

TEMAS DA ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR: OPINIÃO DO ESPECIALISTA.

Especialista do mês



Dr. Celso Ricardo Bregalda Neves

Médico da Divisão de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Diretor de Publicações da Regional de São Paulo da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular.

Membro Efetivo da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular.

Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.

Membro da International Society for Vascular Surgery.

Drogas flebotrópicas no tratamento da doença venosa

Doença venosa é qualquer anormalidade morfológica e/ou funcional do sistema venoso. Já Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é a sequência progressiva de distúrbios que provocam sinais clínicos em pele e subcutâneo decorrentes da hipertensão vênulo-capilar, por qualquer mecanismo que comprometa a fisiologia do retorno venoso¹. A IVC pode ser decorrente de varizes primárias, trombose venosa profunda (com ou sem recanalização), angiodisplasias, fistulas arteriovenosas (congenitas ou traumáticas), traumatismos venosos, hipoplasia ou displasia das válvulas de veias profundas, agenesia ou hipoplasia de veias profundas, compressão de troncos venosos (neoplasias, fibrose, Síndrome de Cockett), defeitos posturais (pé plano, genu varum, genu valgum), alterações articulares (anquilose tibio-társica) ou ortostase prolongada².

Fisiopatologia

A estase sanguínea causa liberação de mediadores inflamatórios pela célula endotelial venosa, com ativação de neutrófilos, proliferação de células musculares e diferenciação para fenótipo sintetizador. Surgem áreas de hipertrofia e atrofia na parede venosa, separação das células musculares, aumento de colágeno no espaço intercelular além de fragmentação de fibras elásticas e lesão endotelial. Ocorre afastamento progressivo dos folhetos valvares e insuficiência funcional, o que submete a válvula venosa inferior a aumento de pressão hidrostática.

Em virtude de predisposição genética pode haver fragilidade congênita da parede venosa, que não suporta mesmo pressões normais, levando à dilatação progressiva^{3,4}.

A pressão venosa distal normalmente diminui com deambulação. Em pacientes com varizes, insuficiência ou obstrução venosa profunda esta queda pode ser pequena ou mesmo pode ocorrer aumento da pressão. Quando a hipertensão venosa se transmite aos capilares e rompe o equilíbrio microcirculatório entre as forças intravascular e intersticial iniciam-se as alterações teciduais e metabólicas próprias da IVC. A falha da “bomba da panturrilha” é um fator somatório, pois mantém a pressão venosa alta durante a marcha⁵⁻⁷.

Tratamento

Qualquer programa terapêutico para doença venosa deve ter como base eliminar ou contornar a hipertensão venosa¹. O tratamento etiológico (supressão do refluxo venoso e da hipertensão venosa) é sempre prioritário, quer seja cirúrgico ou por ablação com endolaser, radiofrequência ou microespuma.

As drogas chamadas flebotrópicas constituem um grupo numeroso de medicamentos que têm sido amplamente utilizados por muitos autores para tratamento das doenças venosas, enquanto muitos outros não as utilizam ou até condenam seu uso. Esta discrepância se dá em virtude do

pequeno número de estudos controlados que estabeleçam claramente o efeito destes fármacos na patologia venosa. Deve-se lembrar que não há referência a este grupo farmacológico em prestigiados livros de farmacologia e terapêutica⁸⁻¹⁰.

Uma ação “antivaricosa”, “flebotônica” ou “venotônica”, como pode ser sugerida pelos termos habitualmente empregados para identificar este grupo de drogas, não existe de fato. Um aumento do tônus vascular numa parede venosa defeituosa não deve ser uma meta terapêutica a ser alcançada e, portanto, estes termos não devem ser utilizados para descrever estes medicamentos¹¹.

Os efeitos das drogas flebotrópicas seriam melhora da drenagem linfática, diminuição da permeabilidade capilar, efeitos hemorreológicos e antiinflamatórios¹². Não corrigem a predisposição genética para desenvolvimento da doença venosa, a insuficiência valvular, a hipertensão venosa distal e as alterações histopatológicas da parede venosa. Também não existem evidências que estas drogas interfiram na evolução e prognóstico da complexidade da doença venosa¹³. Alterações de pele como dermatofibrose, hiperpigmentação e úlceras venosas devem ser tratadas com cuidados locais, compressão externa e correção hemodinâmica (cirurgia/escleroterapia) após uma avaliação objetiva do sistema venoso¹⁴. Trabalhos que mostram uma melhora na cicatrização de úlceras venosas após utilização estas drogas pecam por metodologia científica inadequada ou insuficiência de dados para análise eficaz^{15,16}.

A ação dos flebotrópicos se daria na redução de sintomas por atuação na microcirculação capilar, atenuando os efeitos clínicos da IVC por interferir com a resposta inflamatória presente na gênese dos sintomas¹⁷. Melhoram as queixas dos pacientes como dor, sensação de peso nas pernas, prurido, câibras e cansaço¹². Segundo alguns autores estas medicações poderiam ser utilizadas como adjuvantes após mudanças no estilo de vida, correção hemodinâmica e compressão¹⁸. Estas evidências são derivadas de trabalhos

experimentais que mostram que estas drogas aumentam a sensibilidade ao cálcio em veia femoral de ratos^{19,20}, que inibem a permeabilidade vascular induzida pela bradicinina em bochecha de hamsters^{21,22}, que diminuem a síntese de derivados de ácido araquidônico em ratos²³ e que aumentam o fluxo venoso e fluxo linfático em coelhos, ovelhas e cães²⁴⁻²⁶.

Estudos clínicos em humanos sugerem que as drogas flebotrópicas são eficazes na redução de sintomas de IVC. Há bons resultados com utilização destes medicamentos principalmente na diminuição do edema venoso, cansaço nas pernas, parestesias e sensação de peso nos membros^{17,27-29}. Um exemplo é o estudo multicêntrico RELIEF, desenhado de modo prospectivo e controlado com mais de 5.000 pacientes avaliados inicialmente, que concluiu que há melhora nos sintomas de dor e peso nas pernas além de redução do edema e das câibras, com aumento da qualidade de vida²⁹.

A despeito de estudos clínicos mostrarem benefícios na redução de sintomas deve-se lembrar que muitos pecam na metodologia científica. Por exemplo, há estudos que são desenhados sem grupo controle²⁷⁻³¹, sem administração de placebo^{27,29,32}, alguns são abertos³³, alguns com melhora muito evidente no grupo placebo³⁴ e também com análise estatística inadequada³⁵. Desta forma os estudos podem mostrar bons resultados que não correspondem ao efeito próprio do medicamento. Para exemplificar este desfecho Ernst et al.³⁶ analisaram 31 pacientes com varizes primárias. Todos foram submetidos à aplicação tópica de loção inerte de vaselina duas vezes ao dia por 24 dias. Comparando os pacientes antes e após o tratamento houve melhora para todos os sintomas: 69% de redução de sensação de peso nas pernas, 66% de redução de câibras noturnas, 62% de redução na sensação de edema e 45% de redução no prurido.

Desta forma existe um desequilíbrio na literatura médica entre o grande número de publicações sobre terapia medicamentosa da insuficiência venosa crônica e os poucos estudos que possuem os critérios de seleção propostos em

revisões sistemáticas¹¹. Além disso, a maior parte das publicações sobre o uso de flebotrópicos encontra-se em revistas de baixo impacto, com frequência em suplementos, não se submetendo às revisões editoriais habituais³⁷.

Metanálise realizada por Boada e Nazco¹¹ avaliou 377 estudos na literatura sobre terapia medicamentosa para insuficiência venosa crônica, porém 356 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de seleção (estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados, com placebo, duração de pelo menos 4 semanas e com pacientes recebendo apenas terapia via oral) ou apresentarem omissão de informações importantes. O resultado, através da análise dos 21 estudos restantes, não mostrou melhora para dor, câibras, parestesias, prurido, volume do membro, tempo de enchimento venoso e pressão venosa. Porém houve melhora significativa para sensação de peso na perna e perímetro maleolar, este último pouco significativo.

Revisão sistemática de Martinez et al.³⁸ disponível no banco de dados Cochrane, com 44 estudos da literatura médica que possuíam dados quantificáveis para uma análise eficaz, não mostrou melhora para dor, câibras, parestesias, prurido, sensação de peso, alterações de pele e úlceras e qualidade de vida dos pacientes que utilizaram a medicação. Houve melhora pouco significativa no edema do membro. Para um perímetro maleolar de, em média, 27 cm há uma redução entre 0,53 cm a 0,65 cm após 8 semanas de tratamento com flebotrópicos^{28,39}.

Deve-se lembrar que estes medicamentos causam efeitos colaterais em 5 a 27% dos pacientes, mais comumente epigastria, náuseas, vômitos, cefaléia, hipotensão, tontura, vertigem, insônia e até hepatotoxicidade^{12,27,29,40-43}.

Conclusão

Até o presente momento são conflitantes as evidências de que as drogas flebotrópicas sejam eficazes para melhora dos sintomas da doença venosa. Novos estudos clínicos randomizados e controlados devem ser realizados, com melhor metodologia, melhor classificação clínica e maior número de pacientes¹⁸.

Bibliografia

- Maffei FHA. Insuficiência venosa crônica: Conceito, prevalência, etiopatogenia, e fisiopatologia. In: Doenças vasculares periféricas 4º Ed, Guanabara Koogan, 2008, pags. 1796-1803.
- Mello NA. Síndrome da Insuficiência venosa crônica. In: Síndromes Vasculares, Byk, 1999, pags. 210-234.
- Kockx MM et al. Vascular Remodeling in Varicose Veins. *Angiology* 1998;49:871.
- Kirsch D et al. Changes in the extracellular matrix of the vein wall - the cause of primary varicosis? *Vasa* 2000;29:173.
- Pollock AA, Wood EH. Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture. *J Appl Physiol* 1949;1:649.
- Cockett FB. Femoral vein pressures in postphlebotic iliac vein obstruction. *Br J Surg* 1967;54:522.
- Araki CT et al. The significance of calf muscle pump function in venous ulceration. *J Vasc Surg* 1994;20:872.
- Goodman Gilman A. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11º Ed, New York, McGraw-Hill, 2005.
- Ambre JJ et al. Drug Evaluations Annual 1995. 11º Ed, USA, American Medical Association, 1995.
- Novitch M et al. Drug Information for the Health Care Professional. 12º Ed, Rockville, USP, 1992.
- Boada J, Nazco J. Therapeutic Effect of Venotonics in Chronic Venous Insufficiency. *Clin Drug Invest* 1999;18:413.
- Nicolaides AN et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27:1.
- Lastoria S, Yoshida WB, Maffei FHA. Drogas veno e linfotrópicas. In: Doenças vasculares periféricas 4º Ed, Guanabara Koogan, 2008, pags. 720-724.
- Gloviczki P, Yao JST. The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration. In: Handbook of Venous Disorders 2º Ed, Arnold Publisher, 2001, pag. 309-321.
- Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous Leg Ulcer: A meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction (MPFF). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:198.
- Kurz X et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. *Int Angiol* 1999;18:83.
- Felix W. Pharmacological models for the investigation of venotropic drugs. *Int Angiol*

1984;3(1 Suppl):53.

18. Ramelet AA et al. Venotonic drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33:309.

19. Savineau JP, Marthan R. Diosmin-induced increase in sensitivity to Ca²⁺ of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein. *Br J Pharmacol* 1994;111:978.

20. Nicolaides AN. Chronic venous disease, inflammation, and Daflon 500 mg. *Angiology* 2005;56(suppl)1:51.

21. Bouskela E et al. Effects of Daflon 500 mg on increased microvascular permeability in normal hamsters. *Int J Microcirc* 1995;15:22.

22. Bouskela E et al. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster pouch. *Angiology* 1997;48:391.

23. Labrid C. Pharmacologic properties of Daflon 500 mg. *Angiology* 1994;45:524.

24. Borzeix MG et al. Effect of a combination of coumarin derivatives and rutosides on venous and lymphatic circulation during severe constriction of the caudal vena cava in rabbits. *Azneimittelforschung* 1995;45:262.

25. Labrid C. A lymphatic function of Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1995;14:36.

26. McHale NG et al. Control of lymphatic pumping. Interest of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1994;suppl.1:23.

27. Neumann HA, van den Broek MJ. A comparative clinical trial of graduated compression stockings and O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (HR) in the treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Z Lymphol.* 1995;19:8.

28. Arceo A et al. Clinical Evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs *Angiology* 2002;53:539.

29. Jantet G. Worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2002;53:245.

30. Angehrn F. Efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency: An open-label, multicenter study. *Curr Ther Res* 1995;56:346.

31. Wenzel E et al. Control of therapy with microcirculatory and phlebotropically active drugs in patients with congenital and acquired venous insufficiency. *Int Angiol* 1989;8:41.

32. Cesarone MR et al. HR,O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides, in comparison with diosmin+hesperidin in chronic venous insufficiency and venous microangiopathy: an

independent, prospective, comparative registry study. *Angiology* 2005;56:1.

33. Belcaro G, Ledda A, et al. O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides systemic and local treatment in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective comparative study. *Angiology*. 2008;59 Suppl 1:7S.

34. Tsouderos Y. Efficacy of Daflon 500 mg in treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1992;Suppl 2:45.

35. Geroulakos G, Nicolaides AN. Controlled studies of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Angiology* 1994; 45: 549-53.

36. Ernst E, Saradeth T, Resch KL. The powerful placebo. *Lancet* 1991;337:611.

37. de Miguel V, Vargas E. Venotônicos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica: una revisión sistemática. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1997;21:33.

38. Martinez MJ, Bonfill X et al. Phlebotonics for Venous Insufficiency. *Cochrane database of systematic reviews* 2005;(3):CD003229.

39. Laurent R, Gilly R et al. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1988;7:39.

40. Hachen HJ et al. Double-blind clinical and plethysmographic study of calcium dobesilate in patients with peripheral microvascular disorders *Angiology* 1982;33:480.

41. Jochens D et al. Calcium dobesilate in the treatment of phlebopathies of the lower limbs. Results from 80 medical practices. *Therapie Woche* 1983;33:4559.

42. Widmer L et al. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: A double-blind placebo-controlled multicentre study. *Int Angiol* 1990;9:105.

43. Pecchi S et al. Calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Clin Ther* 1990;132:409.

Expediente

Folha Kendall® é uma publicação da Hanesbrands Inc com apoio científico da Covidien AG destinada a profissionais da saúde. Os artigos e seus comentários são de exclusiva responsabilidade de seus autores.

Distribuição e reprodução proibidas.

Diagramação: Dynamix

varizes



vaidade



Linha terapêutica

Linha hospitalar



Prescreva qualidade de vida para seu paciente. Prescreva Kendall.

Mais de vinte milhões de pessoas sofrem de varizes em todo o Brasil. E as maiores vítimas são as mulheres. Quando não tratadas de forma correta, as varizes podem progredir e desenvolver severas complicações. A Kendall sabe da importância do tratamento dessa patologia com uma meia de compressão de qualidade. Por isso, desde 1960, investe em tecnologia na fabricação de produtos para terapia de compressão. Conheça a linha completa da Kendall. A meia medicinal mais prescrita no Brasil.

KENDALL[®]
A MEIA MEDICINAL MAIS PRESCRITA NO BRASIL