

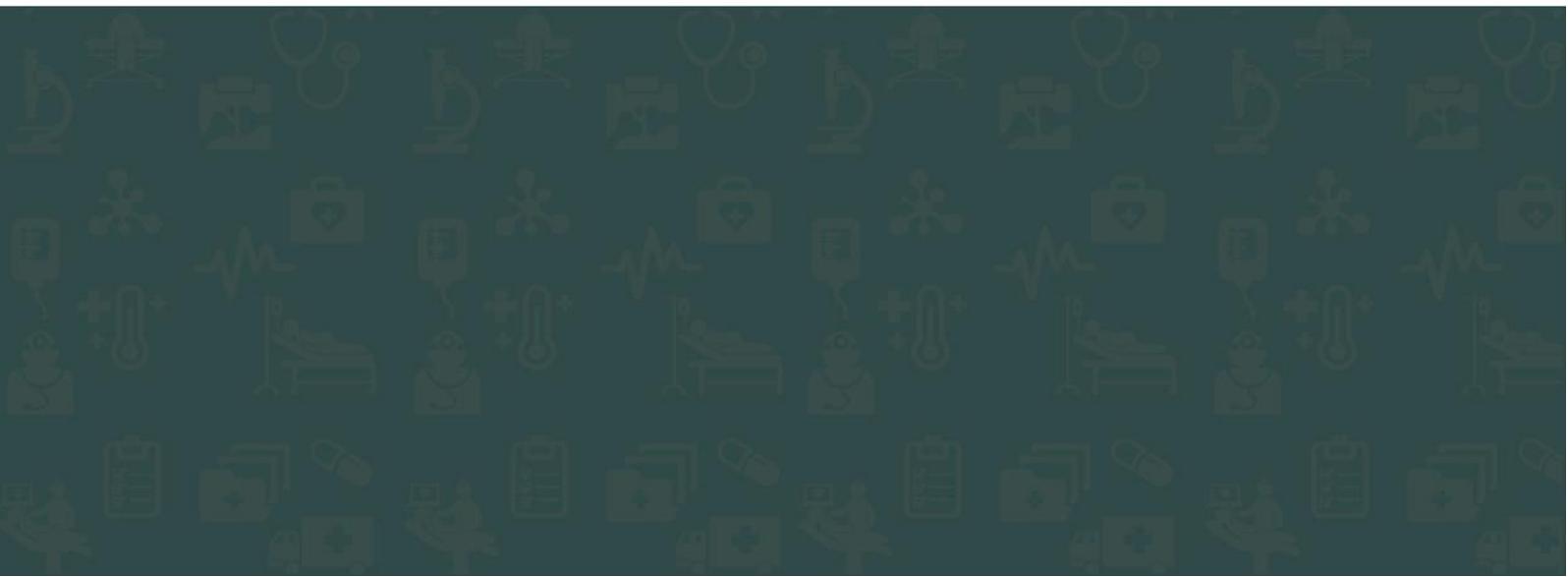
Tratamento esclerosante  
não estético de varizes  
de membros inferiores

Nº 247  
Janeiro/2017



produto/procedimento

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	2
2.	O PROCEDIMENTO .....	2
3.	AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	5
4.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	14
5.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	16
6.	DECISÃO .....	17
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	17



## **1. APRESENTAÇÃO**

O Ministro de Estado da Saúde, Ricardo Barros, solicitou à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, um levantamento e avaliação dos resultados da escleroterapia não estética de varizes de membros inferiores em homens e mulheres, notadamente aquela realizada com a chamada “técnica da espuma” com vistas à incorporação de procedimento específico na Tabela do SUS.

## **2. O PROCEDIMENTO**

As veias varicosas são veias superficiais tortuosas alargadas com pelo menos 3 mm de diâmetro que geralmente afetam as veias safenas grandes e pequenas nos membros inferiores [1, 2]. Tem como causa a diminuição da elasticidade da parede da veia e o mau funcionamento das válvulas dentro da veia, resultando em acumulação de sangue e alargamento das veias [2, 3].

Os sintomas das varizes podem variar em gravidade, indo do desconforto ocasional à ulceração grave da pele. Também podem causar considerável incapacidade, resultando em diminuição da qualidade de vida e perda de dias de trabalho [1, 2]. Quando não tratadas, podem progredir para a insuficiência venosa crônica, o que aumenta a probabilidade de danos nos tecidos e desenvolvimento de úlceras de estase venosa [1].

Os tratamentos para veias varicosas sintomáticas das pernas incluem medidas conservadoras tais como meias de compressão, elevação das pernas, caminhar e controlar o peso. Em casos com grave desconforto, ulceração ou trombose, procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos (escleroterapia, ablação a laser endovenosa, ablação por radiofrequência) ou ligadura cirúrgica e excisão (remoção de veias) podem ser usados para destruir ou remover os vasos afetados [49, 51]. Vale ressaltar que esses tratamentos são indicados e realizados por necessidades clínicas e não por questões estéticas e que independente da técnica utilizada, a destruição ou retirada da veia varicosa não traz nenhum problema para as pernas, uma vez que a veia tratada já não funcionava direito mesmo. Neste



sentido, o fluxo de sangue é automaticamente desviado para outras veias colaterais e profundas [50].

Dos procedimentos minimamente invasivos a escleroterapia é usada para tratar os vasos sanguíneos ou malformações dos vasos sanguíneos (malformações vasculares) e também os do sistema linfático. A técnica se apresenta em três modalidades: Escleroterapia com substância líquida, Escleroterapia com espuma e Escleroterapia a laser, sendo esta última, em geral, utilizada em associação com a escleroterapia líquida ou espuma. O laser trata as varizes por cauterização enquanto a escleroterapia líquida ou espuma trata por inflamação do vaso e não são todos os tipos de pele que podem receber os pulsos de laser. A técnica da escleroterapia consiste em injetar nos vasos as substâncias esclerosantes em forma líquida ou na forma de espuma e em diversas concentrações e volumes, dependendo do vaso alvo a ser tratado. A substância injetada causa esclerose (destruição e cicatrização) da veia selecionada. É uma técnica que necessita de repetições, mas dispensa anestesia e pode ser realizada em ambulatório, por médicos treinados, para ser efetiva [50,51]. Essa técnica apresenta-se como uma possibilidade de tratamento para varizes, pois permite inativar a veia insuficiente, ocluindo-a através de uma ablação química [4]. A ablação por cateteres é indicada em varizes de maior calibre e a técnica consiste na introdução de um pequeno tubo (cateter) dentro da variz, que pode ser destruída por calor (Laser endovenoso) ou por radiofrequência. Do procedimento mais invasivo, a cirurgia, que consiste na retirada cirúrgica da veia varicosa, é feita com mínimas incisões e a hospitalização não costuma passar de um dia [50].

A escleroterapia tem sido usada como uma alternativa ou um adjuvante à cirurgia para o tratamento de varizes desde a década de 1960. Recentemente, novas abordagens como escleroterapia ultrassônica, escleroterapia com espuma e endoscleroterapia têm sido propostas para melhorar a segurança e a eficácia da escleroterapia padrão (sem orientação ecográfica) [50]. A escleroterapia ecoguiada utiliza a ecografia vascular (aparelho de Ultrassom com Doppler) para a visualização da espuma dentro do vaso, o que viabiliza a aplicação da quantidade mínima necessária de substância esclerosante, permitindo maior segurança e eficácia do método, melhorando os seus resultados [8, 24]. Desta forma, a escleroterapia ecoguiada é considerada uma técnica simples, segura e eficaz, com baixo índice de complicações, podendo ser realizada em ambiente ambulatorial para o tratamento de varizes de membros inferiores, com uso de anestesia local, permitindo ao paciente o retorno domiciliar imediato e a volta breve às atividades laborais [9, 10, 11, 35, 36]. Além disso, a



ecoescleroterapia pode ser repetida várias vezes no caso de recorrência das veias incompetentes [12].

A substância esclerosante pode ter a apresentação na forma de líquido ou espuma, entretanto, a espuma é a mais comumente realizada e tem se apresentado mais eficaz do que o líquido em causar esclerose [50]. A formação da espuma é realizada pela combinação de um agente esclerosante, geralmente polidocanol ou tetradecil sulfato de sódio, com ar, dióxido de carbono ou uma mistura de dióxido de carbono / oxigênio [33, 36, 45, 48]. O polidocanol (lauromacrogol 400) é um detergente não iônico e um anestésico local. Está disponível em diferentes concentrações, por exemplo, 0,25%, 0,5%, 1%, 2% e 3% (isto corresponde a 5, 10, 20, 40, 60 mg, respectivamente, numa ampola de 2 mL ). A dose de 2 mg de POL por kg de peso corporal e por dia não deve ser excedida. O tetradecil sulfato de sódio é um fármaco esclerosante não iônico detergente. É fornecido em concentrações de 0,2%, 0,5%, 1% e 3% (2, 5, 10 e 30 mg / mL, respectivamente). Doses excessivas de tetradecil sulfato de sódio podem levar a hemólise de glóbulos vermelhos e, portanto, os fabricantes recomendam limitar a dose para não mais de 4 ml de solução a 3% e não mais de 10 ml de todas as outras concentrações por sessão de tratamento [33]. No que diz respeito à escleroterapia ecoguiada com espuma, observou-se que o agente esclerosante mais utilizado foi o polidocanol, com uma concentração variando de 0,25 a 3 por cento [28, 31, 39, 40, 42, 48].

O método de Tessari ou sistema de duas seringas é o mais utilizado para o preparo da espuma. Consiste na mistura da solução esclerosante com o ar ou outro gás, com o auxílio de uma torneira de três vias conectadas a duas seringas de 10 mL com rosca, produzindo a espuma [13]. Ao passar a substância de uma seringa à outra através da torneira de três vias, faz-se a mistura ar/droga formando a espuma. São realizadas aproximadamente 20 passagens de uma seringa para a outra, com leve rotação da torneira (30 graus) para aumentar a pressão. Este método causa a homogeneização da espuma devido à diminuição no tamanho das bolhas, o que aumenta a sua estabilidade, eficácia e segurança [14, 15].

A escleroterapia ecoguiada com espuma alcança bons resultados no tratamento das varizes que não desapareceram completamente ou que voltaram a ocorrer, surgindo como alternativa a cirurgia convencional [16, 17, 24]. Não existe um consenso quanto ao número de sessões de ecoescleroterapia necessárias para que o tratamento seja considerado bem sucedido, de acordo com a literatura, esse número pode variar de um a quatro, com intervalo de sete dias entre elas, sendo que a maior parte dos tratamentos realizados foi concluída com



apenas uma sessão [18, 19, 20]. O volume e concentração da espuma são as variáveis que devem ser respeitadas e que influenciam a eficácia e segurança do tratamento [21].

Pacientes que apresentam antecedentes de trombose venosa profunda, recente ou tardia, trombofilia, gestação, neoplasia e insuficiência arterial periférica (índice tornozelo-braço < 0,8) não são indicados para tratamento com escleroterapia ecoguiada com espuma. [20].

A terapia compressiva (enfaixamento compressivo peri-operatório e/ou meia de compressão elástica) pós-tratamento com ecoescleroterapia com espuma, é apontada como necessária, embora não haja consenso sobre qual tipo de compressão deva ser utilizado [21, 22].

### **3. AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

#### **Estratégia de busca das evidências científicas**

Foi realizada uma pesquisa de literatura nas seguintes bases de dados: Trip Database, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e PubMed. Foram aplicados os seguintes filtros metodológicos: avaliações de tecnologia em saúde, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e diretrizes de prática clínica. A busca limitou-se à população humana e aos documentos em língua portuguesa e inglesa.

#### **Métodos e critérios de seleção**

Foram selecionados os resultados da pesquisa de literatura para identificar publicações relevantes, com base no título da publicação e no resumo. Artigos de texto completo foram considerados para inclusão com base nos critérios de seleção listados no Quadro 1.

**Quadro 1 – Critérios de seleção**

População	Pacientes com varizes
Intervenção	Escleroterapia guiada por ultrassom (líquido ou espuma)
Comparador	Tratamento padrão - cirurgia
Resultados	Benefícios clínicos e danos clínicos



Desenhos de Estudo	Avaliações de tecnologia em saúde, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, diretrizes de prática clínica
--------------------	---

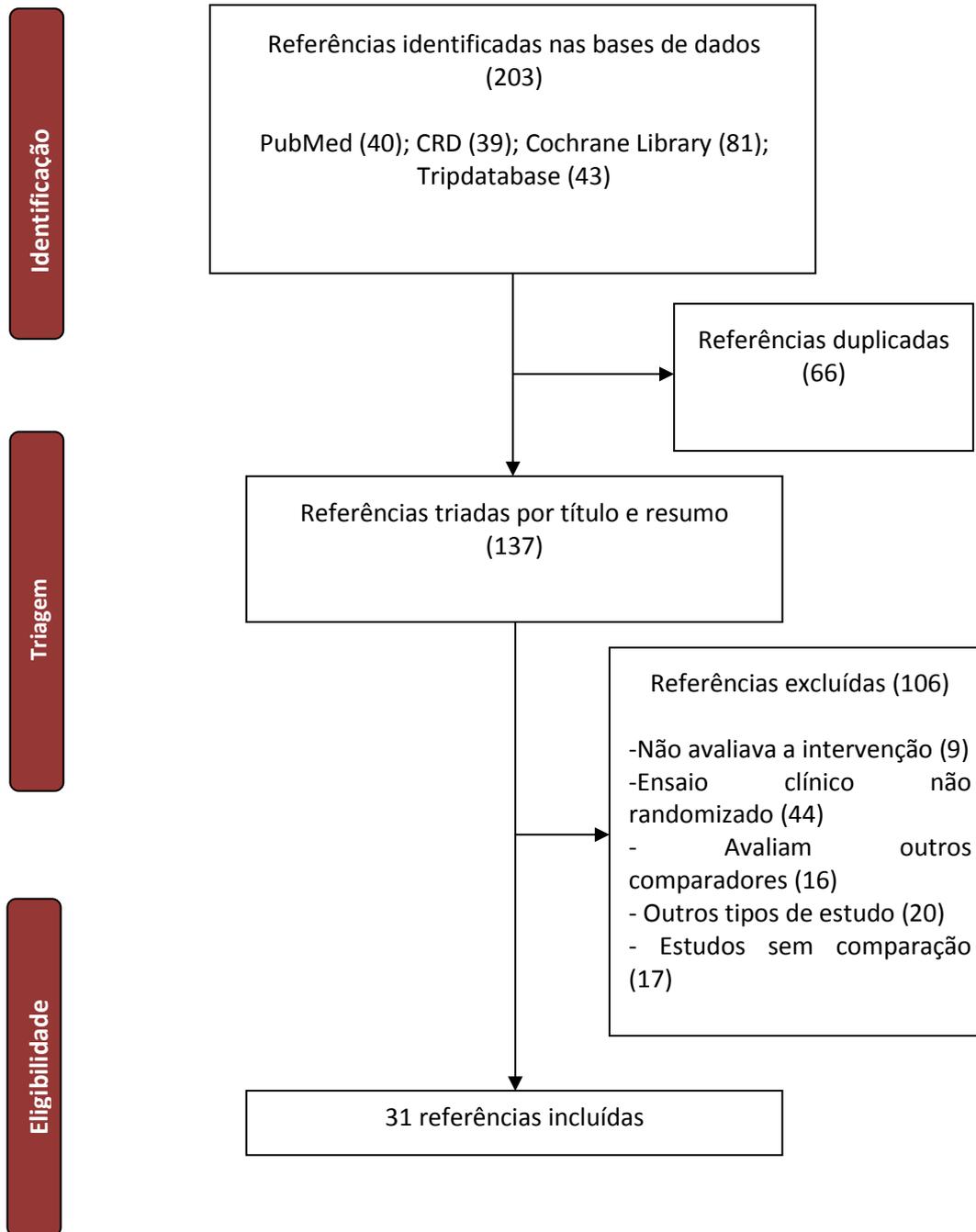
#### Critério de exclusão

Foram excluídos os estudos que não eram revisões sistemáticas, não-randomizados, duplicados e/ou que já estavam incluídos em uma revisão sistemática ou em uma avaliação de tecnologia em saúde, se uma atualização mais recente estava disponível, ou se não cumprissem os critérios de inclusão.

#### Resumo das evidências clínicas

Foram identificados 203 artigos na busca bibliográfica. Após seleção de títulos e resumos e exclusão dos estudos que não eram revisões sistemáticas e que não eram randomizados, 31 artigos foram selecionados para triagem de texto completo. Dos estudos incluídos, quatro são avaliações de tecnologia em saúde [24, 25, 26, 27], seis são revisões sistemáticas [28, 29, 30, 31, 32, 57], cinco são meta-análises [34, 35, 36, 37, 38], 12 são ensaios clínicos randomizados [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 52, 54, 55, 56] e quatro são diretrizes de prática clínica [33, 47, 48, 53] (Figura 1).

**Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências clínicas incluídas**





Dos resultados apresentados, a maioria são de estudos que comparavam a cirurgia convencional com a escleroterapia guiada por ultrassom com espuma, ou a escleroterapia guiada por ultrassom com líquido e a com espuma, sendo todos esses procedimentos indicados para tratamento não estético das varizes de membros inferiores.

### **Eficácia**

Os estudos que avaliam a **eficácia** da escleroterapia com espuma para o tratamento das varizes de membros inferiores, de um modo geral, sugerem que esse tratamento é eficaz [24, 30, 34, 35, 36, 39, 40, 41]. Os que compararam a escleroterapia guiada por ultrassom com espuma e a cirurgia convencional (safenectomia por “stripping”), concluem que a escleroterapia é pelo menos tão eficaz quanto à cirurgia no tratamento de varizes de membros inferiores [30, 34, 37, 39, 40, 41]. No que se refere à avaliação da recorrência clínica, tanto na comparação entre os estudos, como na meta-análise de modelo de efeitos aleatórios, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (OR 1,74; IC 95%: 0,97 a 3,12,  $p=0,06$ ,  $I^2=55\%$ ) [30, 40, 41]. Um estudo holandês prospectivo, controlado e randomizado, apresentou uma taxa de recidiva das varizes tratadas com escleroterapia (espuma) de 11,3% em dois anos, sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,407$ ) quando comparada a cirurgia convencional, que apresentou 9,0% de recidiva no mesmo período [39]. Quanto à oclusão venosa completa, com base em três estudos, uma revisão sistemática observou que não houve diferença significativa entre os grupos quando a escleroterapia com espuma foi comparada com cirurgia envolvendo stripping (RR 0,86; IC 95%: 0,67; 1,10) [30]. Resultado semelhante foi encontrado pelo estudo de Lattimer e colaboradores (2012), cuja taxa de oclusão da veia safena magna acima do joelho (sem refluxo coexistente), aos três meses, não foi significativamente diferente entre os grupos de intervenção, escleroterapia e cirurgia, ( $p=0,596$ ) [46]. As recidivas sintomáticas apresentaram OR de 1,28 (IC 95% 0,66 a 2,49) [39]; as recanalizações iniciais tiveram OR de 0,66 (IC 95% 0,20 a 2,12) e as recanalizações tardias tiveram OR de 5,05 (IC 95%: 1,67 a 15,28) [40]; as neovascularizações foram relatadas apenas no grupo cirurgia, OR de 0,05 (IC 95% 0,00 a 0,94) por isso o IC foi muito amplo [41]. As falhas técnicas relatadas em dois estudos [40, 41] não mostraram-se diferentes entre os grupos, OR de 0,44 (IC 95% 0,12 a 1,57;  $p=0,20$ ) na meta-análise de modelo de efeito fixo, embora, as estimativas pontuais de ambos os estudos favoreciam a escleroterapia com espuma. Quando avaliado cinco anos após a intervenção, a cirurgia convencional foi mais eficaz na obliteração da veia safena magna do que a



escleroterapia com espuma, visto que a escleroterapia mostrou-se associada a taxas substanciais de refluxo da veia safena magna [42]. Um ensaio clínico randomizado, com acompanhamento de 10 anos, constatou que o risco de desenvolver novas veias foi significativamente maior após a escleroterapia de espuma do que a cirurgia (RR 1,4, IC 95%: 1,02 a 1,8) [30]. No que se refere ao tempo de recuperação, um estudo (n = 272) descobriu que o tempo de retorno dos pacientes à atividade normal foi significativamente menor após o tratamento com escleroterapia quando comparada com a cirurgia (média de dois dias versus 13 dias) [30, 43, 44, 46], achado semelhante ao encontrado no estudo de Venermo e colaboradores (2016), no qual a licença por doença foi mais curta após a escleroterapia (média 1 dia) do que após a cirurgia (12 dias) [45], e em dois ensaios clínicos randomizados, nos quais, um observou um tempo médio até o retorno ao trabalho ou de volta à atividade normal de dois dias (intervalo: 0 a 6) no grupo de escleroterapia com espuma e de 8 dias (intervalo: 5 a 20) no grupo cirúrgico, ( $p < 0,001$ ) [44] e o outro relatou que os participantes retornaram a uma ampla gama de comportamentos mais rapidamente após a escleroterapia do que após a cirurgia ( $p < 0,05$ ) [27].

As evidências de **ensaios clínicos randomizados** sugerem que a escolha do agente esclerosante, dose, formulação (espuma versus líquido), compressão local, grau e comprimento de compressão não têm efeito significativo sobre a eficácia da escleroterapia para varizes. As evidências científicas encontradas corroboram com o consenso atual da prática clínica de indicação da escleroterapia para tratamento de varizes recorrentes após cirurgia e veias [52]. Não existem muitos estudos comparativos entre as substâncias utilizadas, mas revisões sobre este tópico não demonstraram superioridade de algum esclerosante sobre outro [53]. Um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado, realizado em pacientes com incompetência da veia safena magna comparou a eficácia relativa do polidocanol quando utilizado como espuma ou líquido no tratamento. A espuma esclerosante utilizada neste estudo foi duas vezes mais eficaz que o líquido a partir do qual a espuma foi preparada [54], achado semelhante ao encontrado no estudo de Yamaki et al (2008), que ao comparar o desfecho clínico entre a escleroterapia guiada por ultrassom com espuma e a escleroterapia guiada por ultrassom com líquido em pacientes com malformações venosas, observou que a proporção de desaparecimento total e recanalização parcial foi significativamente maior nos pacientes tratados com espuma ( $p=0,002$ ). Além disso, a quantidade de substância esclerosante, polidocanol e oleato de etanolamina, utilizada foi significativamente menor nos doentes que foram tratados com espuma,  $p=0,022$  e  $p=0,005$ ,



respectivamente [55]. Resultados do ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia do polidocanol em forma de espuma em comparação com a forma líquida também observou que a escleroterapia com espuma tem maior eficácia no tratamento de varizes em comparação com a escleroterapia líquida convencional, eficácia de 92,0% e 76,0%, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa, após 15, 30 e 90 dias [56].

**Revisões sistemáticas e meta-análises** das evidências disponíveis que comparam a eficácia da cirurgia com a da escleroterapia com espuma no tratamento das varizes primárias mostraram que a escleroterapia foi avaliada como significativamente melhor do que a cirurgia em um ano. Entretanto, essa eficácia, a longo prazo, em termos de recorrência ou de novas varicosidades apresenta-se menos segura [28, 29, 30, 35, 38]. Após um ano, a escleroterapia apresentou piores resultados quando comparada a cirurgia, ou seja, os benefícios com escleroterapia foram menores [28, 35, 38], e no período de três a cinco anos após o tratamento, a cirurgia mostrou melhores resultados [28, 35]. Dessa forma, os autores concluíram que não havia evidências suficientes para recomendar preferencialmente o uso de escleroterapia ou da cirurgia para o tratamento de veias varicosas [28]. Quanto às **revisões sistemáticas** que compararam a eficácia e segurança da escleroterapia de espuma versus escleroterapia líquida para o tratamento de varizes primárias dos membros inferiores, observou-se que a escleroterapia com espuma apresentou eficácia muito maior do que a líquida [57].

As **diretrizes de prática clínica** indicam que os procedimentos não invasivos, incluindo a escleroterapia guiada por ultrassom com espuma, no curto prazo, não são inferiores à cirurgia em termos de eficácia clínica no tratamento de veias com insuficiência crônica, com benefícios potenciais em termos de complicações e de tempo para retornar à atividade normal [47, 48]. Uma avaliação de tecnologia em saúde feita pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária da Argentina (IECS) recomenda este procedimento como opção terapêutica para síndromes sintomáticas de varizes, veias safena incompetentes, varizes reticulares, telangiectasias e varizes residuais após realização de outros tratamentos [26]. Enquanto que, a diretriz do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou a seguinte hierarquia de procedimentos para o tratamento de varizes: ablação por radiofrequência; terapia endovascular a laser; escleroterapia guiada por ultrassom com espuma; e cirurgia. Sendo que nos casos de mulheres grávidas foi recomendado o uso das meias de compressão em vez de tratamento intervencionista [48].



No Brasil, a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular no ano de 2015 publicou o Projeto Diretrizes SBACV sobre insuficiência venosa crônica: diagnóstico e tratamento. Este documento, através de uma revisão de literatura, considera que a escleroterapia, apesar de ser considerado um método seguro, de fácil execução, de baixo custo e ambulatorial, tem um alto índice de recorrência, em especial em veias tronculares de grande calibre, podendo atingir 90% em seis anos. Além disso, quando comparado a cirurgia convencional, concluíram que a escleroterapia se mostrou menos eficiente devido as maiores taxas de insucesso primário e recidiva em curto e médio prazo. Neste sentido, indicaram o uso de escleroterapia com espuma como uma excelente alternativa no tratamento das safenas insuficientes e das veias residuais ou recidivadas em curto prazo após um tratamento cirúrgico ou por termoablação [53].

Estudos que compararam a **efetividade** da escleroterapia guiada por ultrassom com espuma com a cirurgia convencional mostraram que a escleroterapia resultou em um tempo de tratamento mais curto, menor dor pós-operatória e menor tempo de licença por doença com uma recuperação mais rápida do que a cirurgia tradicional [35, 43, 44, 45, 46]. Um ensaio clínico randomizado determinou que o tratamento das varizes de membros inferiores não tem muita influencia na dor, com a pontuação semelhante para, "mais", "estável" ou "menos" dor entre três momentos no tempo (3, 12 e 24 meses) e não houve diferenças entre os grupos [39]. Entretanto, outros estudos observaram menos dor pós-operatória nos pacientes do grupo de tratamento com escleroterapia do que aqueles do grupo cirúrgico, ( $p < 0,001$ ) [40, 45], apresentando a mediana da pontuação da dor, medida numa escala analógica visual (visual analogue scale-VAS), durante sete dias após o tratamento de 33 entre 100 (IQR 18 a 54) com cirurgia e de 14 entre 100 (IQR 6 a 34) com escleroterapia ( $p = 0,005$ ) [46].

Quando avaliada a **qualidade de vida**, desde a linha de base até dois anos de acompanhamento, observaram-se melhorias semelhantes, em ambos os grupos de tratamento, na pontuação de utilidade do EuroQol 5D (EQ-5D) ( $p = 0,889$ ), bem como melhorias semelhantes em ambos os grupos medido pelo Índice de Gravidade Clínica Venosa (VCSS), ( $p = 0,232$ ) [27, 39], corroborando com o estudo de Lattimer e colaboradores (2012) cujo VCSS foi um (amplitude inter-quartis-IQR 0 a 3) para cirurgia e dois (IQR 1 a 4) para escleroterapia ( $p = 0,817$ ) [46]. O estudo de Biemans e colaboradores (2013) relatou melhoria nas pontuações do Questionário de Qualidade de Vida de Insuficiência Venosa Crônica (CIVIQ2) e do EQ-5D em todos os grupos de tratamento (escleroterapia com espuma, terapia endovascular a laser e



cirurgia) aos três meses, permanecendo estável até um ano, sem diferenças significativas entre os grupos [41]. Entretanto, quando avaliado cinco anos após a intervenção, a escleroterapia com espuma apresentou índices de qualidade de vida inferiores comparado com a cirurgia convencional, medidos através do CIVIQ2, enquanto que as pontuações do EQ-5D melhoraram igualmente em ambos os grupos [42]. O estudo desenvolvido por Rasmussen e colaboradores (2011) relatou deteriorações para ambos os grupos de tratamento (cirurgia e escleroterapia) através da pontuação do Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) por três dias, seguido de melhores escores por um ano, sendo que o grupo tratado com a escleroterapia apresentou melhor desempenho no curto prazo para os domínios dor corporal e funcionamento físico [40], entretanto, o ganho de saúde na pontuação do componente mental do SF-36 para a espuma foi semelhante ao da cirurgia [27]. Um ensaio clínico controlado randomizado não observou diferenças nos escores dos componentes do EQ-5D ou do SF-36 na cirurgia versus escleroterapia com espuma aos 6 meses [27]. O Índice Aberdeen de gravidade dos sintomas de varizes (Aberdeen Varicose Vein Symptom Severity Score-AVSS) melhorou significativamente em comparação com os valores pré-operatórios em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles [40, 45]. Quanto a mediana do escore do Questionário Aberdeen de Veias varicosas (Aberdeen Varicose Vein Questionnaire-AVVQ), um estudo observou, aos três meses, 5,8 (IQR 2,5 a 12,2) para cirurgia e 12,4 (IQR 6 a 21,9) para escleroterapia ( $p=0,062$ ) [46]. Entretanto, um ensaio clínico controlado randomizado comparando o tratamento de escleroterapia com espuma e cirurgia, observou que o ganho de saúde obtido no AVVQ com espuma foi significativamente menor do que com a cirurgia aos 6 meses [tamanho do efeito - 1,74, intervalo de confiança 95% (IC) -2,97 a -0,50;  $p=0,006$ ] [27]. Outro estudo clínico randomizado observou que a escleroterapia resultou em melhorias equivalentes na qualidade de vida, mas significativamente maior quanto ao refluxo residual da veia safena magna, aos 12 meses de acompanhamento, quando comparada a cirurgia [45].

### **Segurança - Efeitos colaterais e complicações**

Os resultados de estudos abrangentes revelam que a escleroterapia guiada por ultrassom com espuma é um procedimento simples, seguro e eficaz para o tratamento de distúrbios venosos [36, 44]. Eventos adversos como distúrbios visuais, confusão transitória e outros sintomas sistêmicos foram relatados em taxas menores que 6% (variação de 0 a 5,9%). A ocorrência de cefaleia variou de 0 a 23,05%. Os eventos adversos locais geralmente mais



comuns foram: trombose venosa menor (0 a 17,6%); tromboflebite (0 a 45,8%); pigmentação da pele (0 a 66,7%); dor no local da injeção (0,6 a 41,0%); e lesão neurológica local (0 a 0,7%). Outros eventos adversos incluíram hematoma, reação alérgica local e dor lombar (variação de 0 a 11,2%) [30].

Estudos comparativos observam menos complicações procedurais no grupo da escleroterapia com espuma (7%) do que na cirurgia (8%) ( $p < 0,001$ ) [27]. Em geral, os riscos relativos da maioria dos eventos adversos não diferiram significativamente entre a escleroterapia de espuma e a cirurgia, ou seja, ocorre uma distribuição semelhante de complicações entre as duas intervenções [30, 31, 32].

No ensaio clínico randomizado realizado por Bountouroglou e colaboradores (2006) observaram-se, no pós-operatório, poucas complicações em ambos os grupos, não apresentando complicações importantes. Quatro pacientes (13,3%) no grupo de espuma necessitaram de uma segunda sessão de escleroterapia para obliteração completa do sistema da veia safena magna e no grupo de cirurgia “stripping”, dois pacientes (7%) precisaram de uma sessão de escleroterapia adicional para obliteração completa de suas veias residuais. Cinco pacientes (17%) no grupo de espuma desenvolveram pigmentação da pele e três (10%) tiveram um episódio de tromboflebite superficial autolimitada. No grupo cirúrgico, dois pacientes (9%) se queixaram de sintomas sugerindo lesão do nervo safeno e um (4%) desenvolveu úlcera cutânea após escleroterapia por injeção líquida para suas varizes residuais [44].

Uma revisão sistemática relatou taxas de eventos adversos graves no tratamento com escleroterapia inferiores a 6% (variação de 0 a 5,7%) [30, 31], sendo que a necrose cutânea e a ulceração apresentaram taxas menores que 4% (variação de 0 a 3,6%) [30] e a trombose venosa profunda ocorreu a uma taxa menor que 1% (variação de 0,1 a 18%), índices considerados baixos quando comparados aos índices das técnicas convencionais [30, 31]. As **revisões sistemáticas** que compararam a eficácia e segurança da escleroterapia de espuma versus escleroterapia líquida para o tratamento de varizes primárias dos membros inferiores não encontraram diferenças estatísticas significativas entre a escleroterapia líquida e a espuma para os efeitos colaterais [57].

Resultados do **ensaio clínico randomizado** que avaliou a eficácia do polidocanol em forma de espuma em comparação com a forma líquida, no que se refere ao perfil de segurança



através do monitoramento de algumas complicações, observou a incidência de dor, inflamação e pigmentação significativamente maior no grupo de espuma do que no grupo líquido aos 15 e 30 dias [56]. Entretanto, no estudo de Yamaki et al(2008), que comparou a escleroterapia guiada por ultrassom com espuma e a escleroterapia guiada por ultrassom com líquido em pacientes com malformações venosas, observou que não houve complicações importantes relacionadas à escleroterapia em ambos os grupos [55].

Em geral, os estudos comparativos foram demasiado pequenos para detectar de forma viável diferenças nos eventos adversos raros ao nível das taxas relatadas [30].

#### **4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

A análise de impacto orçamentário foi realizada a fim de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação do procedimento “tratamento esclerosante não estético de varizes de membros inferiores”, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, com um horizonte de 3 anos, de 2017 a 2019.

Para a concepção do modelo de avaliação de impacto orçamentário, considerou-se como estimativa do número de procedimentos para os anos de 2017 a 2019, a média da produção dos tratamentos cirúrgicos de varizes bilateral e unilateral de 2013 a 2015, realizados pelo SUS, totalizando 74.475 procedimentos, sendo 46.968 bilateral e 27.507 unilateral. Considerou-se também mais duas situações possíveis, tendo em vista a expectativa de ampliação de acesso a partir da criação do novo procedimento: uma em que ocorra à realização do dobro dos procedimentos estimados, representando 148.949 procedimentos, sendo 93.935 bilaterais e 55.014 unilaterais; e a outra, em que ocorra a realização do estimado mais a metade dessa quantidade, representando 111.712 procedimentos, sendo 70.452 bilaterais e 41.261 unilaterais.

O valor dos procedimentos realizados pelo SUS, tratamento cirúrgico de varizes bilateral, unilateral e ultrassonografia doppler colorido de vasos, foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos do SUS – SIGTAP/SUS, sendo R\$ 581,04; R\$ 483,37; e R\$ 39,60 respectivamente, referentes à Janeiro de 2017. O valor do procedimento a ser criado, tratamento esclerosante não estético de varizes de membros inferiores unilateral,



foi calculado tendo como referência o valor dos procedimentos do SIGTAP/SUS: 03.03.06.030-1 tratamento de varizes dos membros inferiores c/ úlcera (R\$ 261,18) e 02.05.01.004-0 ultrassonografia doppler colorido de vasos (R\$ 39,60) totalizando R\$ 300,78. O valor do tratamento esclerosante não estético de varizes de membros inferiores bilateral foi calculado considerando-se o valor do procedimento 03.03.06.030-1 tratamento de varizes dos membros inferiores c/ úlcera (R\$ 261,18) do SIGTAP/SUS acrescido de 20% desse valor (R\$ 52,24) - mesmo acréscimo percentual encontrado entre os procedimentos 04.06.02.056-6 tratamento cirúrgico de varizes (bilateral) e 04.06.02.057-4 tratamento cirúrgico de varizes (unilateral) do SIGTAP/SUS - e do valor de dois procedimentos 02.05.01.004-0 ultrassonografia doppler colorido de vasos (R\$ 79,20), totalizando R\$ 392,62.

Foram considerados quatro cenários possíveis: dois cenários em que ocorre a substituição de 10% e 50% do procedimento referência, tratamentos cirúrgicos de varizes bilateral e unilateral, pelo tratamento esclerosante não estético; e dois cenários com a manutenção do procedimento referência em 100%, tendo um acréscimo de 50% e 100% de tratamento esclerosante não estético, sendo estes dois últimos cenários, os mais otimistas, considerando a ampliação de acesso uma consequência da incorporação do novo procedimento. Como resultado, observou-se um impacto orçamentário incremental em três anos (diferença de custos entre o cenário com o novo procedimento e o cenário de referência) para a realização do procedimento de tratamento esclerosante não estético unilateral e bilateral de: -R\$ 4.161.701,63 (para o cenário de 10%); -R\$ 20.808.508,13 (para o cenário de 50%); R\$ 40.070.719,31 (para o cenário de 100% do procedimento referência acrescido de 50% do tratamento esclerosante); e R\$ 80.141.438,63 (para o cenário de 100% do procedimento referência acrescido de 100% do tratamento esclerosante) (Tabela 1).



**Tabela 1 - Impacto Orçamentário da incorporação do Procedimento de escleroterapia não estética de varizes de membros inferiores ecoguiada, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em REAIS (R\$), de 2017 a 2019.**

<b>Cenários</b>	<b>Total (3 anos)</b>	<b>Impacto Orçamentário Incremental por ano</b>	<b>Impacto Orçamentário Incremental (3 anos)</b>
<b>Sem Incorporação (referência)</b>	R\$ 121.758.454,89		-
<b>10% de Incorporação (Cenário 1)</b>	R\$ 117.596.753,26	<b>-R\$ 1.387.233,88</b>	<b>-R\$ 4.161.701,63</b>
<b>50% de Incorporação (Cenário 2)</b>	R\$ 100.949.946,76	<b>-R\$ 6.936.169,38</b>	<b>-R\$ 20.808.508,13</b>
<b>100% referência + 50% de Incorporação (Cenário 3)</b>	R\$ 161.829.174,20	R\$ 13.356.906,44	R\$ 40.070.719,31
<b>100% referência + 100% de Incorporação (Cenário 4)</b>	R\$ 201.899.893,52	R\$ 26.713.812,88	R\$ 80.141.438,63

## **5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 4ª reunião extraordinária do plenário do dia 12/01/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do procedimento para o tratamento esclerosante não estético de varizes de membros inferiores. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 229/2017.



## 6. DECISÃO

### PORTARIA Nº 4, DE 31 DE JANEIRO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar procedimento para o tratamento esclerosante não estético de varizes de membros inferiores no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado procedimento para o tratamento esclerosante não estético de varizes de membros inferiores, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raju S, Neglen P. Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med*. 2009 May 28; 360(22):2319-27.
2. Tisi PV. Varicose veins. *Clin Evid (Online) [Internet]*. 2011 [cited 2014 Aug 19]; 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217733>
3. Clarke H, Smith SR, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Role of venous elasticity in the development of varicose veins. *Br J Surg*. 1989 Jun; 76(6):577-80.
4. Redondo P, Cabrera J. Microfoam sclerotherapy. *Semin Cutan Med Surg*. 2005; 24:175–83.
5. Morrison N. Ultrasound-guided foam sclerotherapy: safety and efficacy. *Phlebology*. 2009; 24: 239.



6. Zimmet SE. Sclerotherapy treatment of telangiectasias and varicose veins. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2003; 6:116–20.
7. Ultrasound-guided foam sclerotherapy for varicose veins. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Fevereiro 2013. Disponível em: <<http://publications.nice.org.uk/ultrasound-guided-foam-sclerotherapy-for-varicose-veins-ipg440/about-this-guidance>>
8. Cavezzi A and Parsi K. Complications of foam sclerotherapy. *Phlebology* 2012; 27 Suppl 1:46–51.
9. Cabrera J, Redondo P, Becerra A, et al. Ultrasound-guided injection of polidocanol microfoam in the management of venous leg ulcers. *Arch Dermatol.* 2004; 140(6):667-73.
10. Bastos FR, Lima AE, Assumpção AC. Ecoescleroterapia de varizes com espuma: revisão de literatura. *Rev Méd Minas Gerais.* 2009; 19:38–43.
11. Bunke N, Brown K, Bergan J. Foam sclerotherapy: techniques and uses. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2009; 21:91–3.
12. de Waard MM, der Kinderen DJ. Duplex ultrasonography-guided foam sclerotherapy of incompetent perforator veins in a patient with bilateral venous leg ulcers. *Dermatol Surg.* 2005; 31:580–3.
13. Tessari L. Nouvelle technique d’obtention de la scléro-mousse. *Phlébologie.* 2000; 53:129-33.
14. Simka M. Principles and technique of foam sclerotherapy and its specific use in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011 Sep; 10(3):138-45.
15. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg.* 2001; 27:58-60.
16. Darvall, KA. Et al. Duplex ultrasound outcomes following ultrasound-guided foam sclerotherapy of symptomatic recurrent great saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Jul; 42(1):107-14.
17. Markel A. Varicose veins: more than simply an esthetic problem. *Isr Med Assoc J.* 2007 Feb; 9(2):112-4.
18. Silva MAM et al. Resultados do tratamento da Insuficiência Venosa Crônica grave com espuma de polidocanol guiada por ultrassom-. *J Vasc Bras* 2012, 11 (3): 206-11.
19. Ceratti, S. et al. Ecoescleroterapia com espuma no tratamento da insuficiência venosa crônica. *Radiol Bras.* 2011 Mai/Jun; 44(3):167–171.



20. Figueiredo M et al. Ecoescleroterapia com microespuma em varizes tronculares primárias. *J Vasc Bras* 2006, 5 (3):177-83.
21. Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC. 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy. *Vasa* 2008; 37(S71):3-29.
22. Agus GB, Allegra C, Antignani PL, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int Angiol.* 2005; 24:107-68.
24. Harstall C, Corabian P. Sclerotherapy for leg varicose veins. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). IP-19 Information Paper. 2004.
25. Boissier C, Beuzon S. Treatment of leg varices. Paris: L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante (ANAES) 2004.
26. Mengarelli, C. et al Ultrasound-guided sclerotherapy with foam in chronic vein insufficiency. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N 460. 2016.
27. Brittenden, J. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of foam sclerotherapy, endovenous laser ablation and surgery for varicose veins: results from the Comparison of LAser, Surgery and foam Sclerotherapy (CLASS) randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2015; 19(27).
28. Rigby, KA. et al. Surgery versus sclerotherapy for the treatment of varicose veins. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4):CD004980.
29. Carroll, C. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of minimally invasive techniques to manage varicose veins: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2013; 17(48): 1-141.
30. Jia, X. et al. Systematic review of the safety and efficacy of foam sclerotherapy for venous disease of the lower limbs . Aberdeen: University of Aberdeen, Health Services Research Unit . ReBIP Report. 2006.
31. Jia, X. et al. Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg* 2007; 94(8):925-36. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.5891>
32. Nesbitt, C. et al. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 7:CD005624.



33. Rabe, E et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 2014, Vol. 29(6) 338–354.
34. van den Bos, R. et al. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery* 2009; 49(1): 230-239.
35. Murad, MH. Et al. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *Journal of Vascular Surgery* 2011; 53(5 Supplement): 49S-65S.
36. Rathbun, S; Norris, A; Stoner, J. Efficacy and safety of endovenous foam sclerotherapy: meta-analysis for treatment of venous disorders *Phlebology* 2012; 27:105–117.
37. Carroll, C. et al. Systematic review, network meta-analysis and exploratory cost-effectiveness model of randomized trials of minimally invasive techniques versus surgery for varicose veins *BJS* 2014; 101: 1040–1052.
38. Siribumrungwong, B. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Endovenous Ablation and Surgical Intervention in Patients with Varicose Vein *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 44 (2012) 214-223.
39. Shadid, N. et al. Randomized clinical trial of ultrasound-guided foam sclerotherapy versus surgery for the incompetent great saphenous vein. *British Journal of Surgery* 2012 Aug; 99(8):1062–70.
40. Rasmussen, LH. Et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *British Journal of Surgery* 2011; 98(8):1079–87.
41. Biemans, AA. Et al. Comparing endovenous laser ablation, foam sclerotherapy, and conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Journal of Vascular Surgery* 2013; 58(3):727–34.
42. van der Velden, S. K et al. Five-year results of a randomized clinical trial of conventional surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with great saphenous varicose veins *BJS* 2015; 102: 1184–1194.
43. Rautio, T. et al. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. *Journal of Vascular Surgery* 2002; 35(5): 958-965.
44. Bountouroglou, D G. et al. Ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with sapheno-femoral ligation compared to surgical treatment of varicose veins: early results



- of a randomised controlled trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2006; 31(1): 93-100.
45. Venermo, M. et al. Randomized clinical trial comparing surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of great saphenous varicose veins. *BJS* 2016; 103: 1438-1444.
  46. Lattimer CR, et al. Cost and effectiveness of laser with phlebectomies compared with foam sclerotherapy in superficial venous insufficiency: early results of a randomized controlled trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2012; 43(5): 594-600.
  47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Endovascular thermal ablation technologies for treatment of varicose veins: a review of clinical effectiveness, safety, cost-effectiveness, and guidelines- an update [Internet]. Ottawa: CADTH; 2014 Aug 19.
  48. National Clinical Guideline Centre. Varicose veins in the legs: the diagnosis and management of varicose veins [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. [cited 2014 Jul 28]. (Clinical guideline CG168).
  49. Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy (UGFS) for varicose veins. Lansdale: HAYES, Inc.. Healthcare Technology Brief Publication Dates. 2011.
  50. Corabian, P.; Harstall, C. Sclerotherapy for leg varicose veins health technology assessment, May 2004.
  51. Beiko, D.T. et al., Aspiration and Sclerotherapy versus hydrocelectomy for treatment of hydroceles, *Urology* 2003; Apr, 61(4): 708–712.
  52. Tisi PV, Beverley C, Rees A. Injection sclerotherapy for varicose veins. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001732.
  53. Presti, C. et al. Projeto Diretrizes SBACV. Insuficiência venosa crônica diagnóstico e tratamento. 2015, 34p.
  54. Ouvry, P. et al. Efficacy of Polidocanol Foam versus Liquid in Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein: A Multicentre Randomised Controlled Trial with a 2-year Follow-up *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2008) 36, 366-370.
  55. Yamaki et al Prospective randomized efficacy of ultrasoundguided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. *J Vasc Surg* 2008; 47:578-84.



56. Ukritmanoroat T. Comparison of efficacy and safety between foam sclerotherapy and conventional sclerotherapy: a controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai.* 2011 Mar;94 Suppl 2:S3540.
57. Hamel-Desnos C, Allaert FA. Liquid versus foam sclerotherapy. *Phlebology* 2009; 24(6): 240-246.