

Cláudio Santana Ivo

**Efeito do tempo da compressão mecânica
extrínseca após escleroterapia em veias de orelhas
de coelhos**

Belo Horizonte, MG - Brasil

2009

Cláudio Santana Ivo

Efeito do tempo da compressão mecânica extrínseca após escleroterapia em veias de orelhas de coelhos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Costa Val do Rosário

Belo Horizonte, MG - Brasil

2009

II

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORIA

Magnífico Reitor da UFMG: Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profa. Dra. Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Dra. Elizabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

Sub-Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Joel Alves Lamounier

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. Edson Samezima Tatsuo - **Coordenador**

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches - **Sub-Coordenador**

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Juliano Alves Figueiredo - **Representante Discente Titular**

Dissertação de Mestrado: “**Efeito do tempo da compressão mecânica extrínseca após escleroterapia em veias de orelhas de coelhos**”, apresentada e defendida em sessão pública, por **Cláudio Santana Ivo**, para obtenção do Título de Mestre em Medicina, área de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes - UFMG
Orientador

Prof. Dr. Ricardo Costa Val do Rosário
Coorientador

Dr. Marcondes Antônio de Medeiros Figueiredo
Examinador Titular

Dr. Túlio Pinho Navarro
Examinador Titular

Profa. Dra. - Ivana Duval de Araujo - UFMG
Examinadora Suplente

Belo Horizonte, MG - Brasil

2009

IV

À Eliane, minha esposa querida, obrigado
pela firmeza, carinho, amor, dedicação e
ajuda em todos os momentos de minha vida.

Aos meus filhos, **Marcelo e Filipe**, obrigado
por existirem.

Aos meus pais, **Oscarino e Maria do
Rosário**, obrigado por me propiciarem
chegar aonde cheguei.

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Dr. Tarcizo Afonso Nunes**, meu orientador, pela paciência, amizade, disponibilidade, conhecimento e, acima de tudo, incentivo nessa caminhada.

Ao **Professor Dr. Ricardo Costa Val do Rosário**, meu coorientador, pelo apoio e estímulo.

Ao **Dr. Paulo Guilherme de Oliveira Salles**, pela realização dos estudos histológicos.

Ao **Dr. Miguel Houri Neto**, pela atenção, amizade e orientação nos estudos estatísticos.

Aos funcionários do biotério da Faculdade de Medicina da UFMG, **Marcelo Moreira de Jesus, José Maia e Derlim Severiano de Paula**, pela dedicação e cuidado com os animais.

Aos doutorandos membros da banca de pré-defesa, **Argos Soares de Matos Filho, Ajax Pinto Ferreira e Antônio Hilário Alves Freitas**, pelas valiosas sugestões e contribuições.

“Dai-me, Senhor, a perseverança das ondas do mar, que fazem de cada recuo, um ponto de partida para um novo avanço.”

Cecília Meireles

Resumo

Introdução: A terapia de compressão é reconhecida como eficaz no tratamento das doenças venosas e linfáticas. Apesar das evidências científicas quanto a algumas indicações clínicas, ainda há muito para se pesquisar. **Objetivo:** Pesquisar se o tempo de compressão venosa de até 120 horas pós-escleroterapia é suficiente para evitar a reperfusão sanguínea nas veias tratadas, após a retirada do método compressivo; avaliar se há relação entre a intensidade inflamatória na parede venosa e tecidos adjacentes e o tamanho do trombo venoso; pesquisar se a intensidade do processo inflamatório pós-escleroterapia varia com o tempo de compressão; verificar se há relação entre a presença de hemossiderina nos tecidos adjacentes ao vaso esclerosado e de coágulo na luz venosa. **Método:** Foram utilizados 28 coelhos da espécie *Oryctolagus cuniculus*, machos, distribuídos por sorteio em quatro grupos com sete animais (grupos: 0, 24, 72 e 120). Em todos foram administrados 0,25 ml de solução de polidocanol a 1% e, como controle, 0,25 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% nas veias marginais dorsais das orelhas direita e esquerda, respectivamente. Foi realizada compressão mecânica extravascular em trecho de 1,5 a 2 cm da veia perfundida, exceto nos animais do grupo 0. O tempo de compressão variou de 0 a 120 horas nos diversos grupos. Foi feito estudo anatomopatológico de trecho das veias marginais dorsais direita e esquerda de todos os animais. **Resultado:** não houve diferenças significativas nos diversos tempos de compressão, tanto no grau de trombose, como na intensidade inflamatória do vaso e tecidos vizinhos, em ambas as orelhas, inclusive no grupo controle. Observou-se correlação positiva e significativa entre a intensidade inflamatória e o tamanho do trombo, assim como entre a ocorrência de trombos e de hemossiderina. **Conclusão:** o tempo de até 120 horas de compressão não é suficiente para evitar a reperfusão após a descompressão. A intensidade do processo inflamatório no vaso e tecidos vizinhos tem relação com o tamanho do trombo e não tem relação com o tempo de compressão. A presença de hemossiderina nos tecidos adjacentes ao vaso submetido à injeção endovenosa está relacionada com a presença de coágulo na luz do vaso.

Palavras-chave: 1. Escleroterapia. 2. Soluções Esclerosantes. 3. Varizes. 4. Experimentação Animal. 5. Coelhos. 6. Dissertações Acadêmicas.

Abstract

Introduction: The compression therapy is recognized as effective in the treatment of venous and lymphatic diseases. Despite the scientific evidence on some clinical indications, there is still much to be investigated. **Objectives:** To investigate whether venous compression time of 120 hours after sclerotherapy is sufficient to prevent blood reperfusion in the veins treated after removal of the compression method; to assess whether there is any relation between the intensity of inflammation in the venous wall and adjacent tissues and the size of venous thrombus; investigate whether the intensity of the inflammatory process post-sclerotherapy varies with time compression; check for the relation between the presence of hemosiderin in tissues adjacent to the sclerotic vessel and clot in the venous lumen. **Method:** 28 male rabbits from *Oryctolagus cuniculus* species, randomly assigned to four groups of seven animals (groups: 0, 24, 72 and 120) were used. All animals were given 0.25 ml of polidocanol 1% and, as control, 0.25 ml of sodium chloride 0.9% in the dorsal marginal vein of the right and left ears, respectively. Mechanical compression was performed in extravascular section of 1.5 to 2 cm of the infused vein, except in group 0. The compression time ranged from 0 to 120 hours in different groups. Anatomic-pathology study of section was made of the right and left dorsal marginal vein of all animals. **Results:** along with the different times of compression, there were no significant differences in the degree of thrombosis, and in the intensity of inflammation of the vessel and surrounding tissue in both ears, including on the control group. There was a significantly positive correlation between the intensity of inflammatory process and size of the thrombus, as well as between the occurrence of thrombi and hemosiderin. **Conclusion:** the time up to 120 hours of compression is not sufficient to prevent reperfusion after decompression. The intensity of the inflammatory process in the vessel and surrounding tissue is related to the size of the thrombus and has no relation with time compression. The presence of hemosiderin in tissues adjacent to the vessel that received intravenous injection is related to the presence of clot in the vessel lumen.

Keywords: 1. Sclerotherapy. 2. Sclerosing solutions. 3. Varicose Veins. 4. Animal Experimentation. 5. Rabbits. 6. Academic Dissertations.

Sumário

| | |
|---|------|
| BANCA EXAMINADORA | IV |
| DEDICATÓRIA | V |
| AGRADECIMENTOS | VI |
| EPÍGRAFE | VII |
| RESUMO | VIII |
| ABSTRACT | X |
| ÍNDICE DE FIGURAS | XV |
| ÍNDICE DE TABELAS | XVII |
| | |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. OBJETIVOS | 4 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA | 6 |
| 4. MATERIAL E MÉTODO | 10 |
| 4.1 Delineamento experimental | 11 |
| 4.2 Materiais e medicamentos | 12 |
| 4.3 Injeções endovenosas das soluções de esclerosante e de cloreto de sódio | 12 |
| 4.4 Compressões das veias | 14 |
| 4.5 Medidas da força de pressão dos dispositivos compressivos | 15 |
| 4.6 Isolamento crânio-cervical | 16 |
| 4.7 Características do colar de isolamento crânio-cervical modificado | 17 |
| 4.8 Eutanásia dos animais e amputação das orelhas | 20 |
| 4.9 Exames anatomopatológicos | 21 |
| 4.10 Variáveis estudadas e testes estatísticos | 22 |
| 4.10.1 Obstrução venosa pelo trombo | 22 |
| 4.10.2 Inflamação da veia e tecidos vizinhos | 23 |
| 4.10.3 Intensidade inflamatória e tamanho do trombo | 25 |
| 4.10.4 Hemossiderina | 25 |

| | |
|---|----|
| 5. RESULTADOS | 26 |
| 5.1 Grau de obstrução por trombose venosa | 27 |
| 5.1.1 Comparação entre os tempos de compressão | 27 |
| 5.2 Inflamação da veia e tecidos vizinhos | 27 |
| 5.2.1 Correlação entre intensidade inflamatória e tamanho do trombo | 27 |
| 5.2.2 Comparação entre os diferentes tempos de compressão | 27 |
| 5.3 Associação entre a presença de trombo e hemossiderina | 28 |
| 6. DISCUSSÃO | 29 |
| 7. CONCLUSÕES | 36 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 38 |
| 9. APÊNDICES | 45 |
| 9.1 APÊNDICE 1 - Descrição dos procedimentos comuns a todos os coelhos e dos realizados em cada coelho individualmente | 46 |
| 9.2 APÊNDICE 2 - As indicações de cada amostra A_n correspondem às orelhas como unidade de amostra. Total de 56 amostras | 50 |
| 9.3 APÊNDICE 3 - Descrição dos materiais e medicamentos utilizados ... | 51 |
| 9.4 APÊNDICE 4 - Resultados de grau de trombose, intensidade de inflamação e presença ou ausência de hemossiderina nos tecidos adjacentes ao vaso tratado, em relação a cada animal e se orelha direita ou esquerda | 52 |
| 10. ANEXOS | 53 |
| 10.1 ANEXO 1 - Parecer Ético da Câmara Departamental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais | 54 |
| 10.2 ANEXO 2 - Parecer Ético do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais (CETEA) | 55 |
| 10.3 ANEXO 3 – Dispositivo para isolamento crânio-cervical em coelhos (Artigo completo – Acta Cirúrgica Brasileira) | 56 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | | |
|--------------------|---|----|
| Figura - 1 | Fotografia de gaiola de arame com animais alojados individualmente | 11 |
| Figura - 2 | Fotografia da caixa de contenção dos animais usada durante a administração endovenosa das soluções nas veias marginal dorsal direita e esquerda | 13 |
| Figura - 3 | Fotografia da margem da orelha do coelho onde se identifica a veia marginal dorsal em área depilada (seta) | 13 |
| Figura - 4 | Fotografia que ilustra punção da veia marginal dorsal da orelha de coelho | 14 |
| Figura - 5 | Fotografia do dispositivo de compressão composto por placas de plástico transparentes fixadas em pequena garra provida de mola espiral que proporciona compressão entre as duas placas plásticas | 15 |
| Figura - 6 | Fotografia da orelha do coelho que mostra a veia marginal dorsal sem (A) e com (B) o dispositivo de compressão. Nota-se, por transparência, que o trecho da veia está adequadamente colabado pelo dispositivo de compressão (setas) | 15 |
| Figura - 7 | Fotografia do Kikuhime (MediTrade, Soro, Dinamarca) que mostra momento da medida de pressão de um dispositivo compressivo utilizando o menor transdutor de pressão do aparelho | 16 |
| Figura - 8 | Fotografia do colar elizabetano, aberto, apoiado sobre superfície plana em sua face anterior (abertura do rosto do animal), que evidencia as presilhas de fechamento na posição aberta (setas pretas) e as alças de passagem da correia de fixação posicionadas junto à abertura do pescoço do aparelho (setas brancas) | 17 |
| Figura - 9 | Fotografia do coelho com o colar crânio-cervical modificado, que mostra a posição das presilhas de fechamento do dispositivo na região dorsal do pescoço (setas pretas) e o corte em meia lua que coincide com a boca do animal (setas brancas) em posição oposta às presilhas de fechamento ... | 17 |
| Figura - 10 | A: Fotografia do colar de isolamento cervical para coelhos, que mostra o corpo principal do dispositivo (b) e o divisor para isolamento das orelhas (a), separados e apoiados sobre superfície plana; B: Pormenor da fixação do divisor no corpo principal do dispositivo com amarraduras de barbante (setas) | 18 |
| Figura - 11 | Fotografia da peça divisora do compartimento posicionada (seta branca). Pormenor dos orifícios no divisor e no compartimento superior para permitir melhor ventilação das orelhas (setas pretas) | 18 |

| | | |
|--------------------|--|----|
| Figura - 12 | Desenho do coelho com o colar que enfatiza o trajeto da correia de fixação do dispositivo na região lateral do tórax, de um lado e do outro (correia vista do lado direito), e na região ventral por entre as patas dianteiras do animal (tracejada). Observar o corte em meia lua para permitir a livre alimentação do animal | 19 |
| Figura - 13 | Desenho do colar com correia de fixação em vista posterior. Observam-se as presilhas dorsais, a maneira de transposição da correia de fixação nas alças inferior e superiores do dispositivo, e as pontas livres unidas na região dorsal do pescoço com velcro | 19 |
| Figura - 14 | Fotografia anterior do colar que mostra a sua face interna dividida em dois compartimentos, superior (A) e inferior (B). Pormenor da divisão do compartimento superior para isolamento individualizado das orelhas, direita e esquerda, com simples amarradura transversa com barbante (seta) | 20 |
| Figura - 15 | Fotografia da orelha esquerda do coelho, com identificação da veia marginal dorsal, do local da punção e do segmento da orelha a ser submetido a exame anatomopatológico (retângulo) | 21 |
| Figura - 16 | Corte histológico de segmento transverso de veia, aumento 100x, que mostra presença de trombo intravascular ocluindo quase totalmente a luz do vaso (>75% = classe 4) | 22 |
| Figura - 17 | Corte histológico, corado em hematoxilina-eosina, aumento de 100x e 400x, que evidencia processo inflamatório - setas pretas - (classe 2 = moderado) localizado no cório e predominantemente mononuclear e perivascular | 24 |
| Figura - 18 | Corte histológico, aumento 100x, 400x e 1000x, corado com hematoxilina-eosina, que evidencia grânulos de hemossiderina, de coloração marrom-acastanhada, localizados na derme e dentro de macrófagos | 25 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | | |
|-------------------|---|----|
| Tabela - 1 | Medidas de pressão dos dispositivos de compressão em mmHg | 16 |
| Tabela - 2 | Correspondência das classes com os percentuais de obstrução venosa observados no estudo histológico | 23 |
| Tabela - 3 | Relação entre a classe e o grau de inflamação das veias | 24 |
| Tabela - 4 | Comparação das médias dos escores do grau de obstrução venosa por trombose por cada medicamento empregado, nos diversos tempos de compressão | 27 |
| Tabela - 5 | Comparação das médias dos escores do grau de inflamação na parede venosa e tecidos vizinhos entre os diferentes tempos de compressão, para cada medicamento utilizado | 28 |
| Tabela - 6 | Relação entre a ausência ou presença de trombos e a ausência ou presença de hemossiderina nos tecidos adjacentes ao vaso infundido | 28 |

1. Introdução

Variz é a mais comum dentre todas as alterações vasculares. Estima-se que 70% das pessoas com idade em torno de 70 anos tem algum grau de acometimento varicoso. As varizes são conceituadas como veias dilatadas, tortuosas e alongadas (MAFFEI, 2002; MERLO, 1993). Dentro desse conceito podem-se incluir as varizes reticulares do tecido subcutâneo e as telangiectasias, que são vasos intradérmicos dilatados (MAFFEI, 2002).

O tratamento dos diversos tipos de varicosidades é controverso, no sentido de existirem várias propostas terapêuticas para um mesmo grau de acometimento varicoso. Opta-se em alguns casos por tratamento clínico, com a utilização de meias elásticas de compressão graduada, orientação de mudança de hábitos de vida e eventual uso de medicamentos flebotônicos e, mais frequentemente, por tratamentos cirúrgicos e/ou escleroterápicos. São empregadas operações, escleroterapia e ablação (química, LASER, ENDOLASER, radiofrequência) e com frequência a associação desses métodos (EBERHARDT, RAFFETTO, 2005).

Nos casos das telangiectasias e varizes de reticulares, o tratamento esclerosante químico domina as indicações. Reservam-se os métodos cirúrgicos, a radiofrequência e o ENDOLASER para tratamento de varizes de maiores calibres, apesar de que, atualmente, mesmo nas varizes mais calibrosas tem-se utilizado métodos esclerosantes químicos, especialmente a escleroterapia acompanhada com eco-color-doppler, com administração de espuma densa.

Observa-se que, independentemente de se indicar tratamento cirúrgico ou escleroterápico e do motivo da indicação, sempre se tenta associar o bom resultado funcional a ótimo resultado estético. Nesse sentido, a prevenção da ocorrência de hiperpigmentação dérmica pós-tratamento é fundamental. É consenso atribuir essa complicação à impregnação da pele por hemossiderina, liberada pela degradação das hemácias presentes nos trombos intravasculares, que normalmente ocorrem após injeções endovenosas de medicamentos esclerosantes, ou nos hematomas e equimoses que se formam nos trajetos de veias extirpadas nos tratamentos cirúrgicos.

Após escleroterapia é comum o uso de compressão extrínseca para evitar ou reduzir a formação de coágulos dentro do vaso tratado e prevenir a formação de manchas dérmicas por impregnação de hemossiderina, dentre outras indicações. Essas compressões são mantidas por horas, dias ou mesmos algumas semanas, conforme a experiência do terapeuta.

Observa-se que se o método compressivo não for mantido por tempo suficiente, o sangue poderá reperfundir a veia tratada, e coagular-se ao entrar em contato com a lesão endotelial causada pela ação do agente esclerosante e resultar na formação de mancha dérmica.

Essa pesquisa, em caráter experimental, teve o objetivo de oferecer contribuições para o tratamento das varizes dos membros inferiores, sobretudo na definição de pontos controversos e carentes de publicações científicas, principalmente relacionadas ao tempo em que se deve manter a compressão venosa extrínseca pós-escleroterapia.

2. Objetivos

Pesquisar quanto aos seguintes questionamentos:

- Se a compressão venosa de até 120 horas pós-escleroterapia é suficiente para evitar a reperfusão sanguínea nas veias tratadas após a retirada de método compressivo;
- Se há relação entre a intensidade inflamatória na parede venosa e tecidos adjacentes pós-escleroterapia e o tamanho do trombo venoso;
- Se a intensidade do processo inflamatório pós-escleroterapia varia com o tempo de compressão;
- Se há relação entre a presença de hemossiderina nos tecidos adjacentes ao vaso esclerosado e de coágulo na luz venosa.

3. Revisão da Literatura

A terapia de compressão venosa tem sido utilizada ao longo de toda a história da medicina (AGUS *et al.*, 2005). É reconhecida como eficaz no tratamento das doenças venosas e linfáticas (WEISS, DUFFY, 1999; PARTSCH *et al.* 2008a; BHUTIA *et al.*, 2008; HIRSCH, DILLAVOU, 2008; PARTSCH *et al.*, 2008b), com uso de meias de compressão elástica graduada ou de ataduras elásticas ou inelásticas. É benéfica para a hemodinâmica venosa conforme já demonstrado com vários métodos (IBEGBUNA *et al.*, 2003). Está bem indicada também para uso durante a gravidez, especialmente com meia de compressão graduada, período em que melhora sintomas e diminui a incidência de refluxo de safena magna (THALER *et al.*, 2001).

Embora muito se tenha publicado sobre os efeitos da terapia de compressão no sistema venoso, a literatura é escassa no que se refere a pesquisas sobre o tempo necessário de compressão pós-escleroterapia (WEISS *et al.*, 1999).

Além de se indicar a compressão pós-escleroterapia para reduzir a extensão da formação de trombos intravasais, prevenindo ou diminuindo a incidência de hiperpigmentação da pele nos trajetos venosos por hemossiderina, os métodos compressivos são usados também com os objetivos seguintes: reduzir a possibilidade de recanalização do vaso tratado; reduzir o processo inflamatório induzido pela injeção do esclerosante; evitar a neovascularização pós-escleroterapia e minimizar a dor pós-escleroterapia (GOLDMAN, 2002a).

Tazelaar *et al.* (1999) referem também, como ação da terapia compressiva, a prevenção de trombose venosa profunda decorrente da compressão das veias perfurantes e melhora do fluxo nas veias não tratadas.

No mesmo artigo, Tazelaar *et al.* (1999) citam estudo que não encontra diferença estatística de resultado em curto prazo com uso de compressão entre 8 horas e 6 semanas. Deve-se observar que, no caso de uso de bandagem, há sempre queda significativa no grau da compressão 6 a 8 horas após a sua aplicação (AGUS *et al.*, 2005). Nesse sentido, o uso de meia de compressão graduada seria mais eficaz por manter constante o grau de compressão nos diversos segmentos do membro inferior. No entanto, Kern *et al.* (2007) alertam que para se conseguir esvaziar totalmente a telangiectasia durante o ortostatismo é necessária compressão em torno de 80 mmHg. Qualquer meia de compressão graduada tem seu máximo grau de compressão no tornozelo (sempre muito abaixo de 80 mmHg), que diminui gradativamente a força da compressão até a coxa, onde exerce uma pressão menor 41% a 74% da exercida no tornozelo, portanto insuficiente para

produzir o colapamento de telangiectasia. Apesar dessas afirmações, o próprio Kern *et al.* (2007) ao estudarem 100 mulheres portadoras de telangiectasias e veias reticulares, com padrão semelhante de distribuição na face lateral de coxas, tratadas com única sessão de escleroterapia e randomizadas para uso diário ou não, de meia de compressão graduada classe II – força de compressão de 23 a 32 mmHg no tornozelo pela classificação europeia (PARTSCH *et al.*, 2004) - por 3 semanas, concluíram que a compressão pós-escleroterapia não somente melhora a eficácia do resultado como também evita falhas do tratamento. Como uma meia classe II tem força de compressão na coxa muito menor que a necessária para colabar telangiectasias, para explicar o resultado encontrado, o autor levantou a hipótese de a compressão ter uma ação antiinflamatória no espaço peri-venoso, além de, possivelmente, diminuir o fluxo nas veias reticulares “nutridoras” das telangiectasias tratadas, o que incrementa o desaparecimento dessas.

Na mesma linha de pesquisa, Weiss *et al.* (1999) compararam os efeitos de três diferentes tempos de compressão pós-escleroterapia de telangiectasias e veias reticulares (3, 7 e 21 dias) dispostas em locais semelhantes e com mesmo padrão, com uso de meias elásticas, com grau de compressão de 20 a 30 mmHg no tornozelo, durante os períodos de atividade. Concluíram que quanto maior o tempo de compressão melhores são os resultados do tratamento, inclusive quanto à incidência de hiperpigmentação.

No caso de escleroterapia de veia varicosa de maior calibre (macroescleroterapia), Partsch *et al.* (2004), em estudo de trabalhos randomizados controlados e revisões sistemáticas de terapias de compressão, mostraram que vários autores consideram a terapia de compressão indispensável após aquele procedimento. Já no período de pós-escleroterapia de varizes de pequeno calibre os regimes de tratamento variam desde a não compressão até o uso de método compressivo por 24 horas a três semanas, o que mostra a variabilidade de condutas.

Com vistas a melhorar a eficácia do método compressivo no pós-macroescleroterapia, Tazelaar *et al.* (1999) avaliaram a efetividade e efeitos colaterais do uso de longos rolos de algodão posicionados nos trajetos de varizes, imediatamente após a injeção do medicamento esclerosante, e mantidos no lugar pela superposição de meias de compressão graduada classe I - força de compressão de 15 a 21 mmHg no tornozelo pela classificação europeia (PARTSCH *et al.*, 2004) - usadas diuturnamente por 5 a 14 dias. Associaram a esse conjunto outra

meia, classe II, que foi usada apenas durante o dia e mantida após a retirada dos rolos de algodão, por um período total de três semanas. Concluíram que esse tipo de compressão é muito fácil de ser aplicada e muito efetiva na prevenção de complicações do tratamento. Essa técnica propicia uma compressão muito mais efetiva nos trajetos venosos tratados.

No Brasil, Figueiredo *et al.* (2006), em artigo sobre escleroterapia de varizes tronculares com espuma ecoguiada, referem ao uso de enfaixamento do membro com atadura de baixa elasticidade por 72 horas, seguido de uso de meia elástica graduada com compressão de 30 a 40 mmHg no tornozelo por três meses. Relataram que a compressão de baixa elasticidade permite ao paciente permanecer de três a cinco dias com um único enfaixamento por não comprometer o fluxo sanguíneo, parecendo ser essa a explicação por sua opção por esse tipo de método compressivo no período pós-tratamento imediato.

Coleridge-Smith (2009) também preconiza o uso de bandagem após tratamento de varizes de membros inferiores com espuma ecoguiada, com atadura de baixa elasticidade associada a rolos compressivos posicionados entre as camadas da bandagem, coincidindo com os trajetos venosos tratados, com vistas a incrementar a compressão nesses trajetos. Associa o uso de meia de compressão graduada classe II. Esse aparato é utilizado por 7 a 14 dias.

Diante do exposto, observa-se a variabilidade de condutas após um mesmo tipo de procedimento, o que confirma que não há homogeneidade no tipo de terapia compressiva e, em especial, na duração da compressão.

Na prática diária, o que se observa é o uso de diferentes métodos compressivos pós-escleroterapia de telangiectasias ou varizes tronculares sendo delegada, muitas vezes, aos próprios pacientes ou familiares, a incumbência de re-enfaixamentos e manutenção do método compressivo utilizado.

4. Material e Método

O projeto da pesquisa foi aprovado pela Câmara do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG e pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA), protocolo nº 184/2006 (ANEXOS 1 e 2).

4.1 - Delineamento experimental

A pesquisa foi realizada em 28 coelhos da espécie *Oryctolagus cuniculus*, linhagem Nova Zelândia, machos, adultos jovens, pesando entre 1,5 e 3,0 kg, obtidos da fazenda da Faculdade de Veterinária da UFMG localizada em Igarapé – MG. O número da amostra foi baseado no modelo experimental utilizado e nos métodos estatísticos previstos para análise dos resultados.

Os animais foram alojados em gaiolas individuais de arame, com piso medindo 0,27 m² (0,60 m x 0,45 m) de área e 0,35 m de altura, no Biotério da Faculdade de Medicina da UFMG, tendo sido realizada sanitização diária das gaiolas e do ambiente (Figura 1).



Figura 1 - Fotografia de gaiola de arame com animais alojados individualmente.

Os coelhos permaneceram em isolamento por 48 horas para observação quanto a sinais ou sintomas de doenças que justificassem excluí-los da pesquisa (APÊNDICE 1). Esses animais tiveram acesso a água filtrada à vontade e ração duas vezes ao dia durante todo o período de experimentação.

Todas as etapas da pesquisa foram realizadas pelo mesmo pesquisador, o qual seguiu sistematização pré-estabelecida. Para cada animal foi aberto um prontuário com ficha de identificação, onde constaram todos os dados pertinentes relacionados à pesquisa.

Os coelhos foram identificados com números de 1 a 28, mediante sorteio, e distribuídos em quatro grupos, de sete animais cada, previamente estabelecidos quanto ao tempo de compressão e numeração dos animais, conforme descrito abaixo:

- Grupo (0) (sem compressão) - animais de números 1 a 7;
- Grupo (24) (compressão por 24 horas) – animais de números 8 a 14;
- Grupo (72) (compressão por 72 horas) – animais de números 15 a 21;
- Grupo (120) (compressão por 120 horas) – animais de números 22 a 28.

Em todos os animais foram administrados 0,25 ml de solução esclerosante de polidocanol a 1% na forma líquida, na luz da veia marginal dorsal da orelha direita e 0,25 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, na luz da veia marginal dorsal da orelha esquerda, de modo que cada orelha correspondeu a uma unidade de amostra (APÊNDICE 2).

O polidocanol pertence à classe de soluções esclerosantes detergentes que são compostos não-iônicos. Sua fórmula estrutural consiste em uma parte hidrofóbica apolar, (álcool dodecílico) e outra hidrofílica polar (cadeia polietileno-óxido esterificada). Essa dupla ação, hidrofóbica e hidrofílica, confere sua atividade escleroterápica (GOLDMAN, 1998; GOLDMAN, 2002b).

4.2 - Materiais e medicamentos

A lista dos materiais e medicamentos utilizados na pesquisa está relacionada no APÊNDICE 3.

4.3 - Injeções endovenosas das soluções de esclerosante e de cloreto de sódio

Os procedimentos para a administração endovenosa das soluções nas veias marginais dorsais foram realizados na sequência seguinte:

- transferência dos coelhos, individualmente, para a sala de experimento em gaiolas menores;
- pesagem dos animais, individualmente, em balança comum;

- transferência do animal para caixa de contenção para imobilização, momentos antes do procedimento, visando submetê-lo ao menor tempo possível de estresse (Figura 2);



Figura 2 – Fotografia da caixa de contenção dos animais usada durante a administração endovenosa das soluções nas veias marginal dorsal direita e esquerda.

- depilação das orelhas, nos trajetos correspondentes às veias marginais dorsais, com máquina depilatória e, em seguida, complementada com lâmina de barbear descartável (Figura 3);



Figura 3 – Fotografia da margem da orelha do coelho onde se identifica a veia marginal dorsal em área depilada (seta).

- antissepsia com solução degermante de polivinilpirrolidona-iodo nos locais das punções das duas orelhas;

- punção da veia marginal dorsal na parte distal da orelha direita e administração de 0,25 ml de polidocanol a 1%, de forma a preenchê-la totalmente, o que é visível por transparência (Figura 4);



Figura 4 – Fotografia que ilustra punção da veia marginal dorsal da orelha de coelho.

- punção da veia marginal dorsal na parte distal da orelha esquerda e administração de 0,25 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% de forma a preenchê-la totalmente, o que é visível por transparência (Figura 4).

4.4 - Compressões das veias

Em todos os animais, exceto os do grupo 0, foram realizadas compressões mecânicas sobre segmento de 1,5 a 2 cm da veia em que se administrou uma das soluções, imediatamente após a injeção, distante 2 cm proximalmente ao local da punção (Figura 15), com dispositivo especialmente confeccionado para esse fim (Figura 5).



Figura 5 – Fotografia do dispositivo de compressão composto por placas de plástico transparentes fixadas em pequena garra provida de mola espiral que proporciona compressão entre as duas placas plásticas.

As placas transparentes do dispositivo de compressão permitiram ver o trecho venoso comprimido, o que certificou a eficácia da compressão (Figura 6).

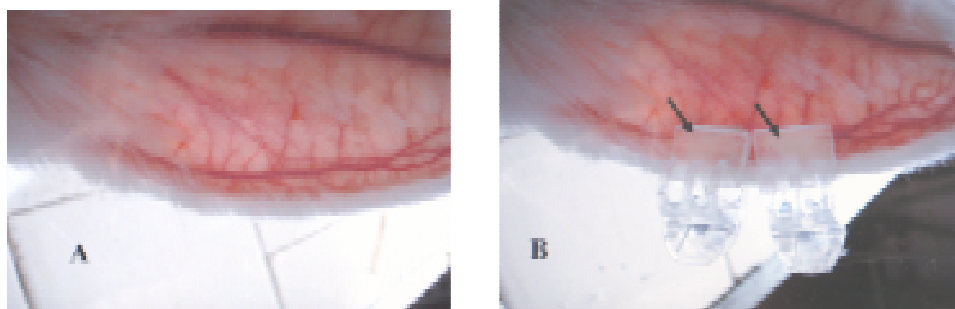


Figura 6 – Fotografia da orelha do coelho que mostra a veia marginal dorsal sem (A) e com (B) o dispositivo de compressão. Nota-se, por transparência, que o trecho da veia está adequadamente colabado pelo dispositivo de compressão (setas).

4.5 - Medidas da força de pressão dos dispositivos compressivos

Foram medidas as forças de pressão dos oito dispositivos compressivos utilizados, empregando-se o menor transdutor de pressão do Kikuhime (dispositivo portátil de monitorização de pressão de bandagem – MediTrade, Soro, Dinamarca) (Figura 7).



Figura 7 – Fotografia do Kikuhime (MediTrade, Soro, Dinamarca) que mostra momento da medida de pressão de um dispositivo compressivo utilizando o menor transdutor de pressão do aparelho.

Conforme especificações do aparelho medidor, após calibragem, foram tomadas cinco medidas de pressão de cada dispositivo para estabelecer uma média de pressão (tabela 1). Não houve diferença significativa de pressão entre os diversos dispositivos compressivos, pelo Teste de Kruskal-Wallis ($p > 0,05$).

Tabela 1 – Medidas de pressão dos dispositivos de compressão em mmHg.

| Dispositivo | Medidas de pressão em mmHg | | | | | Médias das pressões em mmHg |
|--------------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| | 1 ^a | 2 ^a | 3 ^a | 4 ^a | 5 ^a | |
| N ^o - 1 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8,2 |
| N ^o - 2 | 8 | 7 | 8 | 7 | 7 | 7,4 |
| N ^o - 3 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7,0 |
| N ^o - 4 | 8 | 7 | 8 | 8 | 7 | 7,6 |
| N ^o - 5 | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 7,8 |
| N ^o - 6 | 7 | 8 | 8 | 8 | 7 | 7,6 |
| N ^o - 7 | 7 | 7 | 8 | 8 | 7 | 7,4 |
| N ^o - 8 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8,2 |

4.6 - Isolamento crânio-cervical

Nos animais do grupo 0, nos quais não foram feitas compressões venosas, não houve necessidade de isolamento crânio-cervical. Nos demais, procedeu-se a esse isolamento com a utilização de dispositivo modificado a partir do colar elizabetano[®] (SILVA *et al.*, 2006; MOTA *et al.*, 2003) o qual está disponível no mercado veterinário para uso em cães e gatos (Figura 8).



Figura 8 – Fotografia do colar elizabetano, aberto, apoiado sobre superfície plana em sua face anterior (abertura do rosto do animal), que evidencia as presilhas de fechamento na posição aberta (setas pretas) e as alças de passagem da correia de fixação posicionadas junto à abertura do pescoço do aparelho (setas brancas).

4.7 - Características do colar de isolamento crânio-cervical modificado

- Confeção de corte em meia lua, amplo, em posição oposta à das presilhas de fechamento, coincidindo com a boca do animal, para permitir a ingestão livre de alimentos sem restrições (Figura 9);



Figura 9 – Fotografia do coelho com o colar crânio-cervical modificado, que mostra a posição das presilhas de fechamento do dispositivo na região dorsal do pescoço (setas pretas) e o corte em meia lua que coincide com a boca do animal (setas brancas) em posição oposta às presilhas de fechamento.

- Divisão do compartimento interno do dispositivo em dois compartimentos: um menor, na parte superior para alojar e isolar as orelhas individualmente e outro maior, na parte inferior, que contém o restante da cabeça do animal. Consegue-se essa divisão confeccionando-se uma segunda peça móvel, feita com o mesmo tipo de plástico do dispositivo, que é posicionada depois de ter sido fixada a parte

principal do colar no pescoço do animal. Essa peça é presa por amarraduras com barbantes inseridos em orifícios da mesma, que coincidem com orifícios do corpo do aparelho, confeccionados especialmente para esse fim (Figura 10 A e B);

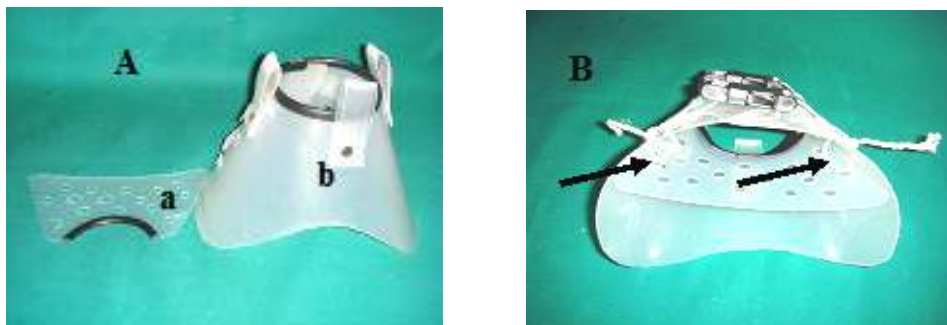


Figura 10 – A: Fotografia do colar de isolamento cervical para coelhos, que mostra o corpo principal do dispositivo (b) e o divisor para isolamento das orelhas (a), separados e apoiados sobre superfície plana; B: Pormenor da fixação do divisor no corpo principal do dispositivo com amarraduras de barbante (setas).

- Confecção de perfurações múltiplas no divisor de compartimentos e na região superior do compartimento das orelhas para permitir melhor ventilação, a qual é importante na manutenção da temperatura corpórea normal do animal (FAYES, ALNAYME, 2008; MACHADO, FERREIRA, 2008) (Figura 11);



Figura 11 – Fotografia da peça divisora do compartimento posicionada (seta branca). Pormenor dos orifícios no divisor e no compartimento superior para permitir melhor ventilação das orelhas (setas pretas).

- Adaptação da correia cérvico-torácica (confeccionada em tecido de algodão) para posicionamento e fixação do colar na região cervical, impedindo assim que o dispositivo gire em torno do pescoço do animal e desfaça a fixação das orelhas e desloque a posição do corte em meia lua (Figura 12).

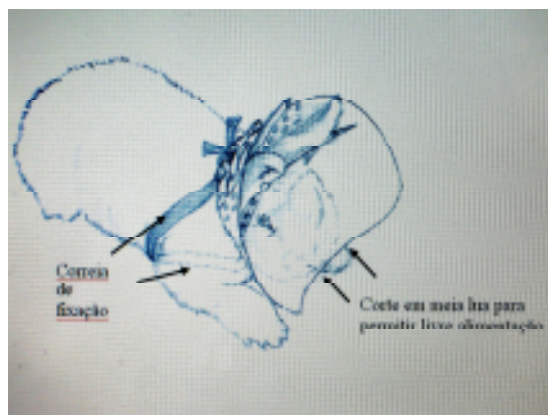


Figura 12 – Desenho do coelho com o colar que enfatiza o trajeto da correia de fixação do dispositivo na região lateral do tórax, de um lado e do outro (correia vista do lado direito), e na região ventral por entre as patas dianteiras do animal (tracejada). Observar o corte em meia lua para permitir a livre alimentação do animal.

Essa correia é introduzida através da alça inferior do dispositivo, devendo permanecer com as duas extremidades de igual comprimento, cujo percurso é feito por entre as patas dianteiras do animal. A partir daí, contornam o tórax, em separado, cruzam por sobre os ombros do animal, atravessam as alças superiores do colar, dos lados direito e esquerdo e são atadas com amarradura, ou fixadas com velcro (Figura 13);

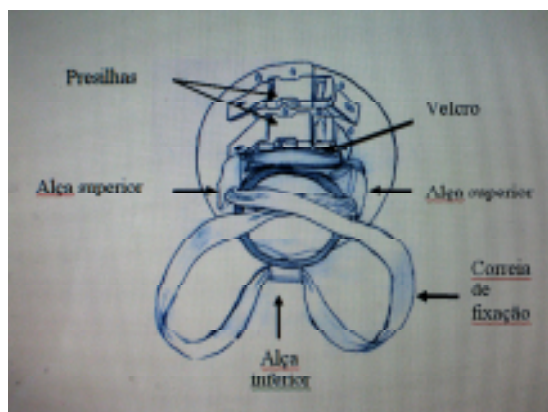


Figura 13 - Desenho do colar com correia de fixação em vista posterior. Observam-se as presilhas dorsais, a maneira de transposição da correia de fixação nas alças inferior e superiores do dispositivo, e as pontas livres unidas na região dorsal do pescoço com velcro.

- Divisão transversa do compartimento superior em duas partes, por meio de amarradura longitudinal com barbante, entre a peça divisora de compartimentos e o corpo principal do aparelho, para alojar e isolar as orelhas (Figura 14).



Figura 14 – Fotografia anterior do colar que mostra a sua face interna dividida em dois compartimentos, superior (A) e inferior (B). Pormenor da divisão do compartimento superior para isolamento individualizado das orelhas, direita e esquerda, com simples amarradura transversa com barbante (seta).

Após a fixação do colar de isolamento na região cervical, os animais retornaram para as gaiolas individuais no alojamento de origem, onde lhes foram oferecidas ração, água e administrados analgésicos (buprenorfina) no tecido subcutâneo (na nuca ou flanco) ou por via intramuscular (quadríceps ou parte posterior da coxa) na dose de 0,01 mg/kg, até 2 x dia (PAIVA *et al.*, 2005), para prevenção de dor e desconforto.

O tempo de compressão foi de 24 horas nos animais do grupo 24, 72 horas nos do grupo 72 e 120 horas nos do grupo 120.

4.8 - Eutanásia dos animais e amputação das orelhas

A amputação das orelhas para o estudo anatomopatológico foi realizada 24 horas depois da administração endovenosa das soluções nas veias das orelhas dos animais do grupo 0 (sem compressão) e 24 horas depois de retirados os curativos compressivos das veias dos animais dos outros três grupos.

Os animais foram sedados com administração intramuscular de 0,2 ml de xilazina associada a 0,2 ml de ketamina. Na sequência foram submetidos à eutanásia por meio de *overdose* de pentobarbital sódico administrado por via intracardíaca na dose de 200 mg/kg (PAIVA *et al.*, 2005). As orelhas foram amputadas

em bloco, mediante secção de suas bases, com emprego de bisturi com lâmina descartável nº 22 e acondicionadas em frascos plásticos com tampas rosqueadas contendo solução de formol a 10% para fixação e conservação das peças. Os frascos foram identificados com o número do animal, o grupo a que pertencia e se orelha direita ou esquerda sem, no entanto, referir nessa identificação se teve ou não compressão e por quanto tempo, o que visou manter o patologista sem ciência dessa informação.

Para o exame anatomopatológico, um seguimento da orelha foi colhido, em bloco, à distância de 2 cm do local da punção, visando minimizar a possibilidade de “contaminação” de hemácias oriundas de eventual extravasamento de sangue nesse sítio e teve dimensão de 1,5 cm de comprimento por 1 cm de largura, a contar da borda da orelha, englobando segmento da veia marginal dorsal (Figura 15).

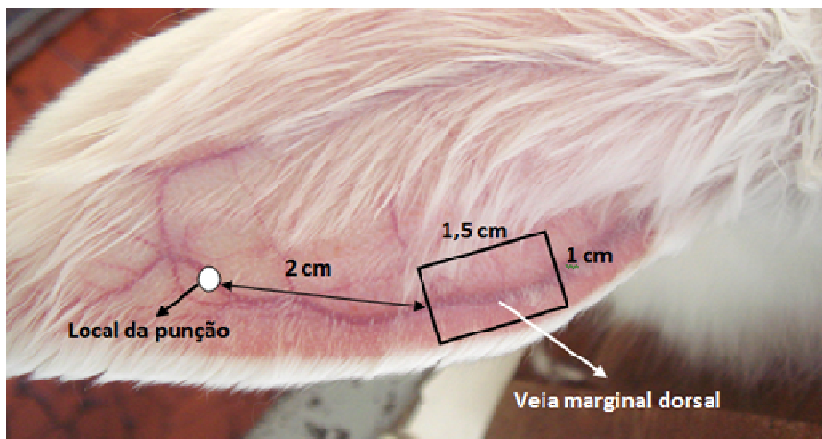


Figura 15 – Fotografia da orelha esquerda do coelho, com identificação da veia marginal dorsal, do local da punção e do segmento da orelha a ser submetido a exame anatomopatológico (retângulo).

4.9 - Exames anatomopatológicos

Para o exame histológico as peças foram processadas de acordo com a rotina histológica habitual, com desidratação em alcoóis, e posterior clareamento pelo xilol e inclusão em parafina. Cortes histológicos de 4-6 μm de espessura foram corados por hematoxilina-eosina (HE) e examinados em microscópio de luz. Todas as lâminas foram examinadas duas vezes pelo mesmo patologista, para maior confiabilidade do exame.

4.10 – Variáveis estudadas e testes estatísticos

Os achados da histologia foram registrados considerando-se as seguintes variáveis qualitativas: obstrução venosa por trombos na luz das veias; intensidade do processo inflamatório no vaso e tecidos vizinhos; presença ou ausência de hemossiderina nos tecidos adjacentes ao vaso submetido à injeção endovenosa (APÊNDICE 4).

4.10.1 - Obstrução venosa pelo trombo

Para análise dos resultados relativos ao grau de obstrução venosa pelo trombo utilizaram-se estudos em comparação de postos, com emprego do Teste de Kruskal-Wallis a $p < 0,05$. O grau de obstrução venosa por trombose foi avaliado em termos percentuais à microscopia de luz (Figura 16).



Figura 16 – Corte histológico de segmento transverso de veia, aumento 100x, que mostra presença de trombo intravascular ocluindo quase totalmente a luz do vaso (>75% = classe 4).

Definiram-se classes de 0 a 4 conforme o percentual de obstrução observado com as seguintes correspondências (Tabela 2):

Tabela 2 - Correspondência das classes com os percentuais de obstrução venosa observados no estudo histológico.

| CLASSE | GRAU DE OBSTRUÇÃO (%) |
|--------|-----------------------|
| 0 | 0 |
| 1 | 1 - 25 |
| 2 | 26 - 50 |
| 3 | 51 - 75 |
| 4 | >75 |

4.10.2 - Inflamação da veia e tecidos vizinhos

Da mesma forma que para obstrução venosa, utilizaram-se estudos em comparação de postos, Teste de Kruskal-Wallis a $p < 0,05$. Como não há, na literatura, estudos que determinem a quantificação do processo inflamatório em orelhas de coelhos, que constituíram as amostras desse trabalho, optou-se por utilizar, por analogia, um estudo consagrado (DIXON *et al.*, 1996), com critérios bem definidos e de reprodutibilidade já testada (RUGGE *et al.*, 1996; OKSANEN *et al.*, 2000; WARREN, 2000), de avaliação de processo inflamatório em mucosa gástrica de humanos. Portanto, para análise dos resultados relativos ao grau de intensidade inflamatória da veia e tecidos adjacentes, empregaram-se os critérios a seguir (Figura 17):

- **Ausente (normal)** - presença de células mononucleares (linfócitos, macrófagos e principalmente plasmócitos) isoladas, raras, ou em pequenos grupos de 2 a 5 células na derme/cório, por campo de grande aumento (objetiva de 40 X), e/ou infiltrado inflamatório mononuclear linfoplasmocitário em pequenos agrupamentos (2 a 3 células) entre estruturas anexiais; ausência de folículos linfóides e de neutrófilos polimorfonucleares;

- **Discreta** - infiltrado inflamatório em pequenos grupos localizados no terço superficial da derme/cório, com ou sem folículos linfóides;

- **Moderada** - infiltrado inflamatório em grupos maiores em toda a derme/cório, com ou sem folículos linfóides.

- **Acentuada** - infiltrado inflamatório denso em toda a derme/cório, com tendência a afastar as estruturas anexiais.

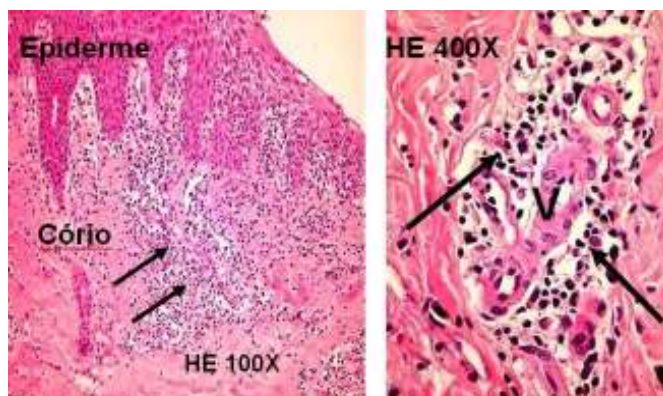


Figura 17: Corte histológico, corado em hematoxilina-eosina, aumento de 100x e 400x, que evidencia processo inflamatório - setas pretas - (classe 2 = moderado) localizado no cório e predominantemente mononuclear e perivascular.

A intensidade do processo inflamatório também foi medida em escores e, por ser definição qualitativa, necessitou de especificação em classes para que sua análise fosse realizada.

A definição das classes foi feita por exame, à microscopia de luz, do grau de inflamação nas veias e tecidos vizinhos, conforme parâmetros explicados anteriormente, com as seguintes correspondências (Tabela 3).

Tabela 3 - Relação entre a classe e o grau de inflamação das veias

| CLASSE | GRAU DE INFLAMAÇÃO |
|--------|--------------------|
| 0 | Ausente |
| 1 | Discreta |
| 2 | Moderada |
| 3 | Acentuada |

4.10.3 - Intensidade inflamatória e tamanho do trombo

Para estudo estatístico da correlação entre intensidade inflamatória e tamanho do trombo, utilizou-se o método de correlação de Kendall por serem as duas respostas de natureza qualitativa, medidas por variações de escore.

4.10.4 - Hemossiderina

A hemossiderina foi evidenciada à microscopia de luz pela identificação de grânulos de coloração marrom-acastanhada, localizados nos tecidos adjacentes à veia submetida à injeção dos fármacos, cujas lâminas foram coradas por hematoxilina-eosina (Figura 18).

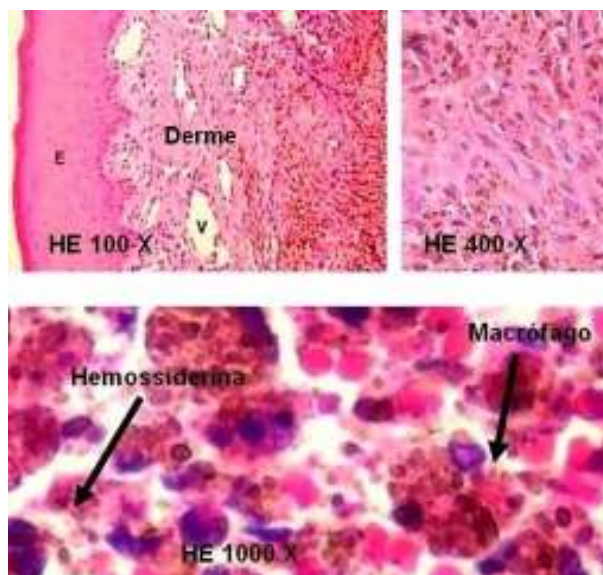


Figura 18 – Corte histológico, aumento 100x, 400x e 1000x, corado com hematoxilina-eosina, evidenciando grânulos de hemossiderina, de coloração marrom-acastanhada, localizados na derme e dentro de macrófagos.

Para estudo estatístico da correlação entre a presença ou ausência de hemossiderina com a presença ou ausência de trombos na luz da veia utilizou-se o Teste de Qui-quadrado. A presença ou ausência da hemossiderina teve a seguinte correspondência: 0 = ausente; 1 = presente, sem quantificá-la.

5. Resultados

5.1 - Grau de obstrução por trombose venosa

5.1.1 - Comparação entre os tempos de compressão

A comparação das médias dos escores do grau de obstrução venosa de cada grupo de animais nos diversos tempos de compressão, incluindo o grupo sem compressão, tanto para o polidocanol a 1% quanto para o cloreto de sódio a 0,9% (controle), não resultou em diferenças significativas ($p \geq 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação das médias dos escores do grau de obstrução venosa por trombose por cada medicamento empregado, nos diversos tempos de compressão

| Medicamentos | Tempo de compressão (horas) | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | 0 | 24 | 72 | 120 |
| Polidocanol a 1% | 2,29 ^A | 2,29 ^A | 2,14 ^A | 2,0 ^A |
| Solução de cloreto de sódio a 0,9% | 0 ^A | 0,86 ^A | 2,0 ^A | 0 ^A |

- Médias seguidas de letras iguais, nas linhas, não diferem estatisticamente entre si;
- Letras maiúsculas referem-se a comparações em linha (tempo de compressão dentro do fármaco), pelo teste de Kruskal-Wallis, considerado significativo quando $p < 0,05$.

5.2 – Inflamação da veia e tecidos vizinhos

5.2.1 - Correlação entre intensidade inflamatória e tamanho do trombo

A relação entre a intensidade inflamatória no vaso e tecidos vizinhos e o tamanho do trombo, na avaliação das 56 orelhas dos coelhos, mostrou correlação positiva de 0,2932 (29,32%) e significativa ($p=0,0007$), avaliado pelo Teste de Correlação não paramétrico de Kendall.

5.2.2 - Comparação entre os diferentes tempos de compressão

A comparação das médias dos escores do grau de inflamação no vaso e tecidos vizinhos, nos diversos tempos de compressão, incluindo o grupo sem compressão, não resultou em diferenças significativas ($p \geq 0,05$), tanto para o polidocanol a 1% quanto para o cloreto de sódio a 0,9% (controle) (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação das médias dos escores do grau de inflamação na parede venosa e tecidos vizinhos entre os diferentes tempos de compressão, para cada medicamento utilizado.

| Medicamentos | Tempo de compressão (horas) | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 0 | 24 | 72 | 120 |
| Polidocanol a 1% | 1,86 ^A | 3,0 ^A | 2,71 ^A | 2,43 ^A |
| Solução de cloreto de sódio a 0,9% | 1,57 ^A | 2,43 ^A | 2,71 ^A | 2,29 ^A |

- Médias seguidas de letras iguais, nas linhas, não diferem estatisticamente entre si;
- Letras maiúsculas referem-se a comparações em linha (tempo de compressão dentro do fármaco), pelo teste de Kruskal-Wallis, considerado significativo quando $p < 0,05$.

5.3 - Associação entre a presença de trombo e hemossiderina

Observou-se a associação da presença de hemossiderina nos tecidos adjacentes à veia submetida à injeção dos fármacos com a presença de trombos venosos de forma significativa ($p=0,0238$), indicando um risco atribuído de 35,71% para ocorrência do pigmento na presença de coágulos (Tabela 6).

Tabela 6 - Relação entre a ausência ou presença de trombos e a ausência ou presença de hemossiderina nos tecidos adjacentes ao vaso infundido.

| Trombo Venoso | Hemossiderina | | Total |
|---------------|---------------|-------------|-----------|
| | Ausente | Presente | |
| Ausente | 15 (78,95%) | 4 (21,05%) | 19 (100%) |
| Presente | 16 (43,24%) | 21 (56,76%) | 37 (100%) |
| Total | 31 | 25 | 56 |

6. Discussão

O melhor entendimento da fisiopatologia das varizes de membros inferiores e a introdução de novas técnicas operatórias e anestésicas, além de instrumentais cirúrgicos adequados, melhoraram muito os resultados estéticos do tratamento cirúrgico, o que possibilitou a extração de varizes mais calibrosas por meio de incisões cada vez menores (DITTIMAR *et al.*, 1977; IVO, CALDEIRA, 1993; IVO *et al.*, 1994; KAFEJIAN *et al.*, 1976; MERLO, 1993). A revisão cuidadosa da hemostasia, prevenindo hematomas e equimoses, diminuiu a incidência de manchas dérmicas decorrentes da impregnação por hemossiderina. A partir da melhora do resultado cirúrgico, a escleroterapia, especialmente no Brasil, passou a ser indicada principalmente no tratamento das telangiectasias, apesar de algumas escolas, sobretudo a europeia, indicá-la no tratamento de varizes calibrosas, inclusive de safenas (COLERIDGE-SMITH, 2005; HAMEL-DESNOS *et al.*, 2003; YAMAKI *et al.*, 2004; REDONDO, CABRERA, 2005).

Nos últimos anos, com a introdução da técnica escleroterápica de espuma densa acompanhada por eco-color-doppler (REDONDO, CABRERA, 2005; EVANGELISTA, 2006), vários angiologistas e cirurgiões vasculares passaram a utilizá-la para tratar a síndrome varicosa, principalmente em pacientes nos estágios mais avançados da doença, onde a ocorrência de dermatolipoesclerose limita o tratamento cirúrgico.

O objetivo da esclerose química não é simplesmente desencadear trombose intravascular, a qual pode sofrer absorção com conseqüente recanalização do vaso, e sim promover a fibrose definitiva desse, correspondendo ao tratamento cirúrgico de varizes (RABE *et al.*, 2004). No entanto, no início do processo de esclerose, que vai resultar em fibrose, ocorre lesão endotelial com conseqüente exposição do tecido subendotelial e aderência de plaquetas (GOLDMAN, 1991). Essas alterações servem de estímulo para desencadear a cascata de coagulação por ativação do fator XII (GOLDMAN, 1991), que vai resultar na formação de trombo na luz do vaso. Diferente da pigmentação dérmica da insuficiência venosa crônica, que parece ter um componente melânico importante devido à reação inflamatória crônica com estimulação melanocítica, a teoria mais aceita para explicar a hiperpigmentação cutânea pós-escleroterapia é a que essa se desenvolve por deposição de hemossiderina na derme, secundária ao extravasamento e posterior degradação de hemácias através da parede do vaso tratado, oriundas do trombo formado na luz da veia tratada. Portanto a presença do trombo é indesejável, uma vez que pode causar mancha de pele nos trajetos venosos decorrente da impregnação por hemossiderina

(GOLDMAN, 1991; WEISS *et al.*, 1999; LOPEZ *et al.*, 2001; GOLDMAN, 2002a; EBERHARDT, RAFFETTO, 2005). Do ponto de vista estético, o maior temor com a escleroterapia é a possibilidade de mancha dérmica, cuja aparência estética pode ser pior do que a das varizes.

Visando diminuir o tamanho do coágulo dentro da veia, depois da injeção da substância esclerosante, usualmente recorre-se à compressão mecânica extrínseca desse vaso. Além disso, o colapamento do vaso, resultante da compressão externa, aumenta o tempo de contato do esclerosante com a parede venosa (MISIRLIOGLU *et al.*, 2004), potencializando sua ação. No entanto, se a compressão não for mantida por tempo suficiente, após a sua retirada, o sangue poderá reperfundir o vaso e coagular-se ao entrar em contato com o tecido subendotelial exposto, decorrente da lesão endotelial causada pela injeção do esclerosante.

Vários autores (WEISS, WEISS, 1990; WEISS *et al.*, 1999; TAZELAAR *et al.*, 1999; GOLDMAN, 2002a) recomendam a compressão mecânica do vaso depois da injeção do esclerosante nas varizes de membros inferiores, porém não há consenso sobre o tempo necessário para que essa compressão seja efetiva na prevenção ou diminuição dos coágulos dentro dos vasos e qual a melhor maneira de realizá-la. Um dos problemas encontrados com o uso da compressão é a aderência do paciente ao uso da meia, principalmente por tempo mais prolongado (HIRSCH, DILLAVOU, 2008). Isso se agrava quando o clima é mais quente como é o caso do Brasil.

Na presente pesquisa, por se tratar de estudo experimental com emprego de animais vivos, seguiu-se todas as normas quanto às questões éticas relacionadas ao manuseio adequado e responsável de animais. É essencial o pesquisador ter conhecimento de todos os procedimentos que visam o bem estar e a segurança do animal e de si próprio (PETROIANU, 1996; PIMENTA, SILVA, 2001; SCHANAIDER, SILVA, 2004; MARQUES *et al.*, 2005).

A decisão da escolha de coelhos se deveu ao fato de esses animais serem de fácil obtenção e manuseio e possuírem, nas orelhas, veias de fácil acesso e com calibre adequado para o proposto (em torno de 1 mm). Optou-se por machos para evitar eventual influência de alterações hormonais na coagulação.

No projeto inicial programou-se injetar, na veia marginal dorsal direita das orelhas dos coelhos, solução de polidocanol na forma de espuma densa a 0,5%, pelo fato de ser ampla a utilização dessa substância no tratamento de varizes de membros inferiores. No entanto, por existir na literatura estudo que comprova a

eficácia esclerosante da solução de polidocanol a 1% em coelhos (GOLDMAN *et al.*, 1987), optou-se por substituir a solução de espuma densa de polidocanol a 0,5% pela de concentração a 1% na forma líquida como já testada.

Inicialmente dois problemas tiveram de ser solucionados para tornar a pesquisa viável. O primeiro foi idealizar e confeccionar um dispositivo de compressão eficiente, para ser usado em orelhas de coelhos, e que propiciasse monitorar se a compressão estava eficaz ou não. O segundo foi encontrar uma forma de fixação e isolamento desse dispositivo de compressão nas orelhas dos animais, tendo em vista que o coelho tem uma grande facilidade de contorcer-se e de movimentar excessivamente as orelhas, conseguindo mordiscar, lambe e alcançar com as patas, quase toda a superfície do seu corpo.

Era necessário, portanto, uma medida capaz de impedir que o animal alcançasse as orelhas, com as patas ou a boca, as quais seriam manuseadas experimentalmente. Essas ações teriam a finalidade de evitar a retirada dos curativos e ingestão de objetos ou substâncias que pudessem comprometer a saúde do animal ou interferir nos resultados do experimento. A literatura é ausente na descrição de aparelhos com esses fins para uso em coelhos.

Para monitorar se a veia estava adequadamente colabada, foi idealizado e fabricado um dispositivo com duas pequenas placas de plástico transparente, fixadas numa pequena dobradiça provida de mola, que possibilitou a compressão e a monitoração desejadas. Mediram-se as forças de compressão de todos os dispositivos utilizados, para homogeneizá-los quanto à pressão exercida e evitar sobrecargas que poderiam resultar em necroses de tecidos. Como os resultados das medidas de pressão não apresentaram distribuição normal, verificadas com o Teste de Lilliefors, utilizou-se o Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, que mostrou não haver diferença significativa na compressão exercida entre todos os aparelhos utilizados ($p > 0,05$). Considerando que as orelhas dos coelhos tinham espessura uniforme e os compressores foram semelhantes na força de compressão, essas condutas em conjunto efetivamente diminuiram a possibilidade de variação na força de compressão durante o uso. O colapamento adequado foi confirmado visualmente em todo o trecho venoso comprimido, através das placas de plástico transparentes. A ausência de necrose tecidual, durante e após a retirada dos compressores, confirmou que a compressão empregada foi suficiente apenas para colabar as veias, mantendo o fluxo arterial sem comprometimento.

Era essencial que o dispositivo compressivo não se deslocasse da posição inicial até a sua retirada, que teve a duração de 24 a 120 horas. Para se conseguir o isolamento e fixação das orelhas e, por conseguinte, dos dispositivos de compressão, um colar de posicionamento cervical seria o ideal, no entanto, a posição ventral da boca do animal implicava em aparelho que fosse curto o suficiente para permitir a ingestão adequada de alimentos e, ao mesmo tempo, com projeções laterais e superiores suficientes para cobrir toda a orelha e evitar que o animal alcançasse com as patas ou a boca os locais manuseados. Para tanto, foi idealizado e confeccionado um colar de isolamento crânio-cervical para uso em coelhos, conforme descrito na seção de Material e Método e publicado em periódico (IVO *et al.*, 2009 – artigo no Anexo 3).

As respostas estudadas neste ensaio experimental foram de natureza qualitativa e, portanto, as estratégias de análise estatística aplicadas foram todas de características não paramétricas.

No estudo estatístico dos resultados da obstrução venosa e da intensidade inflamatória nos diversos tempos de compressão, utilizou-se o Teste de Kruskal-Wallis visto que as amostras nos quatro grupos eram independentes.

O caráter dicotômico na verificação da presença ou ausência de hemossiderina foi o determinante da aplicação da pesquisa de associação de respostas com tratamentos, com base em estudo de tabela de contingência, para cada um dos tempos de compressão. O método utilizado foi o Teste de Qui-quadrado dado que as amostras eram independentes entre si e seu número permitiu representatividade aproximadamente de 3,3% para cada uma.

Para avaliar a correlação entre intensidade inflamatória e tamanho do trombo, o método de eleição foi o Teste de Correlação não paramétrico de Kendall, por serem as duas respostas de natureza qualitativa e medidas por variações de escore.

A análise dos resultados sobre o efeito do tempo de compressão no grau de obstrução venosa por trombose mostrou que não houve diferenças significativas para o esclerosante utilizado (polidocanol a 1%), o mesmo se observando na orelha controle (esquerda) onde se utilizou cloreto de sódio a 0,9%. Portanto, em todos os grupos, inclusive no 0, em que não se fez nenhum tipo de compressão, houve formação de trombo intravascular, e a média desse grau de obstrução não diferiu entre os diversos tempos estudados (de 0 a 120 horas). Isso quer dizer que, nessa pesquisa, a manutenção da compressão venosa por até 120 horas não impediu a

recirculação sanguínea no vaso submetido à injeção endovenosa após a descompressão. Apesar de não ser possível concluir que o mesmo acontece no período pós-escleroterapia em seres humanos, este resultado aponta para essa possibilidade, o que mostra a necessidade de mais estudos para se definir o tempo mínimo de compressão a fim de evitar ou diminuir a formação de trombo com a reperfusão venosa pós-escleroterapia.

A análise dos resultados sobre o efeito do tempo de compressão no grau de intensidade do processo inflamatório no vaso e tecidos vizinhos mostrou que não houve diferenças significativas para a solução esclerosante utilizada (polidocanol a 1%), o mesmo se observando na orelha controle (esquerda) onde se utilizou a solução de cloreto de sódio a 0,9% ($p \geq 0,05$). Portanto, em todos os grupos, inclusive no grupo 0, em que não se fez compressão, a média do grau de inflamação não diferiu entre os diversos tempos de compressão aqui estudados, de 0 a 120 horas. Numa reflexão inicial, esse resultado parece ir de encontro ao visto na literatura, que atribui à terapia compressiva uma ação antiinflamatória (GOLDMAN, 2002a; KERN *et al.* 2007). Entretanto, como o tamanho do trombo teve relação positiva e significativa com a intensidade inflamatória, conforme descrito a seguir, e o grau de obstrução venosa pelo trombo não teve diferença significativa nos diversos tempos de compressão, seria de se esperar que também não houvesse diferença significativa na intensidade inflamatória nos vários tempos de compressão como constatado.

Quando se comparou a intensidade do processo inflamatório com o tamanho do trombo, pôde-se identificar uma associação positiva e significativa entre essas duas variáveis ($p=0,0007$) utilizando o Teste de Correlação não paramétrico de Kendall. Isso significa que o aumento da primeira (intensidade inflamatória) está relacionado com o aumento da segunda (tamanho do trombo), contudo a baixa magnitude dessa força de correlação (29,32%) permite dizer apenas que o aumento de uma delas implica no aumento da outra, mas as proporções de aumento podem ser diferentes. Essa constatação pode ter aplicação prática, uma vez que métodos que diminuam a formação de trombo intravascular, nesse raciocínio, podem acarretar diminuição na intensidade inflamatória com todos os seus benefícios.

No estudo da associação entre trombo e hemossiderina observou-se diferença na ocorrência de hemossiderina em relação à presença de trombo em 35,71%, o que demonstra a existência de associação significativa entre esses dois eventos ($p=0,0238$), ou seja, o risco atribuído à ocorrência de hemossiderina na

presença de trombo é de 35,71%. Esse resultado está de acordo com a literatura e reforça a necessidade de uso de métodos que previnam ou diminuam a formação de trombos intravasais no período pós-escleroterapia.

Considerando-se que não existem parâmetros matemáticos (médias e desvios-padrão) previamente conhecidos, na literatura ou por experimento piloto para estabelecimento do número da amostra, seu cálculo foi baseado no modelo experimental e nos métodos de análise previstos para os dados. Conforme observado, o número da amostra definido foi suficiente para todas as análises e garantiu a condução metodológica deste projeto de pesquisa.

A escassez de artigos científicos com teor semelhante ao da presente pesquisa torna clara a necessidade de mais estudos sobre o assunto com vistas a definir rotina a ser aplicada na prática clínica diária, no que diz respeito principalmente à forma e ao tempo mínimo de compressão, uma vez que os benefícios dessa no período pós-tratamento de varizes e telangiectasias de membros inferiores parecem estar bem sedimentados na literatura.

7. Conclusões

Com base nesta pesquisa pode-se concluir que:

- O tempo de até 120 horas de compressão não é suficiente para evitar a reperfusão sanguínea nos vasos esclerosados após a descompressão;
- A intensidade inflamatória na veia e tecidos vizinhos está relacionada com o tamanho do trombo na luz do vaso;
- O grau de inflamação do vaso e tecidos vizinhos não tem relação com o tempo de compressão e medicamento administrados;
- A impregnação por hemossiderina nos tecidos vizinhos ao vaso submetido à injeção endovenosa está relacionada com a presença do trombo na luz da veia.

8. Referências Bibliográficas

AGUS, G.B.; *et al.* Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int Angiol.* v. 24, p. 107-68. 2005.

BHUTIA, S.G.; BALAKRISHNAN, A.; LEES, T. Varicose veins. *J Perioper Pract.* v. 18, n. 8, p. 346-53. Review. Aug. 2008.

COLERIDGE-SMITH, P. Foam and liquid sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology.* v. 24, Suppl 1, p. 62-72. 2009.

COLERIDGE-SMITH, P. Saphenous ablation: sclerosant or sclerofoam? *Semin Vasc Surg.* v. 18, n 1, p. 19-24. Mar. 2005.

DITTIMAR, J.J.; COSTA, E.R.; GOMES, C.C. Nossa experiência com microcirurgia de varizes dos mmii com agulha de crochê. In: XXII Congresso Bras. de Angiol. Imprensa Universitária UFMG. p. 112. 1977.

DIXON, M.F.; *et al.* Classification and grading of gastritis - the Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.* v. 20, n.10, p.1161-1181. 1996.

EBERHARDT, R.T.; RAFFETTO, J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* v. 111, p. 2398-409. 2005.

EVANGELISTA, S.S.M. Ecoescleroterapia com microespuma em varizes tronculares primárias. *J Vasc Bras.* v. 5, n. 3, p.167-8. 2006.

FAYES, M.M.; ALNAIMY, M.H. Thermorregulation in Rabbits. CIHEAM - Options Mediterraneennes. Disponível em URL: <http://ressources.ciheam.org/om/pdf/c08/95605277.pdf> [Acesso em 22 Dez 2008].

FIGUEIREDO, M.; ARAÚJO, S.P.; PENHA-SILVA, N. Ecoescleroterapia com microespuma em varizes tronculares primárias Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy in primary trunk varicose veins. *J Vasc Bras.* v. 5, n. 3, p. 177-83. 2006.

GOLDMAN, M.P. A Comparison of Sclerosing Agents: Clinical and Histologic Effects of Intravascular Sodium Morrhuate, Ethanolamine Oleate, Hypertonic Saline (11,7%), and Sclerodex in the Dorsal Rabbit Ear Vein. *Dermatol. Surg. Oncol.* v.17, p. 354-62. 1991.

GOLDMAN, M.P. How to utilize compression after sclerotherapy. *Dermatol Surg.* v. 28 n. 8, p. 860-2. Sep. 2002a.

GOLDMAN, M.P. Mecanismo de Ação da Escleroterapia. In: *Escleroterapia. Tratamento das Veias Varicosa e Telangiectasias dos Membros Inferiores*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Interlivros. Cap. 7, p. 177-201. 1998.

GOLDMAN, M.P. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins: double-blind prospective comparative trial between Aethoxyskeol and Sotradecol. *Dermatol Surg.* v. 28, p. 52-5. 2002b.

GOLDMAN, M.P.; KAPLAN, R.P.; OKI, L.N.; CAVENDER, P.A.; STRICK, R.A.; BENNETT, R.G. Sclerosing agents in the treatment of telangiectasia. *Arch Dermatol.* v. 23, p.1196-1201. 1987.

HAMEL-DESNOS, C.; DESNOS, P.; WOLLMANN, J.C.; OUVRY, P.; MAKO, S.; ALLAERT, F. Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results. *Dermatol Surg.* v. 29, n. 12, p. 1170-5. Discussion 1175. Dec. 2003.

HIRSCH, S.A.; DILLAVOU, E. Options in the management of varicose veins, 2008. *J Cardiovasc Surg.* v. 49, p. 19-26. 2008.

IBEGBUNA, V.; DELIS K.T., NICOLAIDES, A.N.; AINA, O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking. *J Vasc Surg.* v. 37, p. 420-5. 2003.

IVO, C.S.; CALDEIRA, E.L. Cirurgia das pequenas varizes de membros inferiores com a técnica de incisões puntiformes. *Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular - Regional do RJ da SBACV.* v. 2, n. 1, p. 200–3. janeiro/março. 1993.

IVO, C.S.; FONSECA, F.P.; CALDEIRA, E.L. Solução anestésica alcalinizada e diluída para uso em cirurgia ambulatorial de varizes de membros inferiores. *Cirurgia Vascular & Angiologia – Revista da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular.* v. 10, n. 1, p. 14-18. 1994.

IVO, C.S.; IVO, M.B.; SALLES, P.G.O.; ROSÁRIO, R.C.V.; NUNES, T.A. Device for craniocervical isolation in rabbits. *Acta Cir Bras.* v. 24, n. 4, p. 316-20. July-Aug. 2009.

KAFEJIAN, O.; OLIVEIRA, G.A.C.; TAKAYANAGI, T. Inovações técnicas na cirurgia de varizes visando a resultados estéticos. *Rev. Ass. Méd Brasil.* v. 22, p. 296–7.1976.

KERN, P.; RAMELET, ALBERT-ADRIEN.; WÜTSCHERT, R.; HAYOZ, D. Compression after sclerotherapy for telangiectasias and reticular leg veins: A randomized controlled study. *J Vasc Surg.* v. 45, p. 1212-6. 2007.

LOPEZ, L.; DILLEY, R.B.; HENRIQUEZ, J.A. Cutaneous hyperpigmentation following venous sclerotherapy treated with Deferoxamine Mesylate. *Dermatol Surg.* v. 27, p. 795-8. 2001.

MACHADO, L.C.; FERREIRA, W.M. Fundamentos de conforto ambiente aplicados à cunicultura. Disponível em URL: <http://www.coelhoecia.com.br/Zootecnia/Fundamentos%20de%20conforto%20ambiente%20aplicados%20a%20cunicultura.pdf> [Acesso em 5 Jan 2008].

MAFFEI, F.H.A. Varizes dos Membros Inferiores: Epidemiologia, Etiopatogenia e Fisiopatologia. In: *Doenças Vasculares Periféricas.* 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI. Vol. II. Cap. 109, p. 1499-1510. 2002.

MARQUES, R.G.; MIRANDA, M.L.; CAETANO, C.E.R.; BIONDO-SIMÕES, M.L. Rumo à regulamentação da utilização de animais no ensino e na pesquisa científica no Brasil. *Acta Cir Bras.* v. 20, n. 3, p. 262-7. 2005.

MERLO, I. Cirurgia de varizes. Técnicas para os pacientes que buscam exclusivamente o resultado estético. *Revista de Angiologia e Cirurgia Vasculiar – Regional do RJ da SBACV.* v. 2, n. 1, p. 177-186. 1993.

MISIRLIOGLU, A.; GIDEROGLU, K.; AKAN, M.; AKOZ, T. Using Silicone Gel Sheet for the Treatment of Facial Telangiectasias with Sclerotherapy. *Dermatol Surg.* v. 30, p. 373–7. 2004.

MOTA, F.C.D.; *et al.* Utilização do adesivo N-butil cianoacrilato e o do fio poliglactina na rafia de córnea em coelhos (*Oryctolagus cunicullus*). *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science.* v. 40, p. 334-40. 2003.

OKSANEN, A. *et al.* Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut.* v.46, p. 460-463. 2000.

PAIVA, F.P.; MAFFILI, V.V.; SANTOS, A.C.S. Curso de Manipulação de Animais de Laboratório. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Salvador – BA, maio 2005. Disponível em: http://www.cpqgm.fiocruz.br/arquivos/bioterio/bioterio_apostilha.pdf

PARTSCH, H.; *et al.* Classification of Compression Bandages: Practical Aspects. *Dermatol Surg.* v. 34, p. 1–10. 2008a.

PARTSCH, H.; *et al.* Evidence based compression therapy - An Initiative of the International Union of Phlebology (IUP) *VASA.* v. 34, Suppl. 63. 2004.

PARTSCH, H.; FLOUR, M. COLERIDGE-SMITH, P. International Compression Club. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease Consensus based on experimental data and scientific evidence Under the auspices of the IUP. *Int Angiol.* v. 27, p. 193-219. 2008b.

PETROIANU, A. Aspectos Éticos nas Pesquisas em Animais. *Acta Cir Bras.* v. 11, n. 3, p. 157-64. 1996.

PIMENTA, L.G.; SILVA, A.L. Ética e experimentação animal. *Acta Cir Bras.* v. 16, n. 4, p. 255-60. Oct-Dec. 2001.

RABE, E.; PANNIER-FISCHER, F.; GERLACH, H.; *et al.* Guidelines for sclerotherapy of varicose veins (ICD 10: I83.0, I83.1, I83.2, and I83.9). *Dermatol Surg.* v. 30, p. 687-93. 2004.

REDONDO, P.; CABRERA. J. Microfoam Sclerotherapy. *Semin Cutan Med Surg.* v. 24, p.175-183. 2005.

RUGGE, M. *et al.* Helicobacter pylori in promotion of gastric carcinogenesis. *Dig Dis Sci.* v. 41, p. 950-955. 1996.

SCHANAIDER, A.; SILVA, P.C. Uso de animais em cirurgia experimental. *Acta Cir Bras.* v. 19, n. 4, p. 441-7. Jul-Ag. 2004.

SILVA, M.R.; ALEIXO, G.A.S.; SÁ, F.B.; COELHO, M.C.O.C. Relato de caso - Redução de Fenda Palatina Secundária em um Gato. *Ciênc. vet. tróp.* v. 9, n. 2/3, p. 97-101. maio/dezembro. 2006.

TAZELAAR, D.; NEUMANN, H.A.M.; DE ROOS, K.P. Long Cotton Wool Rolls as Compression Enhancers in Macrosclerotherapy for Varicose Veins. *Dermatol Surg.* v. 25, p. 38–40. 1999.

THALER, E.; HUCH, R.; HUCH, A.; ZIMMERMANN, R. Compression stockings prophylaxis of emergent varicose veins in pregnancy: a prospective randomized controlled study. *Swiss Medical Weekly.* v. 131, p. 659–62. 2001.

WARREN, J.R. Gastric pathology associated with Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin N AM.* v. 29, n. 3, p. 705-751. 2000.

WEISS, R.A. SADICK, N.S.; GOLDMAN, M.P.; WEISS, M.A. Post-sclerotherapy compression: Controlled comparative study of duration of compression and its effects on clinical outcome. *Dermatol. Surg.* v. 25, n. 2, p. 105-8. February. 1999.

WEISS, R.A.; DUFFY, D. Clinical benefits of lightweight compression: reduction of venous-related symptoms by ready-to-wear lightweight gradient compression hosiery. *Derm Surg.* v. 25, p. 701-04. 1999.

WEISS, R.A.; WEISS, M.A. Incidence of side effects in the treatment of telangiectasias by compression sclerotherapy: hypertonic saline vs. polidocanol. *Dermatol Surg Oncol.* v.16, n. 9, p. 800-4.1990.

YAMAKI, T.; NOZAKI, M.; IWASAKA, S. Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency. *Dermat Surg.* v. 30, n. 5, p. 718-22; discussion 722. May. 2004.

9. APÊNDICES

9.1 - APÊNDICE 1 - Descrição dos procedimentos comuns a todos os coelhos e dos realizados em cada coelho individualmente

Características comuns a todos os animais:

Espécie: *Oryctolagus cuniculus* **Linhagem:** Nova Zelândia **Sexo:** macho **Cor dominante:** branco

Critérios de inclusão: ser do sexo masculino; passar pelo período de isolamento sem anormalidades; não apresentar lesões nas orelhas; ter veias marginais dorsais nas orelhas pérvias e com calibres adequados para punção.

Critérios de exclusão: não apresentar as características necessárias para os critérios de inclusão; durante o experimento, não preencher os critérios necessários (ex: retirar a compressão antes do tempo previsto); morte; estresse excessivo que justifique retirada da compressão e colar de isolamento; observação de inabilidade de ingestão de líquidos e/ou sólidos decorrentes do colar de isolamento.

Procedimentos realizados nos animais do grupo "0"

1º procedimento: injeção de 0,25 ml de polidocanol 1% na veia marginal dorsal da orelha direita e de 0,25 ml de cloreto de sódio 0,9% na da esquerda – fotografia dos procedimentos.

Anestesia: Sem anestesia. **Tipo de imobilização:** caixa de contenção.

2º procedimento: eutanásia. **Anestesia:** sedação com associação de 0,2 ml de xilazina + 0,2 ml de ketamina administradas por via intramuscular. **Tipo de eutanásia:** administração intracardíaca de 200 mg/kg de Pentobarbital sódico.

Tipo de imobilização: sem imobilização.

3º procedimento: amputação em bloco das orelhas direita e esquerda, mediante secção em suas bases e fixação das mesmas em formol a 10% para estudo histológico. **Anestesia:** sem anestesia (procedimento realizado após eutanásia).

Procedimentos realizados nos animais dos grupos "24", "72" e "120"

1º procedimento: 1) injeção de 0,25 ml de polidocanol 1% na veia marginal dorsal da orelha direita e de 0,25 ml de cloreto de sódio 0,9% na da esquerda – fotografia dos procedimentos; 2) posicionamento e fixação dos compressores nas orelhas direita e esquerda e colocação do colar de isolamento. **Anestesia:** sem anestesia.

Tipo de imobilização: caixa de contenção.

2º procedimento: retirada das compressões das orelhas direita e esquerda e do colar de isolamento.

Anestesia: sem anestesia. **Tipo de imobilização:** sem contenção.

3º procedimento: eutanásia. **Anestesia:** sedação com associação de 0,2 ml de xilazina + 0,2 ml de ketamina administradas por via intramuscular. **Tipo de eutanásia:** administração intracardíaca de 200 mg/kg de pentobarbital sódico. **Tipo de imobilização:** sem imobilização.

4º procedimento: amputação em bloco das orelhas direita e esquerda, mediante secção em suas bases e fixação das mesmas em formol a 10% para estudo histológico. **Anestesia:** sem anestesia (procedimento realizado após eutanásia).

Animal 0/1

Grupo do animal: **0** Identificação do animal: **1** Peso: **2,320**

1º procedimento: Data: 29/04/2008 Hora: 12:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

2º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 12:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

3º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 12:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 0/2

Grupo do animal: **0** Identificação do animal: **2** Peso: **2,120**

1º procedimento: Data: 29/04/2008 Hora: 12:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

2º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 12:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

3º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 12:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 0/3

Grupo do animal: **0** Identificação do animal: **3** Peso: **2,500**

1º procedimento: Data: 29/04/2008 Hora: 13:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

2º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 13:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

3º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 13:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 0/4

Grupo do animal: **0** Identificação do animal: **4** Peso: **2,200**
1º procedimento: Data: 29/04/2008 Hora: 14:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 14:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 14:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 0/5

Grupo do animal: **0** Identificação do animal: **5** Peso: **2,580**
1º procedimento: Data: 29/04/2008 Hora: 14:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 15:05 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 15:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 0/6

Grupo do animal: **0** Identificação do animal: **6** Peso: **2,460**
1º procedimento: Data: 29/04/2008 Hora: 15:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 16:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 16:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 0/7

Grupo do animal: **0** Identificação do animal: **7** Peso: **2,250**
1º procedimento: Data: 29/04/2008 Hora: 15:55 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 17:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 30/04/2008 Hora: 17:15 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 24/8

Grupo do animal: **24** Identificação do animal: **8** Peso: **1,900**
1º procedimento: Data: 07/05/2008 Hora: 12:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 08/05/2008 Hora: 13:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 09/05/2008 Hora: 13:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4º procedimento: Data: 09/05/2008 Hora: 13:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 24/9

Grupo do animal: **24** Identificação do animal: **9** Peso: **1,820**
1º procedimento: Data: 07/05/2008 Hora: 13:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 08/05/2008 Hora: 13:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 09/05/2008 Hora: 13:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4º procedimento: Data: 09/05/2008 Hora: 13:45 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 24/10

Grupo do animal: **24** Identificação do animal: **10** Peso: **1,850**
1º procedimento: Data: 09/05/2008 Hora: 14:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 10/05/2008 Hora: 14:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 11/05/2008 Hora: 14:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4º procedimento: Data: 11/05/2008 Hora: 14:35 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 24/11

Grupo do animal: **24** Identificação do animal: **11** Peso: **1,850**
1º procedimento: Data: 10/05/2008 Hora: 13:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 11/05/2008 Hora: 12:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 12/05/2008 Hora: 12:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4º procedimento: Data: 12/05/2008 Hora: 13:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 24/12

Grupo do animal: **24** Identificação do animal: **12** Peso: **2,110**
1º procedimento: Data: 10/05/2008 Hora: 14:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 11/05/2008 Hora: 14:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3º procedimento: Data: 12/05/2008 Hora: 14:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4º procedimento: Data: 12/05/2008 Hora: 13:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 24/13

Grupo do animal: **24** Identificação do animal: **13** Peso: **2,040**
1º procedimento: Data: 12/05/2008 Hora: 14:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2º procedimento: Data: 13/05/2008 Hora: 13:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

3° procedimento: Data: 14/05/2008 Hora: 14:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 14/05/2008 Hora: 14:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 24/14

Grupo do animal: **24** Identificação do animal: **14** Peso: **1,950**
1° procedimento: Data: 12/05/2008 Hora: 15:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS.
2° procedimento: Data: 13/05/2008 Hora: 14:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS.
3° procedimento: Data: 14/05/2008 Hora: 15:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 14/05/2008 Hora: 15:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 72/15

Grupo do animal: **72** Identificação do animal: **15** Peso: **2,410**
1° procedimento: Data: 15/05/2008 Hora: 12:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2° procedimento: Data: 18/05/2008 Hora: 12:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3° procedimento: Data: 19/05/2008 Hora: 12:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 19/05/2008 Hora: 12:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 72/16

Grupo do animal: **72** Identificação do animal: **16** Peso: **2,480**
1° procedimento: Data: 22/05/2008 Hora: 12:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2° procedimento: Data: 25/05/2008 Hora: 12:25 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3° procedimento: Data: 26/05/2008 Hora: 12:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 26/05/2008 Hora: 12:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 72/17

Grupo do animal: **72** Identificação do animal: **17** Peso: **2,290**
1° procedimento: Data: 22/05/2008 Hora: 12:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2° procedimento: Data: 25/05/2008 Hora: 13:25 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3° procedimento: Data: 26/05/2008 Hora: 13:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 26/05/2008 Hora: 13:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 72/18

Grupo do animal: **72** Identificação do animal: **18** Peso: **2,430**
1° procedimento: Data: 26/05/2008 Hora: 12:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2° procedimento: Data: 29/05/2008 Hora: 12:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3° procedimento: Data: 30/05/2008 Hora: 12:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 30/05/2008 Hora: 12:55 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 72/19

Grupo do animal: **72** Identificação do animal: **19** Peso: **2,240**
1° procedimento: Data: 26/05/2008 Hora: 13:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2° procedimento: Data: 29/05/2008 Hora: 14:15 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3° procedimento: Data: 30/05/2008 Hora: 14:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 30/05/2008 Hora: 15:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 72/20

Grupo do animal: **72** Identificação do animal: **20** Peso: **2,290**
1° procedimento: Data: 29/05/2008 Hora: 14:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2° procedimento: Data: 01/06/2008 Hora: 14:55 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3° procedimento: Data: 02/06/2008 Hora: 15:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 02/06/2008 Hora: 15:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 72/21

Grupo do animal: **72** Identificação do animal: **21** Peso: **2,030**
1° procedimento: Data: 29/05/2008 Hora: 15:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2° procedimento: Data: 01/06/2008 Hora: 16:45 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3° procedimento: Data: 02/06/2008 Hora: 16:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 02/06/2008 Hora: 17:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 120/22

Grupo do animal: **120** Identificação do animal: **22** Peso: **2,300**
1° procedimento: Data: 01/06/2008 Hora: 17:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
2° procedimento: Data: 06/06/2008 Hora: 17:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
3° procedimento: Data: 07/06/2008 Hora: 12:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
4° procedimento: Data: 07/06/2008 Hora: 13:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 120/23

Grupo do animal: **120** Identificação do animal: **23** Peso: **2,200**
 1° procedimento: Data: 01/06/2008 Hora: 17:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 2° procedimento: Data: 06/06/2008 Hora: 17:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 3° procedimento: Data: 07/06/2008 Hora: 13:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 4° procedimento: Data: 07/06/2008 Hora: 13:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 120/24

Grupo do animal: **120** Identificação do animal: **24** Peso: **2,550**
 1° procedimento: Data: 07/06/2008 Hora: 13:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 2° procedimento: Data: 12/06/2008 Hora: 14:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 3° procedimento: Data: 13/06/2008 Hora: 14:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 4° procedimento: Data: 13/06/2008 Hora: 14:55 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 120/25

Grupo do animal: **120** Identificação do animal: **25** Peso: **2,320**
 1° procedimento: Data: 07/06/2008 Hora: 14:50 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 2° procedimento: Data: 12/06/2008 Hora: 15:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 3° procedimento: Data: 13/06/2008 Hora: 15:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 4° procedimento: Data: 13/06/2008 Hora: 15:55 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 120/26

Grupo do animal: **120** Identificação do animal: **26** Peso: **2,250**
 1° procedimento: Data: 12/06/2008 Hora: 15:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 2° procedimento: Data: 17/06/2008 Hora: 16:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 3° procedimento: Data: 18/06/2008 Hora: 16:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 4° procedimento: Data: 18/06/2008 Hora: 16:45 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 120/27

Grupo do animal: **120** Identificação do animal: **27** Peso: **2,260**
 1° procedimento: Data: 12/06/2008 Hora: 16:30 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 2° procedimento: Data: 17/06/2008 Hora: 16:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 3° procedimento: Data: 18/06/2008 Hora: 17:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 4° procedimento: Data: 18/06/2008 Hora: 17:40 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

Animal 120/28

Grupo do animal: **120** Identificação do animal: **28** Peso: **2,430**
 1° procedimento: Data: 17/06/2008 Hora: 17:10 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 2° procedimento: Data: 22/06/2008 Hora: 17:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 3° procedimento: Data: 23/06/2008 Hora: 18:00 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS
 4° procedimento: Data: 23/06/2008 Hora: 18:20 Intercorrências: SEM INTERCORRÊNCIAS

9.2 - APÊNDICE 2 - As indicações de cada amostra A_n correspondem às orelhas como unidade de amostra. Total de 56 amostras.

| Substância Injetada | Tempo de compressão (horas) | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 0 | 24 | 72 | 120 |
| Polidocanol a 1% (orelha direita) | A ₁ (coelho 1) | A ₈ (coelho 8) | A ₁₅ (coelho 15) | A ₂₂ (coelho 22) |
| | A ₂ (coelho 2) | A ₉ (coelho 9) | A ₁₆ (coelho 16) | A ₂₃ (coelho 23) |
| | A ₃ (coelho 3) | A ₁₀ (coelho 10) | A ₁₇ (coelho 17) | A ₂₄ (coelho 24) |
| | A ₄ (coelho 4) | A ₁₁ (coelho 11) | A ₁₈ (coelho 18) | A ₂₅ (coelho 25) |
| | A ₅ (coelho 5) | A ₁₂ (coelho 12) | A ₁₉ (coelho 19) | A ₂₆ (coelho 26) |
| | A ₆ (coelho 6) | A ₁₃ (coelho 13) | A ₂₀ (coelho 20) | A ₂₇ (coelho 27) |
| | A ₇ (coelho 7) | A ₁₄ (coelho 14) | A ₂₁ (coelho 21) | A ₂₈ (coelho 28) |
| Solução de cloreto de sódio a 0,9% (orelha esquerda) | A ₂₉ (coelho 1) | A ₃₆ (coelho 8) | A ₄₃ (coelho 15) | A ₅₀ (coelho 22) |
| | A ₃₀ (coelho 2) | A ₃₇ (coelho 9) | A ₄₄ (coelho 16) | A ₅₁ (coelho 23) |
| | A ₃₁ (coelho 3) | A ₃₈ (coelho 10) | A ₄₅ (coelho 17) | A ₅₂ (coelho 24) |
| | A ₃₂ (coelho 4) | A ₃₉ (coelho 11) | A ₄₆ (coelho 18) | A ₅₃ (coelho 25) |
| | A ₃₃ (coelho 5) | A ₄₀ (coelho 12) | A ₄₇ (coelho 19) | A ₅₄ (coelho 26) |
| | A ₃₄ (coelho 6) | A ₄₁ (coelho 13) | A ₄₈ (coelho 20) | A ₅₅ (coelho 27) |
| | A ₃₅ (coelho 7) | A ₄₂ (coelho 14) | A ₄₉ (coelho 21) | A ₅₆ (coelho 28) |

9.3 - APÊNDICE 3 - Descrição dos materiais e medicamentos utilizados


| Material/Medicamentos | Utilidade |
|--|---|
| Seringas hipodérmicas descartáveis de 1 ml | Injeção endoluminal |
| Seringas hipodérmicas descartáveis de 5 ml | Injeção intramuscular |
| Agulhas hipodérmicas descartáveis 22 G1 | Injeção intramuscular |
| Agulhas hipodérmicas descartáveis 30 G½ | Injeção endoluminal nas veias dorsais das orelhas |
| Agulhas hipodérmicas descartáveis 18 G1½ | Para aspirar dos frascos as soluções a serem injetadas |
| Luvas de procedimento de látex descartáveis | Proteção do pesquisador |
| Algodão hidrófilo | Limpeza dos locais manuseados nos coelhos |
| Cloridrato de xilazina | Sedação |
| Cloridrato de quetamina | Sedação |
| Solução degermante de polivinilpirrolidona-iodo | Antissepsia dos locais manuseados nos coelhos |
| Polidocanol a 1% | Esclerosante para injeção endoluminal na veia marginal da orelha direita |
| Solução de cloreto de sódio a 0,9% | Solução para injeção endoluminal na veia marginal da orelha esquerda (controle) |
| Pentobarbital sódico | Medicamento utilizado para eutanásia |
| Buprenorfina | Analgésico |
| Formol a 10% | Fixação e conservação das peças para estudo anatomopatológico |
| Gaiola de contenção | Conter os animais durante as injeções endoluminais |
| Lâmina de bisturi n° 22 | Ressecção das orelhas para estudo anátomo-patológico |
| Cabo de bisturi n° 4 | Montagem das lâminas de bisturi n° 22 |
| Fita adesiva micro porosa de 12,5 mm de largura | Fixação dos dispositivos de compressão nas orelhas |
| Lâmina de corte comum de barbear descartável | Depilação das orelhas |
| Máquina elétrica de depilação | Depilação das orelhas |
| Dispositivos compressivos | Para compressão de segmento da veia marginal direita e esquerda das orelhas |
| Colar de isolamento cervical | Isolamento crânio-cervical |
| Frascos plásticos de 60 ml com tampa rosqueada | Para acondicionamento das peças a serem encaminhadas para estudo anátomo-patológico |
| Balança comum | Pesagem dos animais |
| Kikuhime – aparelho para medir força de compressão | Medir a força de compressão dos dispositivos compressivos |

9.4 - APÊNDICE 4 - Resultados de grau de trombose, intensidade de inflamação e presença ou ausência de hemossiderina nos tecidos adjacentes ao vaso tratado, em relação a cada animal e se orelha direita ou esquerda.

| Grupo/animal/orelha direita ou esquerda | TROMBOSE (classes 0 – 4) | INFLAMAÇÃO (classes 0 – 3) | HEMOSSIDERINA (presença = 1 ou ausência = 0) |
|--|-----------------------------|-------------------------------|---|
| 0/1/D | 1 | 1 | 0 |
| 0/1/E | 0 | 2 | 0 |
| 0/2/D | 2 | 2 | 0 |
| 0/2/E | 0 | 2 | 0 |
| 0/3/D | 2 | 2 | 0 |
| 0/3/E | 0 | 2 | 0 |
| 0/4/D | 3 | 3 | 1 |
| 0/4/E | 0 | 1 | 0 |
| 0/5/D | 2 | 1 | 0 |
| 0/5/E | 0 | 1 | 0 |
| 0/6/D | 3 | 2 | 0 |
| 0/6/E | 0 | 1 | 0 |
| 0/7/D | 3 | 2 | 0 |
| 0/7/E | 0 | 2 | 0 |
| 24/8/D | 2 | 3 | 1 |
| 24/8/E | 0 | 3 | 1 |
| 24/9/D | 2 | 3 | 1 |
| 24/9/E | 2 | 3 | 1 |
| 24/10/D | 3 | 3 | 1 |
| 24/10/E | 0 | 2 | 0 |
| 24/11/D | 2 | 3 | 1 |
| 24/11/E | 2 | 2 | 0 |
| 24/12/D | 2 | 3 | 1 |
| 24/12/E | 0 | 2 | 0 |
| 24/13/D | 3 | 3 | 1 |
| 24/13/E | 0 | 2 | 0 |
| 24/14/D | 2 | 3 | 1 |
| 24/14/E | 2 | 3 | 1 |
| 72/15/D | 1 | 3 | 1 |
| 72/15/E | 0 | 3 | 1 |
| 72/16/D | 1 | 3 | 1 |
| 72/16/E | 1 | 3 | 1 |
| 72/17/D | 1 | 3 | 1 |
| 72/17/E | 1 | 3 | 1 |
| 72/18/D | 4 | 3 | 1 |
| 72/18/E | 4 | 3 | 1 |
| 72/19/D | 4 | 3 | 1 |
| 72/19/E | 4 | 3 | 1 |
| 72/20/D | 2 | 2 | 0 |
| 72/20/E | 2 | 2 | 0 |
| 72/21/D | 2 | 2 | 0 |
| 72/21/E | 2 | 2 | 0 |
| 120/22/D | 2 | 2 | 0 |
| 120/22/E | 0 | 2 | 0 |
| 120/23/D | 2 | 2 | 0 |
| 120/23/E | 0 | 1 | 0 |
| 120/24/D | 3 | 3 | 1 |
| 120/24/E | 0 | 3 | 1 |
| 120/25/D | 2 | 2 | 0 |
| 120/25/E | 0 | 2 | 0 |
| 120/26/D | 2 | 2 | 0 |
| 120/26/E | 0 | 2 | 0 |
| 120/27/D | 1 | 3 | 1 |
| 120/27/E | 0 | 3 | 1 |
| 120/28/D | 2 | 3 | 1 |
| 120/28/E | 0 | 3 | 1 |

10. ANEXOS

10.1 - ANEXO 1 - Parecer Ético da Câmara Departamental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

| | | |
|---|--|----------------------------------|
|  | <p align="center">FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG DEPARTAMENTO DE CIRURGIA</p> <p align="center">Av. Prof. Alfredo Balena 190 - 4º andar Cidade (CEPEL) 341 - CEP 30130-100 CEX: 2246-9758 e 3245-9700 cirurgia@medicina.ufmg.br</p> | <p align="center">CIR</p> |
|---|--|----------------------------------|

Belo Horizonte, 31/10/06

PARECER

Projeto de Pesquisa: "EFETO DA COMPRESSÃO MECÂNICA VENOSA APÓS INJEÇÃO ENDOVENOSA DE ESPUMA DENSA DE POLIDOCANOL A 0,5%: ESTUDO EM COELHOS."


Pesquisadores: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes (Orientador)
Prof. Dr. Ricardo da Costa Val do Rosario (Co-orientador)
Cláudio Santana Ivo (Pesquisador)
Marcelo Braga Ivo (Graduando em Medicina)

Histórico: O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Departamento de Cirurgia pelo Professor Tarcizo Afonso Nunes em 23/10/06. No dia 26/10/06 o Professor Walter Antonio Pereira instruiu o encaminhamento para que eu fosse um parecer. Recebi o projeto em 27/10/06.

Método: Uma das principais complicações das escleroses de varizes é a trombose do vaso esclerosado e estreitamento da pele com resultados estéticos indesejáveis. O presente trabalho irá estudar o efeito da compressão mecânica por tempos variáveis na presença da trombose. Serão estudados 44 coelhos divididos em 4 grupos de 11 coelhos. Um dos grupos (A) será submetido a esclerose de vaso da orelha sem compressão prévia e nos outros 3 grupos, a esclerose será feita associada a compressão da veia marginal dorsal da orelha por período de 24 horas no grupo B, 72 horas no grupo C e 120 horas no grupo D. Posteriormente, os animais serão sacrificados, as orelhas serão ressecadas e enviadas para estudo histológico. O pesquisador já preencheu o protocolo para encaminhar o projeto ao CEITEA. A previsão de início do estudo é para junho de 2007 e término em março de 2008.

Conclusão: Sou a favor da aprovação do projeto sem nenhuma ressalva.

Parecer aprovado pela Câmara Departamental em 01/12/2006


 Prof. Walter Antonio Pereira
 Inscrição 072888
 Chefe Departamento de Cirurgia - FM/UFMG

10.2 - ANEXO 2 - Parecer Ético do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais (CETEA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL
- C E T E A -

CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 184/2006**, relativo ao projeto intitulado "*Efeito da compressão mecânica venosa após injeção endovenosa de espuma densa de polidocanol a 0,5%: estudo em coelhos*", que tem como responsável **Tarcizo Afonso Nunes**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA/UFMG)**, tendo sido aprovado na reunião de **28/ 03/2007**.

Este certificado expira-se em **28/ 03 / 2012**.

CERTIFICATE

We hereby certify that the **Protocol nº 184/2006**, related to the project entitled "*Efect of venous compression after endovenous injection at 0,5% polidocanol foam: a study on rabbits*", under the supervision of **Tarcizo Afonso Nunes**, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation (CETEA/UFMG)**, and was approved in **March 28, 2007**.

This certificate expires in **March 28, 2012**.

Belo Horizonte, 28 de Março de 2007.

Prof. Humberto Pereira Oliveira
Presidente do CETEA/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha
Unidade Administrativa II - 2º Andar, Sala 2006
31270-901 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (31) 3409-4316 - Fax: (31) 3493-4316
www.ufmg.br/bioetica/cetea - cetea@ufmg.br

10.3 - ANEXO 3 – Dispositivo para isolamento crânio-cervical em coelhos (Artigo completo publicado na Acta Cirúrgica Brasileira)

12 - TECHNICAL SKILL

Device for craniocervical isolation in rabbits¹

Dispositivo para isolamento crânio-cervical em coelhos

Cláudio Santana Ivo¹, Marcelo Braga Ivo², Paulo Guilherme de Oliveira Salles³, Ricardo Costa Val do Rosário⁴, Tarcizo Afonso Nunes⁵

¹ Fellow Master degree in Surgery, School of Medicine, UFMG, Minas Gerais, Brazil.

² Graduate Student, Medical School, UFMG, Minas Gerais, Brazil.

³ Fellow PhD degree, Surgery, School of Medicine and Assistant Professor, Pathology, Medicine School, UFMG, Minas Gerais, Brazil.

⁴ PhD, Assistant Professor, Bioethics and Surgery School of Medicine Uni-BH, Brazil.

⁵ Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, UFMG, Minas Gerais, Brazil.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the craniocervical isolation collar, for use in rabbits, with regard to the following aspects: effectiveness of the craniocervical attachment for up to 120 hours; ease of handling; freedom of the animal to move about and ingest food; and the physical integrity of the animal during and after use of the device. **Methods:** Starting from an Elizabethan collar, a craniocervical collar was prepared for use in rabbits with the following modifications: a wide cut in the device in the shape of a half-moon, coinciding with the animal's mouth; inner division of the device into two compartments to individually isolate and immobilize the ears; multiple perforations in the upper compartment for better ventilation; adaptation of the cervical-thoracic band to attach the collar to the cervical region, keeping the fasteners on the animal's back. The device was used on 18 male New Zealand rabbits for up to 120 consecutive hours. **Results:** The device was effective in the craniocervical isolation and separation of ears in rabbits without interfering with the animals' respiration, ability to swallow food, or causing physical trauma, while allowing the animals to move about freely and rest comfortably. Attaching and removing the device was easy and quick and it remained in place for up to 120 hours without the need to reposition it. **Conclusion:** The modified craniocervical isolation collar made it possible to conduct the experiment with isolation of the rabbits' ears, ease of handling, and without causing limitations in relation to the animals' ability to eat and move about freely.

Key words: Instrumentation. Animal Experimentation. Models, Animal. Rabbits.

RESUMO

Objetivo: Avaliar um colar de isolamento crânio-cervical, para uso em coelhos, quanto aos seguintes aspectos: eficácia da fixação crânio-cervical em até 120 h; facilidade de manuseio; liberdade do animal para deambular e ingerir alimentos; integridade física do animal durante e depois do uso do dispositivo. **Métodos:** A partir do colar elizabetano confeccionou-se um colar de isolamento crânio-cervical para uso em coelhos, com as seguintes modificações: amplo corte no aparelho, em forma de meia lua, coincidindo com a boca do animal; divisão interna do dispositivo em dois compartimentos, para isolar e imobilizar as orelhas, individualmente; perfurações múltiplas no compartimento superior para melhor ventilação; adaptação de correia cervico-torácica, para fixar o colar na região cervical, mantendo-se as presilhas de fechamento no dorso do animal. O dispositivo foi utilizado em 18 coelhos machos da raça Nova Zelândia, por período de até 120 horas consecutivas. **Resultados:** O aparelho foi eficaz no isolamento crânio-cervical e das orelhas de coelhos, não interferiu nas funções respiratórias do animal, na deglutição de alimentos e não causou trauma físico, permitindo a livre deambulação e conforto no repouso. Foi de fácil e rápido manuseio na colocação e retirada, permanecendo no local sem necessidade de reposicionamento por até 120 horas. **Conclusão:** O colar de isolamento crânio-cervical modificado possibilitou a realização do experimento com isolamento das orelhas dos coelhos, com facilidade no manuseio, sem causar limitações ao animal em relação à ingestão de alimentos e deambulação. **Descritores:** Instrumentação. Experimentação Animal. Modelos Animais. Coelhos.

¹Research performed at the Postgraduate Program in Applied Sciences of Surgery and Ophthalmology, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Brazil.

Introduction

Among the various species of animals, rabbits, rats, and dogs are the most frequently used for experimental research and educational purposes^{1,2,3}.

These animals have unique characteristics that determine them for specific types of experiments. The rabbit, for instance, can easily contort itself and move its ears excessively, managing to

1.1. INTRODUCTION

nip, lick, and use its paws to reach almost the entire surface of its body. This mobility limits experimental handling, especially of the ears, through the difficulty in isolating these regions. It is, therefore, necessary to find measures that are capable of impeding the animals from having access, with their paws or mouth, to parts of the body that are being experimentally handled. The purpose of these measures is to prevent removal of any dressing and ingesting any object or substance that could compromise the health of the animal or interfere with the results of the experiment. There are few references in the literature to such devices. It is up to the researcher to devise ways of isolating specific regions of the animal so that the experiment can be concretized.

In consideration of experimental research for a Master's thesis, approved by the Ethics Committee on Animal Experimentation (CETEA) of the Federal University of Minas Gerais (UFMG), on March 27, 2007, protocol number 184/2006, a device was conceived starting with a collar available on the veterinary market for use in dogs and cats, known as an Elizabethan collar^{3,4} (Figure 1).

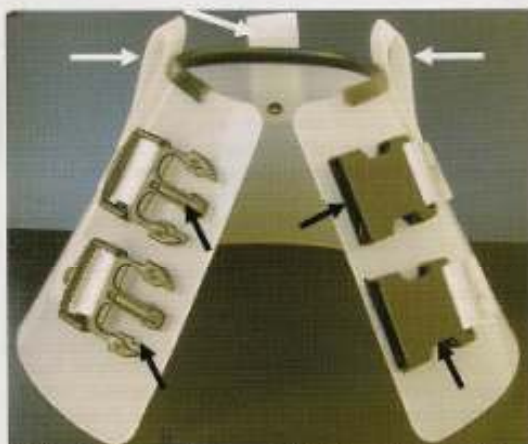


FIGURE 1 - Photograph of an open Elizabethan collar, supported on a flat surface on its anterior side (opening for the animal's head), showing the fasteners in an open position (black arrows) and straps of the attachment band positioned next to the neck opening of the device (white arrows)

This was initially used in the pilot group. However, it proved to be inadequate for its intended purpose by not satisfying the following needs: attachment of the device in a single position, ventilation and individual isolation of the ears, and ability to eat and move about freely. Once these needs had been identified for conducting the experiment, modifications were made to the original Elizabethan collar, which resulted in another device quite different from the first one.

The purpose of this study was to evaluate the modified craniocervical isolation collar, while conducting experiments on rabbit ears, with regard to the following aspects: craniocervical attachment; ease of handling the collar; effectiveness of the attachment; and freedom of the animal to move about and eat freely, all without interfering with the physical integrity of the animal.

Methods

To satisfy the needs identified in the pilot test, a craniocervical isolation collar was developed by making several modifications and adaptations to the Elizabethan collar as described below:

* Cut in the wide shape of a half moon, placed opposite the fasteners, and coinciding with the animal's mouth to permit ingestion of food without restrictions. (Figure 2);

* Division of the inner compartment of the device into two compartments: a small one in the upper part to accommodate and isolate the ears and a larger one in the lower part, containing the rest of the animal's head. This division was made by fashioning a second mobile piece, made with the same type of plastic used in the device, then positioning it after the main part of the collar has been attached to the animal's neck. This piece is held in place by braces with ties threaded in the brace holes, which coincide with the holes in the body of the device, made especially for this purpose (Figure 3).

* Multiple perforations in the compartment divider and the upper part of the compartment for the ears to permit better ventilation (Figure 4).

* Adaptation of the cervical-thoracic band (made of cotton cloth) for positioning and attaching the collar to the cervical region, thus preventing it from turning around on the animal's neck and undoing the ear attachment and altering the correct position of the half moon cut (Figure 5). The attachment band is introduced through the collar's lower loop strap, with its two ends being of equal length that run through the animal's back paws. From there, they encircle the thorax, separately, cross over the animal's shoulders, pass through the collar's upper loop straps on the left and right sides, and are then attached to the brace or joined with Velcro (Figure 6).

* Transversal division of the upper compartment in two parts by means of a longitudinal brace with ties between the dividing piece and the main body of the collar for accommodating and isolating the ears (Figure 7);



FIGURE 2 - Photograph of a rabbit wearing the collar, showing the position of the fasteners on the back of the neck (black arrows) and the half-moon CUT coinciding with the mouth of the animal (white arrows), placed opposite the fasteners



FIGURE 3 - A. Photograph of cervical isolation collar for rabbits, showing the main body of the device (A) and the divider for isolating the ears (B), separated and supported on a flat surface. B. Detail of the divider attachment on the main body of the device with threaded braces (black arrows).



FIGURE 4 - Photograph of the compartment divider piece in position (white arrow). Detail of the holes in the divider and the upper compartment to permit better ventilation of the ears (black arrows)

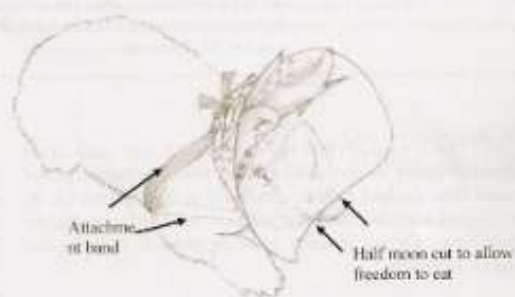


FIGURE 5 - Detail of the course of the attachment band on the side of the thorax from one side to the other (band seen from the right side) and on the ventral area through the back paws of the animal (traced). The half moon cut allows the animal to feed freely

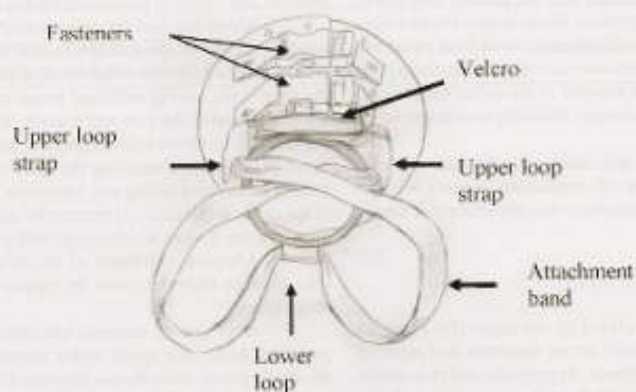


FIGURE 6 - Drawing of the posterior view of the cervical isolation collar for rabbits, closed with the back fasteners (see indication), showing how the attachment band passes through the upper and lower loop straps, as indicated, and how the free ends are joined together at the back of the neck with Velcro



FIGURE 7 – Photograph of the front of the collar showing how it is dividing into two compartments, upper (A) and lower (B). Detail of the upper compartment for individual isolation of the ears, left and right, with a simple transversal brace with ties (black arrows)

The craniocervical isolation collar was used in an experiment during which it was necessary to isolate the two ears of 18 male New Zealand rabbits, distributed in three groups (A, B, and C) of six animals. The collar was kept on for different lengths of time for each group: group A, 24 hours, group B, 72 hours, and group C, 120 hours.

Results

The device was effective in craniocervical isolation in rabbits. The longitudinal division of the upper compartment with a brace with ties allowed for the semi-immobilization of the ears, individually.

The collar did not interfere with the animals' respiratory functions or inhibit their ability to eat freely. It also allowed them to move about at will and rest comfortably. It did not cause any physical trauma and the animals were active and calm throughout the experiment. Following the removal of the collar, the animals' behavior was observed to be normal, including movement of the ears.

The collar was easy and inexpensive to make and easy and quick to put on and take off, remaining in place without the need to reposition it throughout the experimental period (maximum of 120 hours).

Discussion

Ethical questions related to the scientific research involving the use of live animals are an important and essential step for the development of science. Appropriate and responsible handling of the animals is essential, with the researcher being obliged to be familiar with all procedures that envision the well-being and safety of the animal as well as that of the researcher/him/herself^{36,78}.

In some experiments, it is necessary to impede the animal from being able to reach the parts of its body being handled or that serve as a means of access for invasive measures, thus preventing the animal from gnawing at stitches, swallowing objects that could be harmful to its health, or even cause injury to itself.

In the research that gave rise to the preparation of the device described in this article, it was absolutely necessary to isolate and immobilize the rabbits' ears, as reported in the pilot test. The experimental results depended on the histological evaluations of the marginal dorsal veins and contiguous tissue of the ears after a sclerosing injection and extrinsic mechanical compression.

It was essential that the device, which had been especially designed for the study, remain in the initial position until its removal after being in place for 24 hours to 120 hours.

A cervical position collar would be ideal. However, the ventral position of the animal's mouth indicated that the device would have to be short enough to allow the animal to eat while, at the same time, having sufficient lateral and upper projections to completely cover the ears and prevent the animal from reaching the handled locations with its paws or mouth. This would mean developing a way of attaching the collar so that it would not turn around on the neck during use. Moreover, the individual isolation of the ears was necessary to prevent the animal from dislodging or removing any devices and dressings with a simple shake of its head.

Adequate ventilation of the ears was also necessary as they play an important role in regulating the animal's body temperature^{9,19}.

After several attempts had been made at developing a prototype device that would enable adequate isolation of the ears, the device herein describe was developed for use in rabbits, which proved to be efficient for this purpose.

Owing to the paucity of material in the medical literature concerning this type of device, the publication of this article was deemed appropriate, keeping in mind that such a device can be

used in any experiment with rabbits that require craniocervical isolation of the animal. The longitudinal dividing brace in the upper compartment or even the two-compartment divider itself can be dispensed with in research that does not specifically require isolation of the ears. It should be emphasized that the collar was used with success for 120 hours and periods beyond that must be evaluated in other studies.

Conclusion

The modified craniocervical isolation collar facilitated the performance of the experiment with isolation of the rabbits' ears, with ease in handling and without limiting the animals' ability to eat and move about freely, thereby satisfying the principles that guide animal experimentation.

References

- Schnaider TB, Souza C. Aspectos éticos da experimentação animal. *Rev Bras Anestesiol*. 2003;53(2):278-85.
- Magalhães M, Otêncio Filho H. Alternativas ao uso de animais como recurso didático. *Arq Ciênc Vet Zool Unipar*. 2006;9(2):147-54.
- Pimenta LG, Silva AL. Ética e experimentação animal. *Acta Cir Bras*. 2001;16(4):255-60.
- Silva MR, Aleixo GAS, Sá FB, Coelho MCO. Redução de fenda palatina secundária em um gato. *Ciênc Vet Trop*. 2006;9(2/3):97-101.
- Mota FCD, Eurides D, Freitas PMC, Beleti ME, Goulart MR, Cunha L M, Silva LAF, Fioravanti MCS. Utilização do adesivo N-butil cianoacrilato e o do fio poliglactina na rafia de córnea em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). *Braz J Vet Res Anim Sci*. 2003;40:334-40.
- Petrossani A. Aspectos éticos nas pesquisas em animais. *Acta Cir Bras*. 1996;11(3):157-64.
- Schnaider A, Silva PC. Uso de animais em cirurgia experimental. *Acta Cir Bras*. 2004;19(4):441-7.
- Marques RG, Miranda ML, Caetano CER, Biondo-Simões ML. Rumo à regulamentação da utilização de animais no ensino e na pesquisa científica no Brasil. *Acta Cir Bras*. 2005;20(3):262-7.
- Fayes MM, Alnaimy MH. Thermoregulation in rabbits. *CIHEAM - Options Méditerranéennes*. Available from URL: <http://ressources.ciheam.org/om/pdf/c08/95665277.pdf>. [Access in 2008 Dez 22].
- Machado LC, Ferreira WM. Fundamentos de conforto ambiente aplicados à cunicultura. Available from URL: <http://www.coelhoecia.com.br/Zootecnia/Fundamentos%20de%20conforto%20ambiente%20aplicados%20a%20cunicultura.pdf>. [Access in 2008 Jan 5].

Conflict of interest: none
Financial source: none

Correspondence:

Cláudio Santana Ivo
Rua Tomé de Souza, 300/1301
30140-130 Belo Horizonte - MG Brazil
Phone: (55 31)3284-9810
claudioivo@yahoo.com.br

Received: January 13, 2009
Review: March 11, 2009
Accepted: April 14, 2009

How to cite this article

Ivo CS, Ivo MB, Salles PGO, Rosário RCV, Nunes TA. Device for craniocervical isolation in rabbits. *Acta Cir Bras*. [serial on the Internet] 2009 July-Aug;24(4). Available from URL: <http://www.scielo.br/ach>