

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 11/03/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

MATHEUS BERTANHA

Estudo clínico randomizado e duplo cego comparando dois métodos de escleroterapia para veias reticulares e telangiectasias em membros inferiores

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. MARCONE LIMA SOBREIRA

Botucatu – SP

2016

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu**

MATHEUS BERTANHA

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO CEGO
COMPARANDO DOIS MÉTODOS DE
ESCLEROTERAPIA PARA VEIAS RETICULARES E
TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES**

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Bases Gerais da
Cirurgia da Faculdade de Medicina
de Botucatu - UNESP para a
obtenção do título de Doutor.**

Orientador: Prof. Dr. MARCONE LIMA SOBREIRA

Botucatu – SP

2016

Tese de Doutorado

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bertanha, Matheus.

Estudo clínico randomizado e duplo cego comparando dois métodos de escleroterapia para veias reticulares e telangiectasias em membros inferiores / Matheus Bertanha.
- Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marccone Lima Sobreira
Capes: 40102041

1. Veias - Doenças. 2. Escleroterapia. 3. Veias varicosas. 4. Ensaios clínicos. 5. Varizes. 6. Glicose.

Palavras-chave: Escleroterapia; Solução de glicose; Solução esclerosante; Telangiectasias; Veias varicosas.

Considerações Iniciais

Os textos correspondentes à seguinte Tese de Doutorado foram elaborados de acordo com a recomendação da coordenação do Curso de Pós-graduação da UNESP, tendo como objetivo facilitar a publicação dos trabalhos.

A tese foi subdividida em quatro capítulos, todos redigidos no formato de artigos científicos. O primeiro capítulo, denominado **“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE TELANGIECTASIAS DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO - PG3T”** foi cadastrado no site de registro de estudos clínicos dos Estados Unidos da América controlado pelo Food and Drug Administration (EUA, FDA) sob o registro número NCT02657252, com intenção de ampliar a relevância e veracidade do estudo, sendo redigido em tempo verbal futuro; o segundo capítulo, denominado **“ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO DE TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES - PG3T”**, apresenta os resultados obtidos com a aplicação clínica do primeiro protocolo de pesquisa, sendo redigido em tempo verbal passado; o terceiro capítulo, denominado **“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO”** foi cadastrado no site de registro de estudos clínicos dos EUA controlado pelo FDA (Estados Unidos da América, Food and Drug Administration) sob o registro número NCT02054325,

com intenção de ampliar a relevância e veracidade do estudo, sendo redigido em tempo verbal futuro; o quarto capítulo, denominado **“ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES EM MEMBROS INFERIORES”**, apresenta os resultados obtidos com a aplicação clínica do segundo protocolo de pesquisa, sendo redigido em tempo verbal passado.

As duas medicações investigadas nos estudos (polidocanol e glicose) nas proporções polidocanol 0,2% diluído em glicose 70% e glicose 75% pura (para todas as investigações) são amplamente utilizadas em técnicas variadas de escleroterapia para telangiectasias e veias reticulares na prática clínica, no Brasil. As medicações são registradas para uso nos EUA, pelo FDA.

Essa pesquisa foi cadastrada no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista – UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu com um único protocolo, sob o número 4127/2012, vide “Anexo 1”.

Conflitos de Interesse e Financiamentos

- Os autores declaram que não tem nenhum conflito de interesse com os temas abordados nessa tese
- A pesquisa recebeu financiamento integral da FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo) com número de protocolo 11034-0/2012, sendo possível a aquisição dos materiais e insumos necessários para esta pesquisa.

Lista de Figuras e Tabelas

**CAPÍTULO I – REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO
“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO
ESCLEROTERÁPICO DE TELANGIECTASIAS DOS MEMBROS
INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO - PG3T”**

Figura 1. Representação esquemática da área de tratamento nessa
pesquisa.....28

Figura 2. Formulário de avaliação para preenchimento pela paciente após o
tratamento.....30

Figura 3. Ficha de instruções para a paciente pós-tratamento de escleroterapia para
telangiectasias.....31

Tabela 1 – Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes no estudo.....27

Capítulo II – ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO DE TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES - PG3T”

Figura 1. Fotos representativas da área de tratamento.....	49
Figura 2. Eventos adversos pesquisados nas consultas de retorno (D7 e D60).....	51
Figura 3. Fluxograma dos pacientes recrutados para o estudo.....	54
Tabela 1. Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes no estudo.....	47
Tabela 2. Características Clínicas e Demográficas / Grupo.....	55
Tabela 3. Medida de reprodutibilidade entre avaliadores.....	57
Tabela 4. Resultados dos desfechos de eficácia e segurança após 60 dias do tratamento.....	58
Tabela 5. Resultados do tratamento e acompanhamento das pacientes.....	59
Tabela 6. Características morfológicas específicas da área de tratamento.....	60

**CAPÍTULO III – REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO
“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO
ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES DOS MEMBROS
INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO”**

Figura 1. Representação esquemática da área de tratamento nessa pesquisa.....79

Figura 2. Formulário de avaliação para preenchimento pela paciente após o
tratamento.....82

Figura 3. Ficha de instruções para o paciente após tratamento.....83

Figura 4. Categorização por pontuação dos resultados obtidos após o tratamento das
veias reticulares por escleroterapia com os medicamentos do estudo (Score de
eficácia).....85

Figura 5. Categorização por pontuação dos resultados obtidos após o tratamento das
veias reticulares por escleroterapia com os medicamentos do estudo como objetivos
secundários “manchas de hiperpigmentação” (Score de segurança).....86

Tabela 1. Critérios de Inclusão e Exclusão dos pacientes do estudo.....78

CAPÍTULO IV – ARTIGO ORIGINAL “ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES EM MEMBROS INFERIORES”

Figura 1. Exemplo de veias reticulares.....	102
Figura 2. Exemplo de paciente que recebeu o tratamento escleroterápico em veia reticular na lateral da perna e coxa esquerda.....	103
Figura 3. Eventos adversos pesquisados nas consultas de retorno (D7 e D60).....	104
Figura 4. Fluxograma dos pacientes recrutados para o estudo.....	108
Figura 5. Exemplo de paciente submetida a tratamento das veias reticulares durante este estudo.....	112
Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão.....	100
Tabela 2. Características Demográficas e Clínicas / Grupo.....	109
Tabela 3. Medida de reprodutibilidade entre avaliadores.....	110
Tabela 4. Resultados dos desfechos de eficácia e segurança (manchas de hiperpigmentação).....	111
Tabela 5. Resultados do tratamento e acompanhamento das pacientes.....	114

Lista de Abreviaturas e Siglas

- **CEAP:** Classificação da doença venosa crônica baseada na Clínica, Etiologia, Anatomia e Fisiopatologia criada em 1994 no *American Venous Forum* e atualizada em 2004;
- **CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa;
- **cm:** centímetros;
- **d:** dias (em Tabelas);
- **D0:** pré-tratamento;
- **D7:** sétimo dia após o tratamento;
- **D60:** sexagésimo dia após o tratamento;
- **DMT2:** diabetes mellitus tipo 2;
- **EP:** Embolia Pulmonar;
- **FDA:** *Food and Drug Administration* - órgão governamental dos Estados Unidos da América responsável pelo controle dos alimentos (tanto humano como animal), suplementos alimentares, medicamentos (humano e animal), cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano;
- **G:** gauge
- **HAS:** Hipertensão Arterial Sistêmica;
- **hiperpig.:** hiperpigmentação (em Tabelas);
- **IMC:** índice de massa corporal;
- **m:** metros;
- **MID:** membro inferior direito;
- **MIE:** membro inferior esquerdo;
- **mL:** mililitros;

- **mm:** milímetros;
- **no:** número
- **STS:** Sulfato tetradecil de sódio
- **T:** tempo;
- **TCLE:** Termo de consentimento livre e esclarecido;
- **TVP:** trombose venosa profunda;

Lista de Símbolos

- #: classificação de Fitzpatrick para coloração da pele (em Tabelas);
- %: percentual;
- *: houve aderência à distribuição normal - Teste t de Student para amostras independentes (em Tabelas);
- <: menor;
- >: maior;
- †: não houve aderência à normalidade - Teste não paramétrico de Mann-Whitney (em Tabelas);
- ‡: teste de associação de Goodman para populações multinominais (em Tabelas);

Dedicatória

Dedico esse trabalho às pessoas mais importantes da minha vida:

A minha esposa e companheira em todos os momentos, Ana Paula, que sempre me apoiou e se dedicou para que juntos alcançássemos aos nossos objetivos;

Ao meu filho Pedro que, mesmo ainda pequeno, é o responsável por minha persistência em tentar tornar-me um ser humano melhor;

A minha mãe Maria Alzira e ao meu pai Orlando (“in memoriam”) que, mesmo frente às dificuldades, fizeram com que eu me tornasse a pessoa que sou;

Ao meu Orientador Marcone, que tem feito tudo o que está ao seu alcance para me ajudar a prosseguir em meus ideais;

A todos os meus amigos, familiares, colegas de trabalho e aos pacientes.

Obrigado a todos!

Matheus Bertanha

Agradecimentos

Agradeço

A Deus por me incluir como ferramenta para seus propósitos;

A minha esposa Ana Paula Habermann Bertanha pelo amor, carinho e dedicação a mim e a nossa família. Por tudo aquilo que compartilhamos em nossa vida. Especialmente por ser firme em suas decisões e sábia em seus conselhos. Sem sua garra e apoio nada disso seria possível;

Ao meu filho Pedro Habermann Bertanha, porque sua presença entre nós me faz mais forte e me impulsiona no caminho certo, para que um dia possa se orgulhar de mim como me orgulho do meu pai;

Aos meus pais, Orlando Bertanha (“in memoriam”) e Maria Alzira Kempe Bertanha, que me ensinaram o caminho da retidão moral, do compromisso com o próximo, da humildade e a quem deverei a honra da vida para sempre;

A minha irmã, Marieli Bertanhade Gaspari e seu esposo Everton de Gaspari, pelo grande apoio, companheirismo e amizade que sempre tiveram a nossa família;

Ao Professor Dr. Marcone Lima Sobreira, meu orientador e amigo, que fez todos os esforços possíveis para que eu conseguisse chegar a esse momento. Pelo grande exemplo de garra profissional e de postura muito coerente e humanista que diariamente inspira minha carreira.

A Professora Dr.a Elenice Deffune, que, sempre esteve ao meu lado na carreira como docente. Sua sabedoria sempre será, para mim, inspiração em busca dos segredos e mistérios da natureza humana.

A Professora Patrícia Pintor Reis, que permitiu meu ingresso no curso de doutoramento e me apoiou quando quis fazer as mudanças necessárias para que tudo pudesse dar certo.

Ao Professor Dr. Carlos Roberto Padovani pela inestimável ajuda com os processos de análises estatísticas desse trabalho, amizade e presteza.

Ao amigo Professor Andrei Moroz que sempre tem me apoiado a prosseguir na carreira docente.

A todos os professores da pós-graduação pelos conhecimentos transmitidos;

Aos docentes da Disciplina de Cirurgia Vascular da FMB UNESP Professor Dr. Hamilton Almeida Rollo - Chefe da Disciplina; Professor Dr. Winston Bonetti Yoshida – Chefe do Serviço; Professora Dr.a Regina Moura – Chefe do setor de Hemodinâmica e ao meu orientador Dr. Marcone Lima Sobreira pelo apoio e pelo voto de confiança.

Aos colegas médicos da Disciplina de Cirurgia Vascular Dr. Rodrigo Gibin Jaldin; Rafael Elias Farres Pimenta; Jamil Victor de Oliveira Mariúba; Paula Angelelli Bueno de Camargo, que além de amigos, não mediram esforços para que eu tivesse o tempo necessário para essa conquista;

Aos residentes da Disciplina de Cirurgia Vascular R5 - Flavio Honório Ruzafa Junior e Marília Leite de Araújo; R4 - Natalia Fugiwara Muchiutti, Túlio Fabiano de Oliveira Leite e Karina Marcellino Baldon; R3 - Vanessa Assis dos Santos, Carolina Gonçalves de Freitas e Mariana Thais Silva Secondo, pelo apoio, respeito, tolerância e amizade durante esses anos.

As Técnicas em Enfermagem do Laboratório Vascular Teresinha de Fátima Barros e Paula Maria da Silva Monteiro Pereira por toda dedicação, amizade e respeito, além do atendimento digno para às pacientes participantes da pesquisa, sendo possível dessa forma concluir este trabalho.

Aos funcionários secretários do Laboratório Vascular Lucas Corneta Rosa, Cristiane Nibi da Costa, Rosani Pinto de Oliveira e Rosângela de Jesus Covas pela amizade e enorme presteza em ajudar nas fases mais difíceis dessa pesquisa, recrutando e recebendo as pacientes.

A funcionária secretária do Setor de Radiodiagnóstico Valéria Maria Ricarelli Oliveira pela amizade, presteza, apoio moral e palavra de incentivo que sempre me fez manter o caminho correto no tratamento ao paciente e também a garra nos meus propósitos de pesquisa.

A chefe administrativa do setor de Radiodiagnóstico Sibeles Aparecida Della Coletta pela ajuda e incentivo com a pesquisa.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia Douglas de Jesus J. Pinto, Marinete R. Jorge, Simone Barroso C. Camargo e Henrique Pedro de C. Moraes pelo apoio e tempo gastos em ajudar a desenvolver esta tese.

As alunas de iniciação científica Giovana Piteri Alcantara e Dênia Reis de Paula pela colaboração na elaboração dos trabalhos.

Ao desenhista Marcos Eduardo Barreiros Aloise por colaborar com os desenhos apresentados nessa tese

A todas as pacientes que participaram dessa pesquisa, por cederem parte de seu tempo e confiarem sua saúde para o avanço da ciência.

A todos os amigos e familiares que sempre estiveram ao meu lado, tornando mais fácil os momentos mais difíceis.

A FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo por financiar integralmente esta pesquisa e contribuir com o avanço da ciência brasileira.

Muito obrigado a todos vocês!

Matheus Bertanha.

Sumário

CAPÍTULO I – REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO “POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE TELANGIECTASIAS DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO - PG3T”	19
Resumo	20
Abstract	21
Introdução	22
Hipótese	24
Métodos	24
Discussão	35
Referências	37
CAPÍTULO II – ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO DE TELANGIECTASIAS EM MEMBROS INFERIORES - PG3T”	40
Resumo	41
Abstract	42
Introdução	43
Objetivos	45
Casuística e Métodos	45
Resultados	53
Discussão	60
Conclusão	62
Referências	64

CAPÍTULO III – REGISTRO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO“POLIDOCANOL VERSUS GLICOSE PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES DOS MEMBROS INFERIORES: PROTOCOLOS PARA UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO”	68
Resumo	70
Abstract	71
Introdução	72
Hipótese	74
Métodos	74
Discussão	88
Referências	90
CAPÍTULO IV – ARTIGO ORIGINAL “ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO E TRIPLO CEGO PARA COMPARAR POLIDOCANOL DILUIDO EM GLICOSE VERSUS GLICOSE PURA PARA O TRATAMENTO ESCLEROTERÁPICO DE VEIAS RETICULARES EM MEMBROS INFERIORES”	93
Resumo	94
Abstract	95
Introdução	96
Objetivos	98
Casuística e Métodos	98
Resultados	107
Discussão	115
Conclusão	118
Referências	120
ANEXOS	124