete novos eventos adversos no período de 3 a 12 meses, porém a maioria desses eventos não foi relacionada com o procedimento. Os eventos de natureza inflamatória, como tromboflebite e celulite, foram similares entre os dois grupos. Os pacientes com tromboflebite apresentaram quadros inflamatórios leves. As taxas de oclusões foram elevadas em ambos os métodos no seguimento de 12 meses, sendo avaliados 192 pacientes, dos 222 iniciais, com taxa de oclusão de 96,8% (92/95) para o grupo do NBCA e 95,9% (93/97) para o grupo da RFA. Comparando os dois métodos de ablação venosa através da análise por Kaplan-Meier, Morrison *et al.* (2017) observaram que o número de dias para o fechamento inicial da VSM foi menor para o grupo do NBCA do que para o grupo da RFA, e o número de pacientes livres de recanalização não foi inferior em relação à RFA, com tendência à superioridade. Observaram que em 12 meses, 97% dos pacientes no grupo do NBCA estavam livres de recanalização, contra 90,7% para o grupo da RFA ($p = 0,08$ para superioridade e $p < 0,001$ para não inferioridade). Apesar

de não ser necessário a tumescência perivenosa, o escore de dor foi semelhante durante o procedimento em ambos os grupos.

Park (2017), em estudo prospectivo avaliando os resultados de 34 pacientes em relação ao tratamento da insuficiência de veias safenas magnas e parvas com o uso do NBCA, obteve taxas de sucesso em 100% dos pacientes a curto prazo (3 meses).

Premnath et al. (2017), em estudo prospectivo onde foram tratados 124 pacientes com NBCA com sucesso técnico inicial de 100%, mantendo a taxa de oclusão de 96,5% em 12 meses, observaram diminuição progressiva no tamanho do diâmetro e na ecogenicidade da veia safena após a embolização com o NBCA, sem recanalização venosa no período de observação de 9 a 12 meses. Imediatamente após o tratamento, o NBCA intravenoso forma uma estrutura semelhante a um cordão palpável, que progressivamente torna-se menor, com redução do cordão fibrótico entre o sexto e o nono mês. Não foi observado extensão do NBCA proximal à JSF, porém foi observado progressão para as veias tibiais posteriores em 3 pacientes (2,6%) sem significado clínico. Encontraram melhoria significativa no ESCV, com média inicial de 7,98 +/- 4,42 para 0,79 +/-1,19 em 12 meses ($p<0.0001$). Observou cicatrização completa em 100% das úlceras flebopáticas.

Em estudo prospectivo multicêntrico, onde participaram 70 pacientes os quais foram submetidos à venoablação de VSM com NBCA divididos em sete centros. Todos os investigadores que participaram do estudo são experientes em termoablação endovenosa. A taxa de sucesso nesse estudo foi semelhante às taxas encontradas em estudos prévios e assemelha-se aos resultados da termoablação. A sobrevida livre de recanalização em 12 meses foi de 92,9% (IC 95%, 87% - 99,1%). Nenhuma terapia adjuvante foi utilizada até 03 meses após o procedimento. A identificação e tratamento das veias tributárias de grande diâmetro durante a avaliação inicial provavelmente teria aumentado a eficácia da embolização do NBCA, visto que todos os cinco casos de recanalização estavam de alguma forma relacionados às tributárias não tratadas com alto fluxo ou até mesmo com refluxo. Paralelo aos resultados anatômicos, avaliações do ESCV e QAVV mostraram significativa melhora após o procedimento, que perdurou durante o acompanhamento de 12 meses. (PROEBSTLE *et al.*, 2015).

Segundo Proebstle *et al.* (2015), nesse estudo as taxas de oclusão foram obtidas sem anestesia com tumescência perivenosa e sem compressão elástica após o procedimento. Mesmo não inclusos nesse estudo, pacientes classes clínicas C5 e C6 CEAP também podem ser tratados com NBCA.

Tekin *et al.* (2016), em estudo prospectivo, onde avaliaram os resultados no tratamento de 62 pacientes, não observaram extensões de trombos para a JSF, como relatado nos primeiros trabalhos. Os autores atribuíram tal ocorrência ao posicionamento do cateter à 3 cm da JSF, não oferecendo espaço suficiente para o NBCA se propagar ao longo da VSM. Em subsequentes ensaios clínicos, essa distância foi aumentada com melhoria da taxa dessa complicação. A distância aceitável na prática atual é de 5 cm. Nesse estudo o micro cateter 4F foi inserido a 5 cm abaixo da junção safeno-femoral, não ocorrendo nenhuma extensão de trombose acima da JSF e nenhum caso de TVP foi detectado. As taxas de oclusão encontradas foram de 100%, 100%, 93,5% e 90,3% na 1ª semana, no 1º mês, 3º mês e 6º mês, respectivamente.

Tok *et al.* (2016), em ensaio clínico com 141 pacientes, com acompanhamento médio de 6,7 +/- 4,1 meses (variando de 1 a 15 meses) encontraram taxa de sucesso de 98,9%, seis casos de tromboflebite (3%) e quatro casos de equimoses menores que 10cm (2%).

Yang *et al.* (2018), em estudo retrospectivo, avaliando 335 pacientes, observaram taxas de sucesso comparáveis entre os dois grupos, com baixas incidências de tromboflebites no grupo do NBCA comparadas ao grupo da RFA e baixa incidência de parestesias com o NBCA, sendo todos os casos transitórios. Porém uma complicação singular observada, ainda pouco relatada em estudos prévios, foi a formação de abscessos após o uso do NBCA, encontrada no sítio de punção em 3 pacientes. Os autores atribuíram tal complicação a retenção de um tampão de cola, próximo ao local de punção, durante a retirada do cateter. Esses aglomerados de cola são vistos comumente nas extremidades dos cateteres e, eventualmente, poderiam se desprender do cateter e permanecerem como um corpo estranho no tecido celular subcutâneo.

Durante o acompanhamento de 180 pacientes submetidos à venoablação com NBCA, em estudo retrospectivo, Yasim *et al.* (2016) observaram uma taxa de oclusão de 100% no período médio de seguimento de 5,5 meses. Esta taxa de sucesso foi melhor que aquela relatada anteriormente por Almeida *et al.* (2017). Segundo Yasim *et al.* (2016), a alta taxa de oclusão pode ter ocorrido devido a mudanças na composição química da cola, resultando em menor tempo de selamento. O tempo de polimerização do NBCA depende do tipo de tecido em contato com o adesivo, das características do fluido e a quantidade do produto utilizada. Quando utilizada em condições próprias, a polimerização ocorre após 1 a 2 segundos, e completa o processo em 5 segundos. Ademais, todos os pacientes usaram meias de compressão elástica após o tratamento, o que poderia ter contribuído para o aumento da taxa de sucesso, e para evitar os eventos adversos.

Por fim, a análise retrospectiva dos dados de uma amostra maior, contando 538 pacientes submetidos à venoablação com NBCA mostrou uma taxa de sucesso de 99,4% em 12 meses de seguimento com baixos índices de eventos adversos, sem gravidades: equimoses em cinco pacientes (1%) e tromboflebites em seis pacientes (1,2%) (YAVUZ et al., 2018).

8 CONCLUSÕES

Ensaio clínico sugerem que a venoablação com uso do N-Butil Cianoacrilato apresenta altas taxas de sucesso, sendo satisfatórias em todos os estudos analisados. Resultados do NBCA são comparáveis aos resultados obtidos com as técnicas de termoablação endovenosa (RFA e EVLT).

A venoablação com NBCA resulta em melhoria do quadro clínico e consequentemente da qualidade de vida. Os índices do ESCV e do QAVV apresentaram melhora significativa quando comparados com os valores iniciais. Em mãos de médicos com experiência em procedimentos endovenosos, esta nova técnica apresenta uma rápida curva de aprendizado com resultados excelentes.

Outras vantagens do uso do NBCA para ablação endovenosa são: o curto tempo de procedimento, realização com anestesia local, não é necessário o uso de meias de compressão elástica após o procedimento e a ausência de eventos adversos significativos com uma alta taxa de sucesso de acordo com os seus resultados.

Com base nos trabalhos publicados, esta nova técnica mostrou ser um método eficaz e seguro, com baixos índices de eventos adversos, podendo ser uma técnica alternativa à termoablação por endolaser e à radiofrequência.

Estudos sobre a eficácia da venoablação com o uso do NBCA a longo prazo, especialmente para avaliar as taxas de sucesso em pacientes com grandes diâmetros de VSM, atualmente ainda serão necessários.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Jose I.; JAVIER, Julian J.; MACKAY, Edward G. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. **Phlebology**: The Journal of Venous Disease, [s.l.], v.30, n.6, p.397-404, 30 abr. 2014. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355514532455>. Acesso em: 30 set. 2018.
- ALMEIDA, Jose I.; JAVIER, J. J.; MACKAY, E.; BAUTISTA, C.; CHER, D. J.; PROEBSTLE, T. M. Thirty-sixth-month follow-up of first-in-human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [s.l.], v.5, n.5, p.658-666, set. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.03.016>. Acesso em: 30 set. 2018.
- ALMEIDA, Jose I.; JAVIER, J. J.; MACKAY, E.; BAUTISTA, C.; PROEBSTLE, T. M. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.174-180, abr. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2012.09.010>. Acesso em: 30 set. 2018.
- ALMEIDA, Jose I.; MIN, Robert J.; RAABE, Rod; MCLEAN, D. J.; MADSEN, Monte. Cyanoacrylate Adhesive for the Closure of Truncal Veins. **Vascular and Endovascular Surgery**, [s.l.], v. 45, n. 7, p.631-635, 14 jul. 2011. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1538574411413938>. Acesso em: 30 set. 2018.
- BADEMCI, M. S.; TAYFUR, K.; OCAKOGLU, G.; YAZMAN, S.; AKYUZ, M. YASA, H. A new percutaneous technique: N-butyl cyanoacrylate adhesive for the treatment of giant saphenous vein insufficiency. **Vascular**, [s.l.], v. 26, n. 2, p.194-197, 11 set. 2017. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1708538117724647>. Acesso em: 30 set. 2018.
- BEEBE, H. G.; BERGAN, J. J.; BERQVIST, D.; EKLOF, B.; ERIKSSON, I.; GOLDMAN, M. P.; GREENFIELD, L. J. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, Maui. Hawaii, v. 12, p. 487-492, nov. 1996.
- BELLAM PREMNATH, K. P.; JOY, B.; RAGHAVENDRA, V. A.; TOMS, A.; SLEEBA, T. Cyanoacrylate adhesive embolization and sclerotherapy for primary varicose veins. **Phlebology**: The Journal of Venous Disease, [s.l.], v. 33, n. 8, p. 547-557, 28 set. 2017. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355517733339>. Acesso em: 30 set. 2018.
- BHAT, Y. M.; BANERJEE, S.; BARTH, B. A.; CHAUHAN, S. S.; GOTTLIEB, K. T.; KONDA, V.; MAPLE, J. T.; MURAD, F. M.; PFAU, P. R. Tissue adhesives: cyanoacrylate glue and fibrin sealant. **Gastrointestinal Endoscopy**, [s.l.], v. 78, n. 2, p. 209-215, ago. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.04.166>. Acesso em: 30 set. 2018.
- BIELSA, A. Arroyo; HERNANDO, L. Leiva; LACAYO, J. C. Fletes. Estado actual de las técnicas endoablativas en el tratamiento de la insuficiencia venosa superficial. **Angiología**,

[s.l.], v. 69, n. 2, p.103-110, mar. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2016.06.003>. Acesso em: 30 set. 2018.

BIEMANS, A. A.; KOCKAERT, M.; AKKERSDIJK, G. P.; VAN DER BOS, R. R.; DE MAESENEER, M. G.; CUYPERS, P.; STIJNEN, T.; NEUMANN, M. H.; NIJSTEN, T. Comparing endovenous laser ablation, foam sclerotherapy, and conventional surgery for great saphenous varicose veins. **Journal of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 58, n. 3, p.727-734, set. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2012.12.074>. Acesso em: 30 set. 2018.

BOS, R. van den; ARENDS, L.; KOCKAERT, M.; NEUMANN, M.; NIJSTEN, T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis. **Journal of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 49, n. 1, p. 230-239, jan. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.030>. Acesso em: 30 set. 2018.

BOZKURT, Ahmet Kürşat; YILMAZ, Muhammet Fatih. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [s.l.], v. 31, n. 1, p.106-113, 25 fev. 2016. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355516632652>. Acesso em: 30 set. 2018.

CAGGIATI, A.; BERGAN, J. J.; GLOVICZKI, P.; JANTET, G.; WENDELL-SMITH, C. P.; PARTSCH, H. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. **Journal of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 36, n. 2, p. 416-422, ago. 2002. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1067/mva.2002.125847>. Acesso em: 30 set. 2018.

ÇALIK, E.S.; ARSLAN, U.; AYAZ, F. TORT, M.; YILDIZ, Z.; ONK, O. A.; LIMANDAL, H. K.; EKINGEN, E.; DAG, O.; KAYGIN, M. A.; ERKUT, B. N-butyl cyanoacrylate in the treatment of venous insufficiency - the effect of embolisation with ablative polymerisation. **Vasa**, [s.l.], v. 45, n. 3, p.241-246, maio 2016. Hogrefe Publishing Group. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000531>. Acesso em: 30 set. 2018.

CHAN, Y. C.; LAW, Y.; CHEUNG, G. C.; CHENG, S. W. Predictors of Recanalization for Incompetent Great Saphenous Veins Treated with Cyanoacrylate Glue. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, [s.l.], v. 28, n. 5, p. 665-671, maio 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2017.01.011>. Acesso em: 30 set. 2018.

CHAN, Y. C.; LAW, Y.; CHEUNG, G. C.; TING, A. C.; CHENG, S. W. Cyanoacrylate glue used to treat great saphenous reflux: Measures of outcome. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [s.l.], v. 32, n. 2, p. 99-106, 9 jul. 2016. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355516638200>. Acesso em: 30 set. 2018.

CHIESA, R.; MARONE, E. M.; LIMONI, C.; VOLONTÉ, M.; SCHAEFER, E.; PETRINI, O. Chronic Venous Insufficiency in Italy: The 24-cities Cohort Study. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, [s.l.], v. 30, n. 4, p.422-429, out. 2005. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.06.005>. Acesso em: 30 set. 2018.

CIRURGIA.NET. Elimine as varizes com a microespuma. 2019. Disponível em: <https://www.cirurgia.net/artigos/elimine-as-varizes>. Acesso em: 5 jan. 2019.

EKLÖF, B.; RUTHERFORD, R. B.; BERGAN, J. J.; CARPENTIER, P. H.; GLOVICZKI, P.; KISTNER, R. L.; MEISSNER, M. H.; MONETA, G. L.; MYERS, K.; PADBERG, F. T.; PERRIN, M. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. **Journal of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 40, n. 6, p.1248-1252, dez. 2004. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>. Acesso em: 30 set. 2018.

EROGLU, Erdinc; YASIM, Alptekin. A randomised clinical trial comparing N-Butyl cyanoacrylate, radiofrequency ablation and endovenous laser ablation for the treatment of superficial venous incompetence: two year follow up results. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, [s.l.], v. , n. , p.1-8, jul. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.05.028>. Acesso em: 30 set. 2018.

EROGLU, E.; YASIM, A.; ARI, M.; EKERBICER, H.; KOCARSLAN, A.; KABALCI, M.; ACIPAYAM, M. Mid-term results in the treatment of varicose veins with N-butyl cyanoacrylate. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [s.l.], v. 32, n. 10, p. 665-669, 3 jul. 2017. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355517718761>. Acesso em: 30 set. 2018.

FRAZÃO, A. **Tratamento para eliminar varizes e pequenos vasinhos**. 2007. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/escleroterapia-com-espuma>. Acesso em: 20 ago. 2018.

GASPAR, Ricardo José. **Efeitos do endolaser na safena magna para tratamento da doença venosa crônica**. 2010. 87 f. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2010.

GIBSON, K.; FERRIS, B. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of post-procedure compression: Initial outcomes of a post-market evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). **Vascular**, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 149-156, 9 jul. 2016. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1708538116651014>. Acesso em: 30 set. 2018.

GLOVICZKI, P.; COMEROTA, A. J.; DALSING, M. C.; EKLOF, B. G.; GILLESPIER, D. L.; GLOVICZKI, M. L.; LOHR, J. M.; MCLAFFERTY, R. B.; MEISSNER, M. H. 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, p. 2S-48S, maio 2011. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>. Acesso em: 30 set. 2018.

HIRSCH, Tobias. Varicose vein therapy and nerve lesions. **Vasa**, [s.l.], v. 46, n. 2, p. 96-100, mar. 2017. Hogrefe Publishing Group. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000588>. Acesso em: 30 set. 2018.

KAILASNATH, Purushothaman; CHALOUPKA, John C. Quantitative assessment of polymerization- binding mechanics of cyanoacrylates: model development and validation. **Am J Neuroradiol**, v. 23, p.772-778, May 2002.

KIKUCHI, Rodrigo; ARCENIO NETO, Elias; OBA, Camila Millani. Ablação com Laser das Varizes dos Membros Inferiores. In: LOBATO, Armando de Carvalho. **Cirurgia Endovascular**. 3. ed. São Paulo - SP: ICVE, 2015. p. 1269-1284.

KLEM, T. M. A. L.; SYBRANDY, J. E. M.; WITTENS, C. H. A. Measurement of Health-related quality of life with the dutch translated aberdeen varicose vein questionnaire before and after treatment. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, [s.l.], v. 37, n. 4, p.470-476, abr. 2009. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.036>. Acesso em: 30 set. 2018.

KOLLURI, R.; GIBSON, K.; CHER, D.; MADSEN, M.; WEISS, R.; MORRISON, N. Roll-in phase analysis of clinical study of cyanoacrylate closure for incompetent great saphenous veins. **Journal of Vascular Surgery: venous and lymphatic disorders**, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 407-415, out. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.06.017>. Acesso em: 30 set. 2018.

KORAMAZ, İ.; EL KILIÇ, H.; GOKALP, F.; BITARGIL, M.; BEKTAS, N.; ENGİN, E.; EGİCİ, M. T.; BOZKURT, A. K. Ablation of the great saphenous vein with nontumescent n-butyl cyanoacrylate versus endovenous laser therapy. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [s.l.], v. 5, n. 2, p. 210-215, mar. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.09.007>. Acesso em: 30 set. 2018.

LAWSON, J.; GAUW, S.; VAN VLIJMEN, C.; PRONK, P.; GAASTRA, M.; MOOJI, M. WITTENS, C. H. Sapheon: the solution? **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.2-9, mar. 2013. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355513475970>. Acesso em: 30 set. 2018.

LEAL, Flávia de Jesus; COUTO, Renata Cardoso; PITTA, Guilherme Benjamin Brandão. Validação no Brasil de questionário de qualidade de vida na doença venosa crônica (Questionário Aberdeen para Veias Varicosas no Brasil/AVVQ-Brasil). **Jornal Vascular Brasileiro**, [s.l.], v. 14, n. 3, p. 241-247, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.0025>. Acesso em: 30 set. 2018.

LURIE, F.; CRETON, D.; EKLOF, B.; KABNICK, L. S.; KISTNER, R. L.; PICHOT, O.; SCHULLER-PETROVIC, S.; SESSA, C. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVEs Study). **Journal of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 38, n. 2, p. 207-214, ago. 2003. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00228-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00228-3). Acesso em: 30 set. 2018.

MACKENZIE, R. K.; ALLAN, P. L.; RUCKLEY, C. V.; BRADBURY, A. W. The effect of long saphenous vein stripping on deep venous reflux. **European Journal of Vascular And Endovascular Surgery**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.104-107, jul. 2004. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.03.009>. Acesso em: 30 set. 2018.

MALSKAT, W. S.; STOKBROEKX, M. A.; VAN DER GELD, C. W.; NIJSTEN, T. E.; VAN DEN BOS, R. R. Temperature profiles of 980- and 1,470-nm endovenous laser ablation, endovenous radiofrequency ablation and endovenous steam ablation. **Lasers in Medical Science**, [s.l.], v. 29, n. 2, p. 423-429, 30 nov. 2013. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-013-1449-4>. Acesso em: 30 set. 2018.

MCLAFFERTY, R. B.; LOHR, J. M.; CAPRINI, J. A.; PASSMAN, M. A.; PADBERG, F. T.; ROOKE, T. W.; BUSH, R. L.; ZAKARIA, A. A.; FLINN, W. R. Results of the national pilot screening program for venous disease by the american venous forum. **Journal of**

Vascular Surgery, [s.l.], v. 45, n. 1, p.142-148, jan. 2007. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2006.08.079>. Acesso em: 30 set. 2018.

MERCHANT, Robert F.; PICHOT, Olivier. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency. **Journal Of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 42, n. 3, p. 502-510, set. 2005. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2005.05.007>. Acesso em: 30 set. 2018.

MOHER, David. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. **Annals of Internal Medicine**, [s.l.], v. 151, n. 4, p. 264-270, 18 ago. 2009. American College of Physicians. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>. Acesso em: 30 set. 2018.

MOORE, Keith L. Anatomia orientada para a clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. Disponível em: <https://anatomia-papel-e-caneta.com/vasos-dos-mmii-veias>. Acesso em: 26 jul. 2018.

MORRISON, N.; GIBSON, K.; MCENROE, S.; GOLDMAN, M.; KING, T.; WEISS, R.; CHER, D.; JONES, A. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). **Journal of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 61, n. 4, p. 985-994, abr. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.071>. Acesso em: 30 set. 2018.

MORRISON, N.; GIBSON, K.; VASQUEZ, M.; WEISS, R.; CHER, D.; MADSEN, M.; JONES, A. VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 321-330, maio 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.12.005>. Acesso em: 30 set. 2018.

NESBITT, C.; BEDENIS, R.; BHATTACHARYA, V.; STANSBY, G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-97, 30 jul. 2014. John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005624.pub3>. Acesso em: 30 set. 2018.

PADBERG, Frank T. CEAP Classification for Chronic Venous Disease. **Disease-a-month**, [s.l.], v. 51, n. 2-3, p.176-182, fev. 2005. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.03.013>. Acesso em: 30 set. 2018.

PARAVASTU, Sharath Chandra Vikram; DODD, P. Dominic F. Endovenous ablation therapy (LASER or radiofrequency) or foam sclerotherapy versus conventional surgical repair for short saphenous varicose veins. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], p.2-7, 20 dez. 2013. John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010878>. Acesso em: 30 set. 2018.

PARK, Insoo. Initial Outcomes of Cyanoacrylate Closure, VenaSeal System, for the Treatment of the Incompetent Great and Small Saphenous Veins. **Vascular and Endovascular Surgery**, [s.l.], v. 51, n. 8, p. 545-549, 2 out. 2017. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1538574417729272>. Acesso em: 30 set. 2018.

PROEBSTLE, T. M.; ALM, J.; DIMITRI, S.; RASMUSSEN, L.; WHITELEY, M.; LAWSON, J.; CHER, D.; DAVIES, A. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. **Journal of Vascular Surgery: venous and lymphatic disorders**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 2-7, jan. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.09.001>. Acesso em: 30 set. 2018.

RASMUSSEN, L. H.; LAWAETZ, M.; BJOERN, L.; VENNITS, B.; BLEMMINGS, A.; EKLOF, B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. **British Journal of Surgery**, [s.l.], v. 98, n. 8, p.1079-1087, 4 jul. 2011. Wiley-Blackwell. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7555>. Acesso em: 30 set. 2018.

RUTHERFORD'S, R. R. **Vascular surgery**. 8. ed. [S.l.]: Elsevier, [201?]. Disponível em: <https://expertconsult.inkling.com/read/cronenwett-rutherford-vascular-surgery-7th/chapter-55/figure-55-5>. Acesso em: 10 ago. 2019.

SAMUEL, N.; CARRADICE, D.; WALLACE, T.; MEKAKO, A.; HATFIELD, J.; CHETTER, I. Randomized Clinical Trial of Endovenous Laser Ablation Versus Conventional Surgery for Small Saphenous Varicose Veins. **Annals of Surgery**, [s.l.], v. 257, n. 3, p.419-426, mar. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0b013e318275f4e4>. Acesso em: 22 jun. 2018.

SHEPHERD, A. C.; GOHEL, M. S.; BROWN, L. C.; METCALFE, M. J.; HAMISH, M. DAVIES, A. H. Randomized clinical trial of VNUS® ClosureFAST™ radiofrequency ablation versus laser for varicose veins. **British Journal of Surgery**, [s.l.], v. 97, n. 6, p. 810-818, maio 2010. Wiley-Blackwell. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7091>. Acesso em: 30 set. 2018.

SLIM, K.; NINI, E.; FORESTIER, D.; KWIATKOWSKI, F.; PANIS, Y.; CHIPPONI, J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. **Anz Journal of Surgery**, [s.l.], v. 73, n. 9, p. 712-716, set. 2003. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>. Acesso em: 30 set. 2018.

TEKIN, A. I.; TUNCER, O. N.; MEMETOGLU, M. E.; ARSLAN, U.; OZTEKIN, A.; YAGMUR, B.; BIÇER, M. OZMEN, R. Nonthermal, nontumescent endovenous treatment of varicose veins. **Annals of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 36, p. 231-235, out. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2016.03.005>. Acesso em: 30 set. 2018.

TESSARI, Lorenzo; CAVEZZI, Attilio; FRULLINI, Alessandro. Preliminary Experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. **Dermatologic Surgery**, [s.l.], v. 27, n. 1, p. 58-60, jan. 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2001.00192.x>. Acesso em: 16 ago. 2018.

TOK, M.; TUYDES, O.; YUKSEL, A.; SENOL, S.; AKARSU, S. Early-term outcomes for treatment of saphenous vein insufficiency with n-butyl cyanoacrylate: a novel, non-thermal, and non-tumescent percutaneous embolization technique. **The Heart Surgery Forum**, [s.l.], v. 19, n. 3, p. 118-122, 20 jun. 2016. Carden Jennings Publishing Co. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1532/hsf.1496>. Acesso em: 30 set. 2018.

UFLAKER, Renan. Veins of the lower extremity. In: UFLAKER, Renan *et al.* **Atlas of vascular anatomy: an angiographic approach**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. cap. 23. p. 863-875.

UHL, J. F.; GILLOT, C. Embryology and three-dimensional anatomy of the superficial venous system of the lower limbs. **Phlebology**, Paris, v. 22, p. 194-206, 2007.

VASQUEZ, M. A.; RABE, E.; MCLAFFERTY, R. B.; SHORTELL, C. K.; MARSTON, W. A.; GILLESPIE, D.; MEISSNER, M. H.; RUTHERFORD, R. B. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement. **Journal of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 52, n. 5, p.1387-1396, nov. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.161>. Acesso em: 30 set. 2018.

VOS, C. G.; UNLU, Ç.; BOSMAN, J.; VAN VLIJMEN, C. J.; DE NIE, A. J.; SCHREVE, M. A. A systematic review and meta-analysis of two novel techniques of nonthermal endovenous ablation of the great saphenous vein. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, [s.l.], v. 5, n. 6, p. 880-896, nov. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.05.022>. Acesso em: 30 set. 2018.

YANG, G. K.; PARAPINI, M.; GAGNON, J.; CHEN, J. C. Comparison of cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [s.l.], p.1-6, 16 ago. 2018. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355518794105>. Acesso em: 30 set. 2018.

YASIM, A.; EROGLU, E.; BOZOGLAN, O.; MESE, B.; ACIPAYAM, M.; KARA, H. A new non-tumescent endovenous ablation method for varicose vein treatment: early results of N-butyl cyanoacrylate (VariClose®). **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, [s.l.], v. 32, n. 3, p. 194-199, 9 jul. 2016. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355516638577>. Acesso em: 30 set. 2018.

YAVUZ, T.; ACAR, A. N.; AYDIN, H.; EKINGER, E. A retrospective study of a new n-butyl-2-cyanoacrylate glue ablation catheter incorporated with application guiding light for the treatment of venous insufficiency: Twelve-month results. **Vascular**, [s.l.], v. 26, n. 5, p. 547-555, 11 abr. 2018. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1708538118770548>. Acesso em: 30 set. 2018.

APÊNDICE 01. Tabela para coleta de dados.

Primeiro Autor	
Ano	
País	
Tipo de Estudo	
Financiamento	
Número de pacientes	
Número de membros	
Veia Safena Magna (VSM)	
Idade Média de anos (SD)	
Sexo - M/F	
Classificação CEAP	
Escore de Severidade Clínica Venosa (VCSS)	
Aberdeen Varicose Vein Questionnaire scores (AVVQ)	
Comorbidades	
Critérios de Inclusão	
Critérios de Exclusão	
Objetivos primários	
Objetivos secundários	
Taxa de Sucesso	
Definição de recidiva	
Falha no Tratamento	
Tipo de intervenção	
Grupo controle	
Tempo de Seguimento	
Perdas no seguimento	
Eventos adversos (complicações)	
Observações	

ANEXO 01. Classificação CEAP (Clínica, Etiológica, Anatômica e Fisiopatológica)*.

Classe	Classificação
C	Classificação Clínica
Classe 0	Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa
Classe 1	Telangiectasias, veias reticulares
Classe 2	Veias varicosas
Classe 3	Edema sem alterações cutâneas
Classe 4	Alterações cutâneas atribuíveis à doença venosa (4a -pigmentação, eczema venoso) (4b - lipodermatoesclerose e atrofia branca)
Classe 5	Alterações cutâneas conforme definidas acima com úlcera cicatrizada
Classe 6	Alterações cutâneas conforme definidas acima com úlcera em atividade.
E	Classificação Etiológica
Congênita (EC)	A causa da doença venosa esteve presente desde o nascimento
Primária	Doença venosa crônica de causa indeterminada
Secundária	Doença venosa crônica de causa conhecida (pós-trombótica, pós-traumática, outras)
A	Distribuição Anatômica
AS1-5	Veias superficiais
AS6-16	Veias profundas
AS17-18	Veias perforantes
F	Disfunção Fisiopatológica
FR	Refluxo
FO	Obstrução
FR.O	Refluxo e obstrução

EKLÖF, Bo et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. **Journal Of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 40, n. 6, p.1248-1252, dez. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>.

ANEXO 02. Escore de Severidade Clínica Venosa (ESCV).

ESCORE CLÍNICO			DIREITO	ESQUERDO
Dor	Ausente	0		
	Leve	1		
	Moderada	2		
	Severa	3		
Veias Varicosas (> 3mm)	Ausente	0		
	Leve	1		
	Moderada	2		
	Severa	3		
Edema	Ausente	0		
	Leve	1		
	Moderada	2		
	Severa	3		
Pigmentação	Ausente	0		
	Leve	1		
	Moderada	2		
	Severa	3		
Inflamação (Eritema; Eczema; Celulite)	Ausente	0		
	Leve	1		
	Moderada	2		
	Severa	3		
Lipodermatoesclerose (Endurecimento)	Ausente	0		
	Leve	1		
	Moderada	2		
	Severa	3		
Número de Úlceras	Ausente	0		
	1	1		
	2	2		
	Mais de 2 úlceras	3		
Tempo de evolução da Úlcera	Nenhuma	0		
	< 3 meses	1		
	> 3 a 12 meses	2		
	> 12 meses	3		
Tamanho da Úlcera Ativa (Maior Diâmetro)	Ausente	0		
	Menor que 2 cm	1		
	2 a 6 cm	2		
	Maior que 6 cm	3		
Terapia de Compressão (meias elásticas)	Não usa	0		
	Uso intermitente	1		
	Uso na maioria dos dias	2		
	Uso diário (contínuo)	3		
ESCORE TOTAL				

VASQUEZ, Michael A. et al. Revision of the venous clinical severity score: Venous outcomes consensus statement. **Journal Of Vascular Surgery**, [s.l.], v. 52, n. 5, p.1387-1396, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.161>.

ANEXO 03. Versão original do Aberdeen Varicose Veins Questionnaire.

Table 1 Aberdeen Varicose Vein Questionnaire

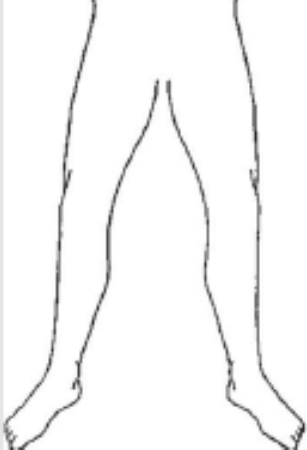
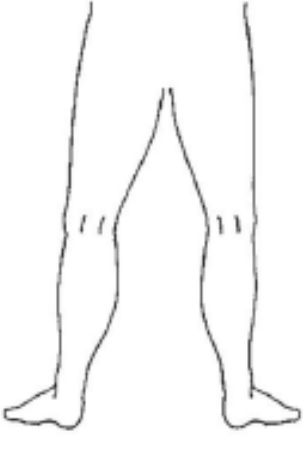
Aberdeen Varicose Vein Questionnaire		
1. Please draw in your varicose veins in the diagrams(s) below:		
Legs viewed from front		Legs viewed from back
		
2. In the last two weeks, for how many days did your varicose veins cause you pain or ache? (Please tick one box for each leg)		
	Right Leg	Left Leg
None at all	☐	☐
Between 1 and 5 days	☐	☐
Between 6 and 10 days	☐	☐
For more than 10 days	☐	☐
3. During the last two weeks, on how many days did you take painkilling tablets for your varicose veins? (Please tick one box)		
None at all	☐	
Between 1 and 5 days	☐	
Between 6 and 10 days	☐	
For more than 10 days	☐	
4. In the last two weeks, how much ankle swelling have you had? (Please tick one box)		
None at all	☐	
Slight ankle swelling	☐	
Moderate ankle swelling (eg. causing you to sit with your feet up whenever possible)	☐	
Severe ankle swelling (eg. causing you difficulty putting on your shoes)	☐	
5. In the last two weeks, have you worn support stockings or tights? (Please tick one box for each leg)		
	Right Leg	Left Leg
No	☐	☐
Yes, those I bought myself without a doctor's prescription	☐	☐
Yes, those my doctor prescribed for me which I wear occasionally	☐	☐
Yes, those my doctor prescribed for me which I wear every day	☐	☐

Table 1 (continued)

6. In the last two weeks, have you had any itching in association with your varicose veins?
(Please tick one box for each leg)

	Right Leg	Left Leg
No		
Yes, but only above the knee		
Yes, but only below the knee		
Both above and below the knee		

7. Do you have purple discolouration caused by tiny blood vessels in the skin, in association with your varicose veins? (Please tick one box for each leg)

	Right Leg	Left Leg
No		
Yes		

8. Do you have a rash or eczema in the area of your ankle? (Please tick one box for each leg)

	Right Leg	Left Leg
No		
Yes, but it does not require any treatment from a doctor or district nurse		
Yes, and it requires treatment from my doctor or district nurse		

9. Do you have a skin ulcer associated with your varicose veins?
(Please tick one box for each leg)

	Right Leg	Left Leg
No		
Yes		

10. Does the appearance of your varicose veins cause you concern?
(Please tick one box)

No	
Yes, their appearance causes me slight concern	
Yes, their appearance causes me moderate concern	
Yes, their appearance causes me a great deal of concern	

11. Does the appearance of your varicose veins influence your choice of clothing including tights?
(Please tick one box)

No	
Occasionally	
Often	
Always	

12. During the last two weeks, have your varicose veins interfered with your work/housework or other daily activities? (Please tick one box)

No	
I have been able to work but my work has suffered to a slight extent	
I have been able to work but my work has suffered to a moderate extent	
My veins have prevented me from working one day or more	

13. During the last two weeks, have your varicose veins interfered with your leisure activities (including sport, hobbies and social life)? (Please tick one box)

No	
Yes, my enjoyment has suffered to a slight extent	
Yes, my enjoyment has suffered to a moderate extent	
Yes, my veins have prevented me taking part in any leisure activities	

KLEM, T.m.a.l.; SYBRANDY, J.e.m.; WITTENS, C.h.a.. Measurement of Health-related Quality of Life with the Dutch Translated Aberdeen Varicose Vein Questionnaire before and after Treatment. **European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery**, [s.l.], v. 37, n. 4, p.470-476, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.036>.

ANEXO 04. Versão revisada e validada do *MINORS - Methodological items for non-randomized studies Score*

Methodological items for non-randomized studies	Score
1. A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature 2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion) 3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study 4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis. 5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated 6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events 7. Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint 8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes Additional criteria in the case of comparative study 9. An adequate control group : having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data 10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison) 11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results 12. Adequate statistical analyses: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk	
The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.	

SLIM, Karem et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *Anz Journal Of Surgery*, [s.l.], v. 73, n. 9, p.712-716, set. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>.