

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Plantas medicinais com ação na insuficiência
venosa crónica**

Vitis vinifera L. e Aesculus hippocastanum L.

Isabel Margarida Rodrigues Rosendo

**Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade dos
Santos Serrano, Professora Auxiliar**

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Plantas medicinais com ação na insuficiência
venosa crónica**

Vitis vinifera L. e Aesculus hippocastanum L.

Isabel Margarida Rodrigues Rosendo

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade dos
Santos Serrano, Professora Auxiliar**

2022

Resumo

A abordagem terapêutica na insuficiência venosa passa muito por intervenções invasivas, hoje em dia cada vez menos traumáticas, incluindo na recuperação. A etiologia desta patologia é diversa, com facetas da macro e da microcirculação, sendo que a inflamação representa um papel central na origem e no desenvolvimento da mesma. Existindo opções farmacológicas, maioritariamente de origem natural, com propriedades anti-inflamatórias e venotônicas, estas devem ser incorporadas nas possibilidades de intervenção no tratamento e na prevenção da evolução da patologia. Estas opções podem ser equacionadas em *standalone* ou em paralelo com outras terapias, principalmente em fases menos desenvolvidas da doença, em que subsistem sinais, como o edema, e sintomas subjetivos como a dor, o peso nas pernas, o prurido, a sensação de tensão e de formigueiro.

Os medicamentos passíveis de utilização nesta patologia têm na sua composição um ou mais dos seguintes componentes: flavonoides, saponinas, antocianinas e proantocianidinas. Neste trabalho focaremos a atenção dos extratos das sementes de *Aesculus hippocastanum* – rico em saponinas - e das folhas de *Vitis vinífera* – rico em flavonóides, antocianinas e proantocianidinas -, os quais demonstraram em estudos permitirem o aumento do tónus venoso, a proteção das células endoteliais, a redução da permeabilidade capilar e redução do coeficiente de filtração capilar, a melhoria da eficiência do sistema linfático, a redução de radicais livres e capacidade antioxidante, anti-inflamatória e anticoagulante. São diversas as vias de sinalização celular e moléculas envolvidas, as quais se elencam ao longo do texto, ainda que muito falta conhecer sobre todos estes processos complexos e atuação dos extratos naturais.

O foco de atenção é dado à evidência científica existente em favor da utilização destes dois tipos de medicamentos, tanto no que diz respeito à sua eficácia, como quanto à sua segurança. E procura-se entender as recomendações das mesmas em *guidelines* de tratamento em angiologia, e do seu uso na Comunidade Europeia, conforme monografias respetivas da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Denota-se que têm sido realizados inúmeros ensaios clínicos, de dimensão pequena ao longo das últimas 4 a 5 décadas, sendo que a justificação do uso destes medicamentos tem sido plasmada em revisões, meta-análises e em consensos. Faltam os ensaios clínicos de dimensão alargada, controlados por placebo e randomizados.

Contudo, ambas as monografias da EMA e as recomendações das *guidelines* internacionais – de nível fraco 2B -, colocam-nas como possíveis opções farmacológicas, dada a evidência que sustenta o uso bem estabelecido e o uso tradicional, assim como a experiência clínica e resultados positivos obtidos, na eficácia e segurança, nos estudos clínicos que foram sendo

realizados, para os seguintes fins: alívio de pernas pesadas, edema, hemorroidal, fragilidade cutânea capilar e hematomas.

Palavras-chave: *Aesculus hippocastanum*, *Vitis vinífera*, “plantas insuficiência venosa”, “folhas videira vermelha”, “sementes castanheiro-da-índia”

Abstract

The therapeutic approach in venous insufficiency makes use of invasive interventions, nowadays less traumatic, including during recovery. The aetiology of this pathology is diverse, with macro and microcirculation facets, being that inflammation plays a central role in the origin and development of that same condition. Given the existence of pharmacological options, mostly from a natural source, with anti-inflammatory and venotonic properties, these should be thought of as a possibility in the treatment and prevention of the evolution of the disease. These options can be used as standalone or in conjunction with other therapies, mainly in less developed stages of the condition, in which there are signs as oedema, and/or symptoms such as pain, heavy legs, itching, a sensation of tension and tingling.

The drugs that may be used in this pathology have in their composition one or more of these components: flavonoids, saponins, anthocyanins and proanthocyanidins. In this work we'll focus our attention in the extracts from *Aesculus hippocastanum* seeds – rich in saponins – and from *Vitis vinifera* leaves – rich in flavonoids, anthocyanidins and proanthocyanidins -, which have demonstrated in trials, to be able to increase venous tone, protect endothelial cells, reduce capillary permeability and the capillary filtration coefficient, improve the lymphatic system efficiency, reduce free radicals and have antioxidant, anti-inflammatory and anticoagulant activities. There are many cellular signaling pathways and molecules involved, that we'll refer throughout the text, although much remains to be known about all the complex processes and the way these natural extracts work.

The focus in this text will be given to the scientific evidence that exists in favour of the use of these two types of drugs, as for the efficacy and security of both. We'll be looking to understand the guidelines recommendations for the angiology treatment, and the European Community use according to the European Medicines Agency (EMA) monographs. It will be noted that there have been numerous clinical trials of small dimension, for the last 4 to 5 decades, and that the justification for the use of these drugs comes from reviews, meta-analysis and consensus. There is a lack of clinical trials of large samples, placebo-controlled and randomized.

However, both EMA's monographs and international guidelines recommendations – of week level 2B -, put them as possible pharmacological options, given the scientific evidence that olds the well-established and traditional use in the European Community, and the positive clinical experiences, both in efficacy and security, obtained in the clinical studies that were made, for the following ends: heavy legs relief, oedema, haemorrhoids, cutaneous capillary fragility and haematoma.

Palavras-chave: *Aesculus hippocastanum*, *Vitis vinífera*, “plants venous insufficiency”, “red vine leaves”, “horse chestnut seeds”

Agradecimentos

Este caminho de 5 anos, de desafio e aprendizagem, não teria sido possível sem o apoio dos meus pais e do meu companheiro de vida, a quem agradeço o incentivo, a paciência e a partilha de todos os momentos, bons e maus.

Quero também agradecer aos colegas com quem partilhei este caminho na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, pela ajuda e apoio, sempre que necessitei e solicitei.

E, por último, agradecer também aos docentes e todos os funcionários da Faculdade de Farmácia, pelo estímulo na aprendizagem, pelo esforço em sempre fazerem o melhor que podem com as ferramentas que têm ao dispor e pela ajuda em todos os procedimentos necessários a dar mais este passo e a alcançar este objetivo de vida.

Um bem-haja a todos.

Abreviaturas

ADP - Adenosina difosfato

AINE - Anti-inflamatório não esteróide

AP-1 – Proteína Ativadora-1 (Activator Protein-1)

AVF - *American Venous Forum*

Bcl-2 – Proteína *B-Cell Lymphoma-2*

cAMP - Adenosina Monofosfato Cíclico

CE – Células Endoteliais

CEAP – Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e Patológica

cGMP - Guanosina Monofosfato Cíclico

CML – Células do Músculo Liso

COMT - Catecol-O-metiltransferase

CITP450 – Família das enzimas do Citocromo P450

DVC – Doença Venosa Crónica

EGF – *Epidermal Growth Factor* (Fator de Crescimento epidérmico)

EMA - *European Medicines Agency*

eNOS - Sintase do Monóxido de Azoto Endotelial

ESVS – *European Society for Vascular Surgery* (Sociedade Europeia da Cirurgia Vascular)

FFPM - Fração flavonóica purificada e micronizada

GAG - Glicosaminoglicano

GPCR – Recetores Acoplados à Proteína G

HR - Hidroxirutosídeos

HIF-1 α - Fator indutível por hipoxia 1 α

HIF-2 α - Fator indutível por hipoxia 2 α

ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular-1

IL-1 – Interleucina-1

IL-2 – Interleucina-2

IL-6 – Interleucina-6

IL-8 – Interleucina-8

IL-10 – Interleucina-10

IL-12 – Interleucina-12

IMC – Índice de Massa Corporal

iNOS - Sintase do Monóxido de Azoto Indutível

IVC – Insuficiência Venosa Crónica

LDE - Lipodermatoesclerose

MAPK - MAP cinases

MEC – Matriz extracelular
MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos-1
MF - Fásia Muscular (*Muscle fascia*)
MMP-1 - Metaloproteinase de matriz-1
MMP-3 - Metaloproteinase de matriz-3
MMP-9 - Metaloproteinase de matriz-9
MVA – Medicamentos Venoativos (Flebotómicos ou Venotrópicos)
NAD⁺ - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NF-κB - Fator Nuclear kappa B
NO – Monóxido de azoto
NOS – Monóxido de azoto sintase
OIPM - Observatório das Interações Planta-Medicamento da Universidade de Coimbra
PAI-1 – Inibidor do Ativador do Plasminogénio-1
PARP-1 - Poli(Adp-Ribose) Polimerase-1
PCR – Proteína C-Reativa
PDGF - Fatores de Crescimento Derivados de Plaquetas
PECAM-1 – Molécula de adesão plaquetária a célula endotelial
PGF₂ – Prostaglandina F₂
PGF₂ α – Prostaglandina F₂ alfa
QoL – *Quality of life* (Qualidade de vida)
RMN - Ressonância Magnética Nuclear
ROS - Espécies Reativas de Oxigénio
SF – Fásia Safeniana
SPACV - Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vasculuar
SPC - Sociedade Portuguesa de Cirurgia
TC - Tomografia Computorizada
TGF- β - Fator de Transformação do Crescimento- β
TIMP-1 – Inibidor Tecidual da Metaloproteinase de Matriz-1
TIMP-2 - Inibidor Tecidual da Metaloproteinase de Matriz-2
TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α
t-PA – Ativador do Plasminogénio tecidual (Tissue Plasminogen Activator)
UIP - União Internacional de Angiologia
VAS - *Visual Analog Scale for Pain*
VCAM-1: Molécula de adesão celular vascular
VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vasculuar

Índice

1	Introdução	15
2	Objetivos	16
3	Métodos	17
4	Insuficiência Venosa	18
4.1	Epidemiologia, fatores de risco, sinais e sintomas, diagnóstico, anatomia, histologia e fisiopatologia.....	18
4.1.1	Anatomia e Fisiologia	18
4.1.2	Histologia	19
4.1.3	Fisiopatologia	19
4.1.4	Sinais e Sintomas	23
4.1.5	Factores de Risco	23
4.1.6	Diagnóstico	24
4.1.7	Epidemiologia	24
4.2	Terapias em uso: farmacológica, compressiva, escleroterapia e cirurgia vascular .25	
4.2.1	Tratamento Compressivo, Escleroterapia e Cirurgia Vascular.....	25
4.2.2	Tratamento com Medicamentos Venotativos.....	26
5	As Plantas no Tratamento da Insuficiência Venosa.....	34
5.1	Videira vermelha - <i>Vitis vinifera</i> L.	34
5.1.1	Descrição botânica.....	34
5.1.2	Compostos químicos identificados e mecanismos de ação	35
5.1.3	Indicações de uso tradicional	37
5.1.4	Contraindicações, especiais cuidados, interações medicamentosas, efeitos indesejados.....	38
5.2	Castanheiro-da-Índia - <i>Aesculus hippocastanum</i> , L.....	39
5.2.1	Descrição botânica.....	39
5.2.2	Compostos químicos identificados e mecanismos de ação	41
5.2.3	Indicações de uso tradicional	43
5.2.4	Contraindicações, especiais cuidados, interações medicamentosas, efeitos adversos e toxicidade.....	43
5.3	Eficácia e segurança de <i>Vitis vinifera</i> e de <i>Aesculus hippocastanum</i> na DVC e IVC 44	
5.3.1	Videira vermelha - <i>Vitis vinifera</i> L.....	44
5.3.2	Castanheiro-da-Índia - <i>Aesculus hippocastanum</i> , L.	48
6	Conclusões	52
7	Bibliografia	54

Índice de Anexos

Anexo I – Classificação CEAP.....	58
Anexo II – Resumo dos estudos de <i>Vitis vinífera</i> , L.....	59
Anexo III – Resumo dos estudos de <i>Aesculus hippocastanum</i> , L.....	60

Índice de Esquemas

Esquema 1 – Fisiopatologia da DVC/IVC e uso de MVA associado. Adaptado de (2)(p.105).	29
---	----

Índice de Figuras

Figura 1 – A bomba muscular e as válvulas venosas em funcionamento no retorno venoso ao coração. Adaptado de (1).....	18
Figura 2. – Redes venosas do membro inferior: plexo subpapilar, plexo reticular, veias superficiais (a), pequena e grande safena (intrafasciais – não representadas), veias perfurantes (b e c) e veias profundas. Adaptado de (4)(p.26).....	18
Figura 3 – As diferentes camadas que compõem a arquitetura das veias nos membros inferiores. Adaptado de (1).....	19
Figura 4 – Os planos epifascial e transfascial (compartimento safeniano), este último delimitado pela fáschia safeniana (sf) e fáschia muscular (mf). Retirado de (6).	20
Figura 5 – Alterações biomecânicas e biomoleculares na DVC. Retirado de (1).....	20
Figuras 7, 8 e 9 – Exemplar da planta <i>Vitis vinífera</i> ; Pormenor da folha vermelha; Distribuição da espécie em Portugal Continental. Retirado de (23).....	35
Figura 10 – Estruturas químicas dos metabolitos secundários polifenólicos da videira vermelha. Adaptado de (25).	36
Figura 11 – Ilustração de <i>Aesculus hippocastanum</i> da Flora Ibérica (29).....	40
Figuras 12, 13 e 14 – Exemplar da planta <i>Aesculus hippocastanum</i> ; Pormenor da semente; Distribuição da espécie em Portugal Continental. Retirado de (30).....	41
Figura 15 – Estrutura geral dos saponósidos da escina. Adaptado de (25).	41
Figura 16 – Estruturas dos heterósidos cumarínicos e respetivas geninas. Adaptado de (25).	41

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Moléculas usadas em MVA, grupos em que se enquadram e exemplos de medicamentos comercializados em Portugal (Fonte: Infomed, Infarmed, consultado em 5/5/2022).....	27
Tabela 2 – Plantas e sua parte constituinte, fonte das moléculas usadas como MVA's. Adaptado de (15).....	28
Tabela 3 – Existência de estudos relacionando os MVA e os efeitos no tratamento da DVC e IVC. Adaptado de (16).....	30

Tabela 4 – Existência de estudos relacionando os MVA e os efeitos no tratamento dos sinais e sintomas DVC e IVC. Adaptado de (20), (7) e (19).....	32
Tabela 5 – Ficha botânica identificativa da <i>Vitis vinifera</i> . Retirado de (23).....	34
Tabela 6 – Constituintes moleculares presentes no <i>Vitis vinifera</i> (24,26).....	36
Tabela 7 – Ficha botânica identificativa do <i>Aesculus hippocastanum</i> . Retirado de (30)......	40
Tabela 8 – Constituintes moleculares presentes no <i>Aesculus hippocastanum</i> (25,26).....	42

1 Introdução

A insuficiência venosa é uma patologia bastante frequente e com elevados custos económicos e de consumo de recursos de saúde, afetando a qualidade de vida dos pacientes de modo significativo. A sua etiologia é diversa – macro e microcirculação, parietal ou valvular -, com riscos genéticos e ambientais envolvidos no seu desenvolvimento, que levam a alterações físicas, bioquímicas e moleculares com consequente resposta vascular complexa. A inflamação representa, neste âmbito, um fator preponderante.

A abordagem terapêutica passa por intervenções invasivas, cada vez menos traumáticas, incluindo na recuperação, mas as opções farmacológicas existem e devem ser equacionadas em *standalone* ou em paralelo com terapias como a compressiva, principalmente em fases menos desenvolvidas da doença, em que subsistem sintomas subjetivos como a dor, o peso nas pernas, o prurido, a sensação de tensão e de formigueiro. Também se pode equacionar a opção farmacológica na presença de edema, um possível sinal desta patologia.

Os medicamentos passíveis de utilização nesta patologia são essencialmente de origem natural, com composição molecular de origem diversa: flavonoides, saponinas, antocianinas e proantocianidinas. De todos os disponíveis, a fração flavonóica purificada e micronizada (FFPM) tem sido a mais estudada e a que apresenta uma recomendação de nível mais elevado pelas *guidelines* internacionais, no âmbito da angiologia.

Neste trabalho, pretendemos primeiramente enquadrar a insuficiência venosa, fisiológica, bioquímica e molecularmente, assim como em termos de riscos, sinais, sintomas e diagnóstico. Com base nessa informação e após caracterização de dois extratos de plantas – mais concretamente, das sementes de *Aesculus hippocastanum* e das folhas de *Vitis vinifera* –, pretende-se apresentar a evidência científica existente em favor da utilização destes dois tipos de medicamentos, tanto no que diz respeito à sua eficácia, como quanto à sua segurança.

Deste modo, procura-se entender as recomendações das mesmas em *guidelines* de tratamento em angiologia, assim como, da sustentação do seu uso na Comunidade Europeia, conforme monografias respetivas.

2 Objetivos

Um dos objetivos deste trabalho, essenciais ao alcance do objetivo principal, passa pela caracterização da insuficiência venosa, a qual é uma patologia com alvos farmacológicos diversos, sendo que até à data os medicamentos que se encontram à disposição dos pacientes são, essencialmente, de origem natural. Face a essa realidade, procura-se enquadrar os princípios ativos desses medicamentos, constituídos por várias moléculas ou complexos moleculares que têm sido utilizados, com evidência de uso tradicional ou bem estabelecido na Comunidade Europeia, como sejam, os flavonóides, saponinas, proantocianidinas e outros.

Em função do enquadramento previamente efetuado, e como principal objetivo neste trabalho, procura-se de seguida elencar e sistematizar o conhecimento científico quanto à utilização de extratos de duas dessas origens naturais: *Aesculus hippocastanum*, L e *Vitis vinifera*, L e seus constituintes moleculares. Começa-se por abordar a patologia e os seus mecanismos físicos, químicos e moleculares, assim como a sua classificação. Para de seguida se abordar os diversos tratamentos, incluindo farmacológicos e mecanismos de ação estudados e conhecidos. Em face dessa introdução e enquadramento necessário, passa-se à abordagem das duas plantas em concreto, e uso dos seus extratos na insuficiência venosa, com análise dos estudos não clínicos, estudos clínicos, meta-análises, revisões, estudos observacionais, monografias e relatórios da EMA. Dessa análise, procura-se concluir sobre a eficácia e segurança dos extratos, assim como qualidade geral dos estudos e recomendações em *guidelines* sobre tratamento da insuficiência venosa.

3 Métodos

Para a elaboração desta monografia, elaborada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, recorreu-se a pesquisa bibliográfica em bases de dados científicas, nomeadamente, *PubMed*, *Google Scholar* e *Science Direct*. Nas pesquisas utilizaram-se as palavras-chave elencadas no resumo supra, assim como se privilegiaram os estudos mais recentes do tipo ensaios clínicos controlados randomizados, revisões, revisões sistemáticas e meta-análises.

Foi ainda consultada a revista *Phlebology* da *Servier*, assim como as publicações da Sociedade Portuguesa de Angiologia e Iar (SPACV) e Sociedade Portuguesa de Cirurgia (SPC). Alguns documentos da *Union Internationale de Phlebologie* (UIP) e as *guidelines* da *European Society for Vascular Surgery* (ESVS), assim como as monografias e relatórios de avaliação da *European Medicines Agency* (EMA), para as plantas a estudar e analisar, foram também fonte de informação para o presente trabalho.

Adicionalmente, recorreu-se a livros científicas de Anatomia, Fisiologia e Fisiopatologia, assim como manuais de Farmacologia com plantas medicinais. Para caracterização das plantas, foram também consultadas as bases de dados da Flora Ibérica e da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. E para elenco dos medicamentos venotrópicos existentes em mercado português, foi consultada a base de dados Infomed do Infarmed.

A pesquisa decorreu de Dezembro de 2021 a Junho de 2022.

4 Insuficiência Venosa

4.1 Epidemiologia, fatores de risco, sinais e sintomas, diagnostico, anatomia, histologia e fisiopatologia

4.1.1 Anatomia e Fisiologia

Os membros inferiores têm veias superficiais e profundas, sendo ambas ligadas através das chamadas veias perforantes. As válvulas venosas asseguram o fluxo ortógrado e cardiópeto, contra a força da gravidade. A alternância entre contração e relaxamento dos músculos dos membros inferiores, é fundamental no seu contributo para o retorno venoso, via veias profundas – a chamada bomba muscular ou dos gêmeos (trícipite sural) (Fig.1). Quando em relaxamento, as válvulas das veias perforantes asseguram o fluxo sanguíneo da superfície para as veias profundas e evitam o fluxo oposto quando os músculos contraem, e as válvulas das veias profundas impedem o refluxo distal do sangue.

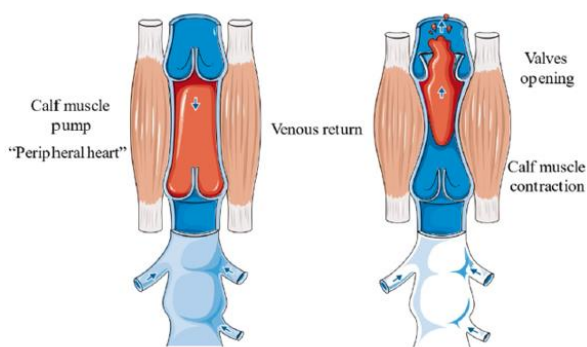


Figura 1 – A bomba muscular e as válvulas venosas em funcionamento no retorno venoso ao coração. Adaptado de (1)

O sistema superficial inclui as estruturas venosas inter ou transfasciais (2)(p.63), nomeadamente a grande safena e a pequena safena, e as estruturas venosas epifasciais, onde se incluem as acessórias às safenas (paralelas a estas), as tributárias das safenas e as reticulares [entre a derme e a fáscia safeniana (SF), drenantes da pele e tecidos subcutâneos, que comunicam com as tributárias das safenas; também podem comunicar com as veias profundas através das perforantes] (3) (Fig.2).

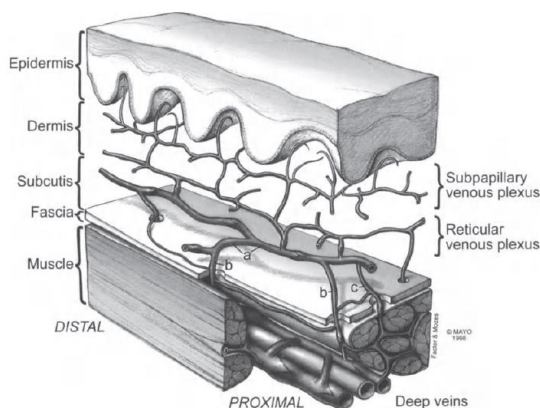


Figura 2. – Redes venosas do membro inferior: plexo subpapilar, plexo reticular, veias superficiais (a), pequena e grande safena (intrafasciais – não representadas), veias perforantes (b e c) e veias profundas. Adaptado de (4)(p.26)

4.1.2 Histologia

As paredes venosas são constituídas por três túnicas: a íntima, a média e a adventícia. A íntima, a mais uniforme, é composta de células endoteliais (CE), membrana basal e algum tecido conjuntivo (fibras elásticas, ausentes em vénulas e incompletas em veias-médias) e matriz extracelular (MEC). Também as válvulas aqui se formam e são cobertas bilateralmente por endotélio, com uma camada escassa de tecido conjuntivo entre as duas de endotélio. A túnica média tem tecido muscular liso e tecido conjuntivo, variando a sua espessura em função do tamanho da veia e sua função. Quanto mais profunda e maior, mais forte e resistente (as safenas e as veias profundas beneficiam ainda do apoio da fáscia e as últimas ainda do músculo esquelético). A túnica adventícia demarca-se pouco dos tecidos circundantes, sendo constituída por tecido conjuntivo, linfático, *vasa vasorum* e fibras nervosas (4)(p.32-34) (Fig.3).

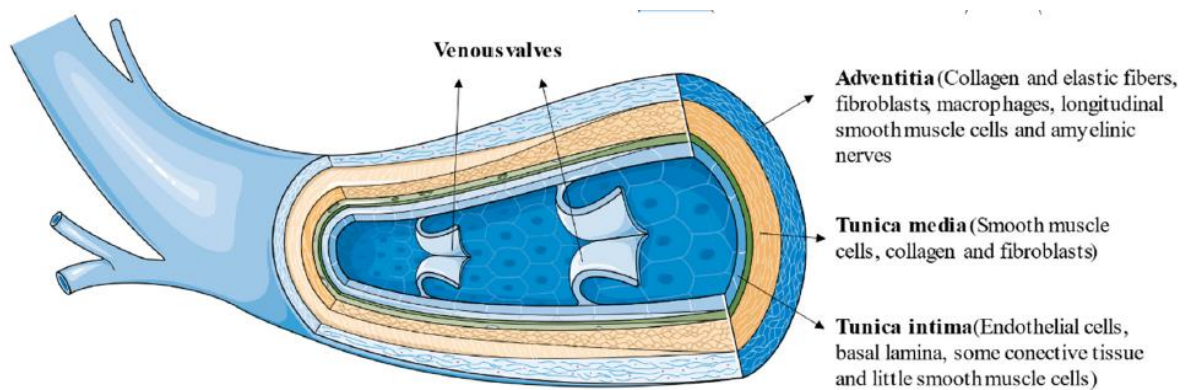


Figura 3 – As diferentes camadas que compõem a arquitetura das veias nos membros inferiores. Adaptado de (1)

4.1.3 Fisiopatologia

A insuficiência venosa das extremidades inferiores, também conhecida como refluxo ou incompetência, é uma condição onde o fluxo normal de um só sentido, de retorno ao coração, se encontra alterado, tornando-se esse fluxo bidirecional (3).

Esta situação dá origem às chamadas varizes, veias mais dilatadas e tortuosas, as quais podem ser classificadas como veias varicosas do tronco safeniano [delimitadas pela SF e fáscia muscular (MF)], varizes reticulares, ou telangiectasias (também conhecidas como aranhas vasculares), sendo estas as mais superficiais. A característica inflamação das veias – flebite –, pode ainda estender-se às veias profundas (2)(p12: 61-66) (Fig.4).

Esta formação de varizes é mais provável nas veias superficiais com menos fibras musculares e onde a pressão hidrostática da coluna de sangue, aumenta a pressão transmural (hipertensão venosa) de forma prolongada (5)(p.256). As consequências mais graves, tais como a ulceração e a lipodermatosclerose (LDE), têm sido associadas a disfunção das veias perforantes e das suas válvulas e suas consequências sobre a microcirculação (4)(p.19-20).

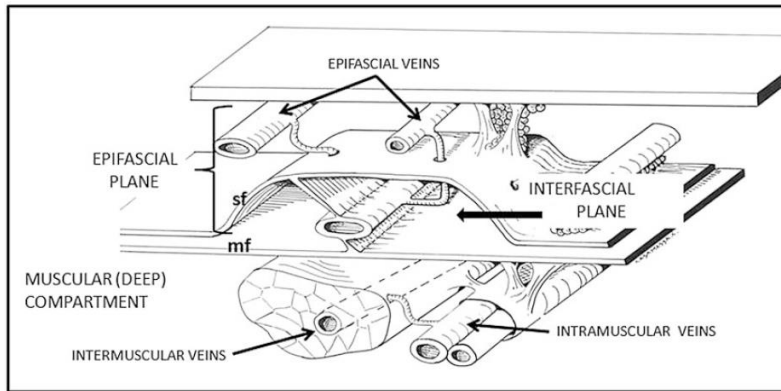


Figura 4 – Os planos epifascial e transfascial (compartimento safeniano), este último delimitado pela SF e MF. Retirado de (6).

Ainda assim, a causa das varizes e do seu desenvolvimento continua por estabelecer. A etiologia poderá ser um problema da parede venosa (teoria parietal) ou um problema de uma ou mais válvulas venosas (teoria valvular; válvulas venulares e microválvulas (7)). Nos últimos 20 anos, o exame ecoDoppler tem permitido questionar a teoria valvular vigente da insuficiência descendente progressiva, com início nas válvulas das veias tronculares para as colaterais superficiais, sugerindo que o processo começa com dilatação local e multifocal nas paredes das veias tronculares ou superficiais, por deficiência parietal venosa, levando por sua vez, a insuficiência valvular, mas com sentido ascendente (2)(p.104).

Em qualquer dos casos, temos dilatação venosa e incompetência valvular (não contacto das valvas), com refluxo, hipertensão, diminuição da velocidade da circulação venosa (estase), e a ativação dos leucócitos circulantes com a sua migração transparietal para o tecido subendotelial. Há libertação de fatores inflamatórios (citocinas, radicais livres, enzimas), com conseqüente remodelação parieto-valvular, e evolução da doença venosa crónica (DVC) para insuficiência venosa crónica (IVC) (2)(p.9-10, 104-105) (Fig.5).

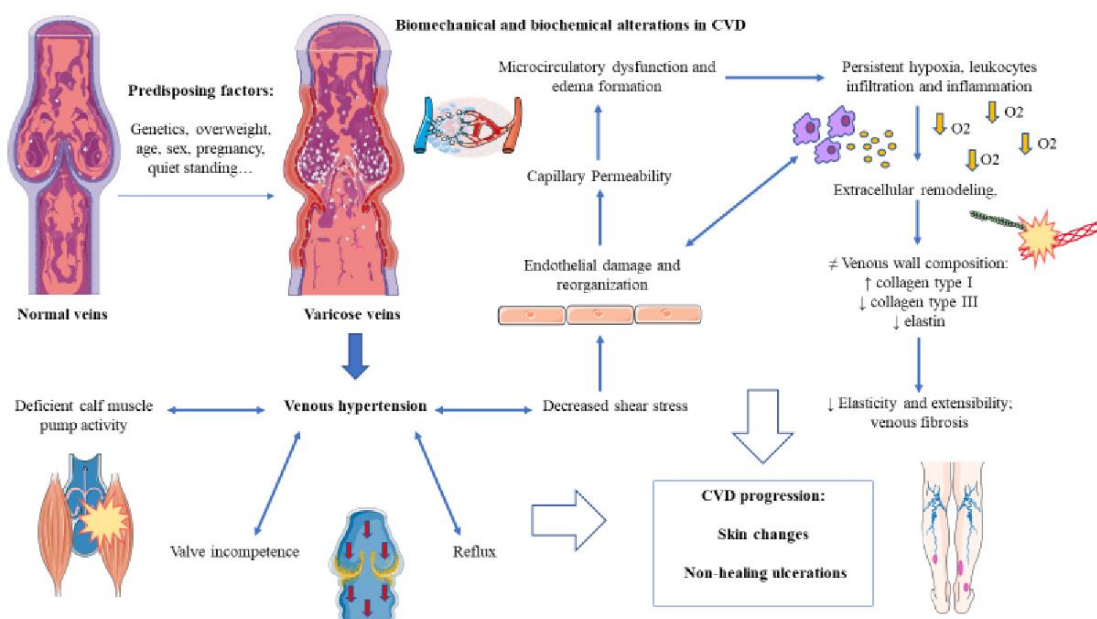


Figura 5 – Alterações biomecânicas e biomoleculares na DVC. Retirado de (1)

Estas desregulações moleculares, juntamente com a tensão gerada pela dificuldade de retorno venoso e o enfraquecimento da parede vascular, com diminuição da pressão de arrastamento (tensão de corte), por diminuição da velocidade da circulação venosa, levam à saída de líquido (edema) e de grandes moléculas, como proteínas e glicoproteínas, e até eritrócitos para o espaço perivascular (com consequente coloração ocre da pele, por deposição de hemossiderina na derme), assim como aumento da possibilidade de se gerarem trombozes locais, desencadeadas pelas plaquetas. As membranas lipídicas celulares, as estruturas proteicas do interstício e o tecido conjuntivo, sofrem inflamação e destruição (2)(p.64).

De facto, hoje discute-se a influência das alterações celulares (leucócitos, endotélio, músculo liso) e morfológicas (incluindo MEC), induzidas pela bioquímica e biomoléculas, e a sua relação com as anormalidades hemodinâmicas e mudanças microcirculatórias na DVC e IVC (1), sendo de destacar as seguintes, das que nos interessam neste trabalho:

- A marginação de leucócitos é acompanhada da libertação de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (4)(p.19-20), e outras como as moléculas de adesão, enzimas lisossomais e superóxido. Os macrófagos, os neutrófilos e os linfócitos T, são células imunes já identificadas como estando envolvidas na DVC (1);
- A expressão aumentada de espécies reativas de oxigénio (ROS) leva ao aumento de vias de sinalização pró-inflamatórias, incluindo a do fator nuclear kappa B (NF- κ B), aumentando a expressão de mediadores parácrinos pró-inflamatórios (8);
- As veias afetadas por DVC são caracterizadas por uma sobre-expressão da sintase do monóxido de azoto indutível (iNOS), a qual promove a formação de peroxinitrito [ONOO-, resultante da reação do peróxido com o monóxido de azoto (NO), o qual diminui, diminuindo a sua atividade anti-inflamatória, anti-trombótica e anti-adesão leucocitária]. Esta molécula está associada a processos patológicos vasculares, como a ativação do Poli(Adp-Ribose) Polimerase-1 (PARP-1), e consequente depleção da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD+) e disfunção mitocondrial, incluindo via desregulação das sirtuinas (8);
- Degeneração e apoptose das CE com alteração do glicocálice e exposição da membrana basal e consequente ativação de plaquetas [e expressão de fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) desregulada] e fatores de coagulação, assim como exposição da túnica média à permeação de fatores inflamatórios (e.g., citocinas) e migração de leucócitos (8)(1); também por abertura de intervalos/gap entre as CE por via da ação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), da sintase do monóxido de azoto (NOS); e da contração dos filamentos de actina e miosina (7);

- A senescência das CE leva a um fenótipo secretório altamente inflamatório, com expressão elevada e secreção de fatores de sinalização solúveis, como (8): as quimiocinas interleucina-8 (IL8), a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1); as interleucinas-1 α (IL1- α) e 6 (IL6) (8)(1); o VEGF e o fator de transformação do crescimento- β (TGF- β); as metaloproteinases da matriz-1 (MMP-1), -3 (MMP-3) e -10 (MMP-10) (secretadas pelos fibroblastos) [(2)(p.63)] e inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1) [com redução da fibrinólise – (4)(p.19-20)]; maior expressão da sintase do monóxido de azoto endotelial (eNOS); e de componentes da matriz como a fibronectina (8) e colagénio;
- Os mecanoreceptores vasculares das CE, que regulam o fluxo sanguíneo incluem: os canais iónicos sensíveis ao fluxo, os receptores acoplados à proteína G (GPCR) e as integrinas. Estes reagem à estase venosa e hipertensão, despoletando respostas nas CE, células do músculo liso (CML) e fibroblastos vasculares (1);
- As vias de sinalização dependentes do Ca²⁺ também se encontram alteradas, havendo mobilização de Ca²⁺ deteriorada. A via de sinalização RhoA/Rho Kinase modula a sensibilização da actina e fibronectina ao Ca²⁺, encontrando-se ambas diminuídas e prejudicadas (1);
- As CML apresentam desregulação na expressão da proteína *B-Cell Lymphoma-2* (Bcl-2) (com papel na inibição da apoptose, sendo que esta aumenta na DVC), da MMP-1 e MMP-2, e respetivos inibidores tecidulares TIMP-1 e TIMP-2 (8);
- A hipoxia da parede vascular, associada a problemas dos *vasa vasorum*, leva à ativação dos fatores indutíveis por hipoxia 1 α (HIF-1 α) e 2 α (HIF-2 α). Estes levam à sobre-expressão dos genes de citocinas pró-inflamatórias, do PDGF e do VEGF, com maior adesão e recrutamento de células imunes. As CML sofrem alterações morfológicas, proliferam e chegam a fagocitar colagénio, fibras elásticas e outras CML (1);
- Num processo mediado por receptores celulares, as veias varicosas perdem contratibilidade, por perderem a capacidade de responderem a estímulos da noradrenalina, da endotelina e da angiotensina (7)(9);
- O tecido conjuntivo diminui a celularidade, perde elasticidade (diminuição da elastina) e apresenta acumulação de colagénio [rácio tipo I:III aumenta, perdendo-se elasticidade; glicosilação das proteínas da MEC e sua interligação com hidroxiprolina aumenta (1)], tendo o TGF- β um papel preponderante pró-fibrótico [principalmente em fases iniciais da patologia, também com na hipoxia da parede vascular (1)], assim como o desequilíbrio entre MMPs e TIMPs (desregulando a expressão de proteínas da MEC), a atividade das elastases, o aumento da expressão de laminina e de moléculas de adesão. Daqui resulta maior rigidez e menor contratibilidade (8).

A inflamação tem um papel preponderante, assim como o sistema imunitário, sendo que ambos respondem à alteração hemodinâmica e de pressão venosa, causando e respondendo simultaneamente, ao dano das válvulas e parede vascular, incluindo CE e CML. Há remodelação da parede vascular e da MEC – zonas de atrofia e outras de hipertrofia -, assim como geram-se tortuosidades e zonas dilatadas nas veias. Como consequência, podem ainda surgir as restantes manifestações da patologia mencionadas no subcapítulo seguinte.

4.1.4 Sinais e Sintomas

A dilatação varicosa e/ou as valvas venosas incompetentes, leva a situações de estase, hipertensão local, congestão, originando sinais como as telangiectasias, veias reticulares, veias varicosas, tromboflebite, corona *phlebectatica*, edema, mudanças de pele (hiperpigmentação), LDE, atrofia branca ou úlcera venosa. Como sintomas descritos e associados a veias varicosas do tronco, incluem-se a dor, sensação de peso nas pernas, de queimação, de picada, prurido, parestesias e câibras noturnas (5)(p.256) (2)(p.83-89).

As sequelas mais incapacitantes da hipertensão venosa [aumenta a pressão hidrostática, e consequentemente, a filtração transcapilar, com saturação da capacidade linfática (7)] incluem edema persistente na extremidade, com exsudação e deposição proteica na pele, resultando em fibrose, LDE, hipoxia tecidual e, em última instância, úlceras venosas (5)(p.256). Como consequências das próprias veias varicosas (10)(p.62), temos a hemorragia e a ocorrência de tromboflebite aguda nas veias superficiais, - levando ao mau funcionamento das válvulas das veias perfurantes e à drenagem do sangue pelas veias superficiais, originando varicosidades secundárias -, ou trombose nas veias profundas e eventualmente embolias (11)(p.526).

4.1.5 Factores de Risco

No que diz respeito à etiologia, a mesma pode ser primária, secundária ou congénita.

A primária significa que o evento primário é efetivamente o progressivo degenerar da parede venosa ou válvula, com todas as consequências circulatórias de retorno e dermatológicas locais. Ao seu aparecimento estão associados prováveis fatores de risco (1). Estes são múltiplos, complexos e ainda com falta de comprovação epidemiológica causal. Normalmente, coexistem com anormalidades hemodinâmicas e fisiológicas (4)(p.9).

Alguns desses fatores, incluem: a predisposição genética (distensibilidade superior das veias, número e fragilidade de válvulas); a idade; o género feminino – incluindo uso de contraceptivos orais, uso de sapato alto e gravidez, pelos efeitos hormonais da progesterona (potente relaxante do músculo liso), do estrogénio (aumenta o tecido conjuntivo e músculo liso – menor elasticidade; aumenta o fator I da coagulação e diminui a antitrombina III) e da pressão hidrostática capilar (4)(p.10, 12) (5)(p.256) (2)(p.71-74); o trabalho na posição de sentado ou em pé, por muitas horas e em anos consecutivos, por falta do funcionamento adequado da

bomba-muscular; falta de exercício físico; obesidade/índice de massa corporal (IMC); e o calor (5)(p.256) (2)(p.71-74).

Temos ainda a DVC de origem secundária, que surge na sequência de um problema prévio de origem intravenosa (parede venosa e/ou válvulas afetadas) ou de origem extravenosa (1). Esta última inclui e presença de doenças incapacitantes, como sejam, as osteoarticulares dos membros inferiores; a hipertensão central venosa; a pressão causada por massas tumorais ou artérias; a disfunção da bomba muscular; os traumas venosos; e a ocorrência de trombozes nas veias profundas (1) (2)(p.71-74).

Por último, mencionar a DVC de origem congénita, onde se incluem síndromes como o de Klippel-Trenaunay, de Parkes Weber, de policitemia Chuvash, de distiquíase-linfedema, de Ehlers-Danlos, entre outros. O crescimento vascular anormal está presente, sendo os portadores destes problemas genéticos, mais propensos ao desenvolvimento de DVC e IVC (1).

4.1.6 Diagnóstico

Para o correto diagnóstico, deve ser realizada a história clínica do doente, com antecedentes médicos e cirúrgicos, medicação habitual (nomeadamente contraceptivos orais, anticoagulantes, anti-inflamatórios não esteróides (AINE), antidiabéticos orais ou bloqueadores de canais de cálcio), história familiar, com levantamento dos fatores de risco eventualmente existentes, assim como dos sintomas presentes. Deve ainda ser efetuado um exame objetivo cuidado, a ser auxiliado por teste funcionais (Brodie-Trendelenburg, Perthes) e pela realização do ecoDoppler venoso dos membros inferiores. É muito relevante o diagnóstico diferencial (2)(p.83, 89).

O ecoDoppler é essencial para avaliar a morfologia e o padrão hemodinâmico das veias dos membros inferiores, para localização de pontos de refluxo (2)(p.91), incompetência e obstrução (3), num contexto de DVC.

Tratando-se de uma patologia com quadros clínicos diversos, torna-se importante recorrer a classificações que abrangem os diversos aspetos: clínicos (C), etiologia (E), anatomia (A) e fisiopatologia (P) –, tendo surgido a CEAP em 1994, com consenso internacional (2)(p.92) (*vide* anexo I). De referir que a classificação C0 configura a ausência de sinais de DVC, a C1 e C2, estão associadas a DVC e de C3 a C6 são já classificadas como IVC (1).

4.1.7 Epidemiologia

Trata-se de uma patologia muito frequente nos países ocidentais, incluindo Portugal, com elevados custos na economia – absentismo profissional, reforma antecipada - e consumo de recursos de saúde (2)(p.69-71). Para além da diminuição nos índices qualidade de vida (QoL) dos pacientes (3).

Em 2018, estimava-se que cerca de 50-55% de mulheres e 40-50% de homens, tinham problemas venosos, sendo que somente metade apresentavam varizes visíveis (2)(p.69-71). Em 1995, a prevalência nas mulheres era cerca de 34% e nos homens de 18% (12).

Segundo o documento de 2018, da SPC (2)(p.9), se se incluírem todas as classes clínicas da classificação CEAP, a prevalência geral é cerca de 50% da população portuguesa, com 20 a 25% a terem varizes (C2), 6% com IVC (C3, C4), 2% com úlcera venosa cicatrizada (C5) e 0,5% com úlcera aberta (C6). De referir ainda que, no estudo venoso de Edimburgo publicado em 2013, um coorte de uma amostra randomizada da população escocesa, denotou-se que na presença de varizes tronculares, 80% dos homens e mulheres afetados tinham também veias reticulares e telangiectasias (10)(p.61). Há assim, uma grande cumulatividade de incidência em diferentes estruturas venosas, entendível dada a dependência das mesmas no seu funcionamento.

Em termos de idade, existe maior incidência acima dos 40 anos (3). Em 2017, em Portugal, cerca de 7 em cada 10 mulheres com mais de 30 anos sofria de DVC e metade não se tratava (2)(p.69-71). O não tratamento leva a progressão rápida da doença, devendo o paciente ser avaliado a cada 6 meses. A depressão tem também uma grande probabilidade de surgir (2)(p.69-71), o que se coaduna com o decréscimo progressivo nos índices de QoL já referido.

4.2 Terapias em uso: farmacológica, compressiva, escleroterapia e cirurgia vascular

4.2.1 Tratamento Compressivo, Escleroterapia e Cirurgia Vascular

O tratamento da DVC/IVC pode dividir-se em dois grupos, um dos pacientes com diagnóstico das classes C0 e C1, e num outro grupo os das restantes classes CEAP (2)(p.11). Esta classificação torna-se essencial na decisão de qual a técnica médica ou cirúrgica mais adequada a utilizar, sendo necessário classificar a anormalidade venosa, utilizando-se para tal outras técnicas de diagnóstico [e.g., pletismografia, Tomografia Computorizada (TC), Ressonância Magnética Nuclear (RMN), pressão venosa em ambulatório], incluindo as mais invasivas (e.g., flebografia, varicografia), no caso de severidade mais acentuada. Nestes casos, haverá que definir as categorias “EAP” da classificação CEAP, sendo que nos casos menos severos – C0 a C2 -, bastará a definição clínica “C” (4)(p.42-43).

No primeiro grupo, o tratamento é predominantemente mais conservador, com recurso a elevação dos membros inferiores (3), uso de meias compressivas [que trabalha a hemodinâmica (1), reduzindo o volume venoso, o edema e os sintomas] e tratamento farmacológico, que tem como objetivo mecanismos específicos fisiopatológicos (2)(p.11) (1). Se aplicável, poderá incluir o uso de agentes dermatológicos e gestão das úlceras venosas. Estes tratamentos duram inicialmente, no mínimo, 3 meses, antes de se avançar para

intervenções mais invasivas e cirúrgicas (3). Na classe C1 poderá recorrer-se a escleroterapia, sendo que atualmente o tratamento a laser transcutâneo é mais apropriado (13). Nas telangiectasias, as microinjeções são outra opção (10)(p.65).

Nos casos mais severos, os tratamentos poderão passar por intervenções médicas [que pretendem controlar a IVC (1)], tais como: laqueação e safenectomia, incluindo colaterais varicosas (a evitar caso haja refluxo em veias profundas); desconexão da junção safenofemural ou poplítea (2)(p.11); escleroterapia (mais útil em varizes reticulares e telangiectasias); técnicas endovasculares de oclusão químicas, térmicas, a laser ou por radiofrequência (não trata as colaterais varicosas); *bypass* cirúrgico; reconstrução ou transplante valvular; e interrupção de veias perfurantes com laparoscopia ou em operação aberta (4)(p.45).

4.2.2 Tratamento com Medicamentos Venotativos

Os medicamentos venotativos (MVA), também designados por venotrópicos ou flebotómicos, são um grupo heterogéneo de medicamentos que pode ser usado em qualquer uma das classificações CEAP (2)(p.11, 101), ainda que no que respeita à IVC, esta prescrição ainda se mantenha de alguma forma controversa, principalmente por falta de estudos. Podem ainda ser usados na recuperação de procedimentos cirúrgicos e endovenosos, com bons resultados na dor, hemorragia e outros sintomas da DVC, em particular se o tratamento for iniciado com antecedência à intervenção (14).

4.2.2.1 Os compostos, suas origens e os medicamentos comercializados

Nestes medicamentos incluem-se os flavonóides, frações flavonóicas purificadas e micronizadas, saponinas, antocianósidos e proantocianidinas, dobesilato de cálcio, hidrosmina, entre outros especificamente não classificados como venotrópicos – e.g., sulodexida e pentoxifilinas.

Consultando a base de dados Infomed do Infarmed, na classificação farmacoterapêutica de venotrópicos (item 3.6), denota-se a existência de diversas substâncias activas, as quais se encontram elencadas na Tabela 1:

Tabela 1 – Moléculas usadas em MVA, grupos em que se enquadram e exemplos de medicamentos comercializados em Portugal (Fonte: Infomed, Infarmed, consultado em 5/5/2022)

TIPO MOLÉCULA	MOLÉCULAS	EXEMPLOS MVA
Bioflavonóides	FFPM (90% Diosmina; 10% Hesperidina, Isoroifolina, Linarina, Diosmetina)	Daflon, Zeflavon
	Diosmina	Venex, Venex Forte, Venex 900, Flabien
	Rutosídeos [e.g., rutina, troxerrutina e hidroxirutosídeos (HR) (ou oxerrutinas)]	Venoruton
Cumarinas	Cumarina	Nd
Saponinas	Castanheiro-da-Índia (escina)	Venotop Venoparil (gel)
	Extrato de Ruscus	Cyclo 3 (+ Hesperidina + Vitamina C)
Outros de plantas	Antocianósidos	Difrarel
	Proantocianidinas	Antistax
Sintéticas ou semissintéticas	Dobesilato de cálcio	Doxi-Om
	Hidrosmína (derivado da diosmina)	Venosmil
	Benzarona, naftazona	Nd
Outros não classificados como venotrópicos	Sulodexida [Glicosaminoglicanos (GAG's)* - sulfato de dermatano (DS) e heparina de movimento rápido (HFM)]	Treparin, Vessel
	Pentoxifilina (derivado sintético da teobromina) (1)	Trental

nd – Não disponível; * - Afinidade pela célula endotelial, com propriedades anticoagulantes e antitrombóticas (7)

Complementa-se esta informação com a fonte ou origem natural das moléculas utilizadas em MVA's, na tabela seguinte:

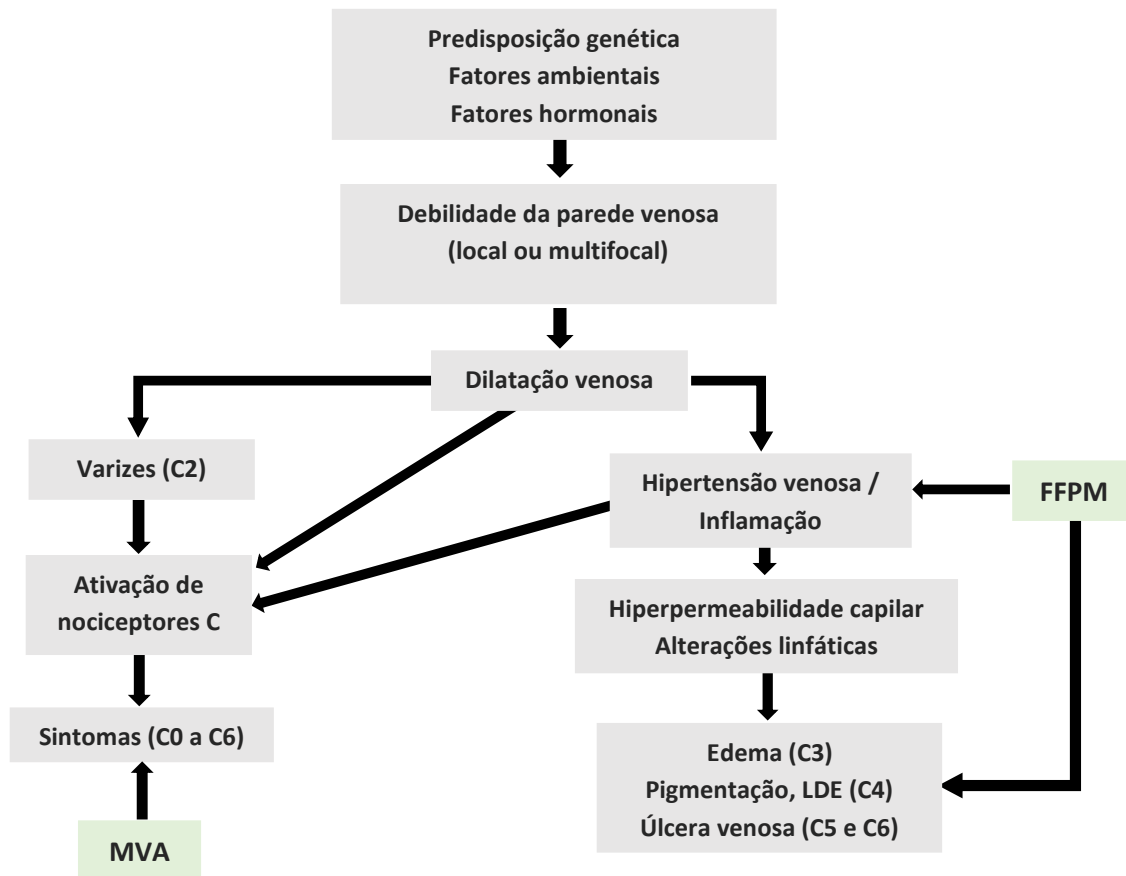
Tabela 2 – Plantas e sua parte constituinte, fonte das moléculas usadas como MVA's.

Adaptado de (15)

Grupo	Substância	Origem
Gama-benzopironas (flavonoides)	Diosmina	<i>Citrus</i> spp. (<i>Sophora japonica</i>)
	FFPM	<i>Rutaceae aurantiae</i>
	Rutina e rutósidos (0-(β-hidroxietilo)-rutosidos (troxerrutina, HR))	<i>Sophora japonica</i>
		<i>Eucalyptus</i> spp. <i>Fagopyrum esculentum</i>
Alfa-benzopironas	Cumarinas	<i>Melilotus officinalis</i> <i>Asperula odorata</i> .
Saponinas	Escina	Extrato das sementes de Castanheiro-da-Índia (<i>Aesculus hippocastanum</i>)
	Extrato de Ruscus	Gilbardeira (<i>Ruscus aculeatus</i>)
Outros extratos de plantas	Antocianinas	Mirtilo (<i>Vaccinium myrtillus</i>)
	Proantocianidinas (oligómeros)	Extracto das folhas da Videira vermelha (<i>Vitis vinifera</i>), Pinheiro marítimo (<i>Pinus maritimus</i>)
	Extractos de Ginkgo, heptaminol e troxerrutina	<i>Ginkgo biloba</i>
	Fração triterpénica total	<i>Centella asiatica</i>

4.2.2.2 Mecanismos de ação fisiológicos, biomoleculares e bioquímicos

Relembrando a fisiopatologia da DVC e IVC, pela teoria parietal, apresenta-se no Esquema 1 infra, os passos da mesma, assim como se indicam os passos do desenvolvimento da patologia, onde se pensa terem efeito os MVA, modo geral, e a FFPM, em particular. Os MVA terão ação: pelo aumento da tonicidade venosa, viscoelasticidade da parede venosa e da resistência capilar (reduzindo a filtração capilar); pela melhoria da drenagem linfática; pela diminuição da agregação plaquetária e agregação e deformação dos eritrócitos, assim como da viscosidade do sangue; e também pela inibição da adesão e migração dos leucócitos, com consequente redução da cascata inflamatória (2)(p.105-106, 109-110) (1).



Esquema 1 – Fisiopatologia da DVC/IVC e uso de MVA associado. Adaptado de (2)(p.105).

Esta relação MVA-Mecanismo de ação encontra-se resumida desde 2011, pela Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular (SPACV) (16), mantendo-se em 2018, no capítulo da Cirurgia Vascular da SPC (2)(p.106). Também a União Internacional de Angiologia (UIP) descreve em 2016 (7), diversas conclusões relacionadas com os MVA's na DVC e IVC. Na Tabela 4 infra, resumem-se essas relações.

Tabela 3 – Existência de estudos relacionando os MVA e os efeitos no tratamento da DVC e IVC. Adaptado de (16)

Grupo químico Mecanismo de ação		Gama-benzopironas			Saponinas		Outros extratos de plantas	Sintéticos
		FFPM	Diosmina	Rutina e Rutosido	Extrato de ruscus	Escina	Antocianósidos e Proantocianidina	Dobesilato de cálcio
Tónus venoso		+	nd	+	+	+	nd	+
Densidade capilar		+	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Paredes e válvulas venosas	Proteção das células endoteliais	+	nd	nd	+	+	+	nd
	Prevenção do refluxo venoso	+	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Permeabilidade capilar		+	nd	+	+	+	+	+
Sistema linfático		+	nd	+	nd	+	nd	+
Efeito anti-inflamatório	Inibição interação leucócito-endotélio	+	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	Redução radicais livres	+	nd	+	nd	+	+	+
Parâmetros hemorreológicos: viscosidade e agregação celular		+	nd	nd	+	nd	+	+

nd – Não disponível

Elencam-se de seguida algumas das atividades biomoleculares e bioquímicas conhecidas de alguns dos MVA's referidos (7)(17)(18):

FFPM

Diminuição da exposição das valvas à infiltração dos granulócitos, através da redução da expressão das moléculas de adesão P-selectina, adesão celular vascular (VCAM-1) e de adesão intercelular-1 (ICAM-1), e também do VEGF, sem afetar a função leucocitária e sem provocar leucopenia;

Diminuição da expressão de L-selectina/CD62-L pelos monócitos e neutrófilos, assim como da formação de *pseudopodia*;

Diminuição de marcadores inflamatórios: proteína C-reativa (PCR), IL-1, TNF- α , VEGF e histamina

Normaliza os níveis de prostaglandinas E2, F2 (PGF2) e tromboxano B2; suprime a ativação de plaquetas;

Diminui a produção de radicais livres derivados do oxigénio, pelos macrófagos e neutrófilos polinucleares ativados

Em alterações tróficas da pele, diminui a lactoferrina e VEGF;

Inibe a COMT, diminuindo o metabolismo da noradrenalina - Não dependente da [Ca²⁺]; aumenta a sensibilidade do aparato contrátil da parede venosa ao Ca²⁺;

	Reduzem a concentração de proteína e o endurecimento fibrótico, por estímulo proteolítico.
Diosmina	Inibe a COMT, diminuindo o metabolismo da noradrenalina - Não dependente da [Ca ²⁺];
HR's, oxerrutinas	Bloqueiam a inativação da noradrenalina; Reduzem a concentração de proteína e o endurecimento fibrótico, por estímulo proteolítico.
Dobesilato de cálcio	Reduz a concentração de proteína e o endurecimento fibrótico, por estímulo proteolítico.
Sulodexida	Inibe a expressão de Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-12 (p70) (IL-12p70), Interleucina-10 (IL-10) e VEGF pelos monócitos THP-1 (na presença de úlceras); Inibe a síntese de Metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9)
FFPM HR's, oxerrutinas Extratos de Ruscus Dobesilato de cálcio	Aumenta o tônus venoso, através de um mecanismo relacionado com a via da noradrenalina – recetores α_1 e α_2 – que, por sua vez, terá impacto no controlo dos níveis de Ca ²⁺ disponíveis intracelularmente nas CML e na atividade da adenosina monofosfato cíclico (cAMP);

4.2.2.3 Alívio sintomático e ação anti-edema

A consequência destas ações terapêuticas dos MVA, consiste no alívio de sintomas e sinais como a dor, a sensação de peso e desconforto das pernas, redução de edema, do prurido, parestesia, das câibras e das pernas irrequietas (1). De referir que os potenciais efeitos dos MVA em IVC não têm sido alvo de muitos estudos, com exceção do FFPM nas úlceras venosas, sendo que se lhe reconhece ação benéfica na cicatrização destas, em conjunto com a terapia compressiva (2)(p.103, 105, 108) (19). Adicionalmente, o uso de FFPM após intervenções invasivas como a escleroterapia, a cirurgia ou as técnicas endovasculares, revelou efeitos anti-inflamatórios, e redução de edema e da dor, mais rápida (2)(p.111)(14). Recorrendo à análise patente nas *guidelines* de 2022 da ESVS (20)(p.204-205), de revisões de ensaios clínicos e meta-análises, podem resumir-se os efeitos benéficos dos MVA sobre os sintomas e sinais da DVC, conforme tabela seguinte:

Tabela 4 – Existência de estudos relacionando os MVA e os efeitos no tratamento dos sinais e sintomas DVC e IVC. Adaptado de (20), (7) e (19)

Grupo químico	Gama-benzopironas		Saponinas		Outros extratos de plantas	Sintéticos	Outros	Compostos
	FFPM	Hidroxietil-Rutosido	Extrato de Ruscus	Escina	Antocianósidos e Proantocianidina	Dobesilato de cálcio	Sulodexida	Ruscus + Hesperidina + Vitamina C
Dor	+	+	+	+	+	+	+	+
Peso nas pernas	+	+	+			+	+	+
Fadiga	+		+			+		
Sensação de pernas inchadas	+		+				+	
Cãibras	+	+	+			+	+	+
Parestesia	+		+			+		
Prurido	+		+	+		+		
Edema	+	+	+	+	+	+		
Úlcera venosa + compressiva	+							

Face à evidência resultante dos ensaios clínicos em DVC, mantém-se a recomendação do uso de MVA's [IIa-A da ESVS 2022 (20)] para alívio sintomático e ação anti-edema, também defendido pela SPC (2)(p.11,107-108), sendo ainda recomendado pela *American Venous Forum* (AVF), em 2017 (2)(p.108), o uso concomitante da terapia compressiva.

A escolha do MVA deverá ser efetuada em função dos sintomas e sinais presentes e a evidência para cada um, e não pela CEAP. Referem-se aqui as recomendações da UIP, de uso de alguns MVA's em concreto (21)(2)(p.108)(7):

FFPM	Grau 1A	Dobesilato cálcio	Grau 2A
FFPM em úlcera venosa	Grau 1B	Escina e extrato Castanheiro da Índia Extrato folhas da Videira vermelha	Grau 2B

4.2.2.4 Duração e reações adversas

Relativamente à segurança dos MVA, a mesma é, em geral, boa, com referências a reações adversas pouco frequentes (20) e raramente severas, incluindo perturbações gastrointestinais como enfartamento, flatulência e raramente náuseas e vômitos ou diarreia (16); as perturbações cutâneas (erupções) são igualmente raras (2)(p.103).

O tratamento deve iniciar por um a três meses, nos estádios iniciais da patologia, e até 6 meses, nas classes C3 a C6 (17), com análise dos sinais e sintomas ao fim desse período, para aferição de resultados obtidos. O tratamento continuado justificar-se-á em caso de

recidiva e como forma de prevenção da evolução da patologia (2)(p.103), especialmente em casos de IVC e obesidade, onde há dificuldade com a terapia compressiva (17).

4.2.2.5 Dos casos particulares do *Aesculus hippocastanum* e da *Vitis vinifera*

No que concerne ao mecanismo de ação do Castanheiro-da Índia, dos estudos já efetuados denota-se interferência benéfica com o tónus venoso, proteção das CE, permeabilidade capilar e redução de radicais livres. Tais factos permitem diminuir a dor, o prurido e o edema, segundo resulta dos 17 ensaios clínicos randomizados analisados nas *guidelines* da ESVS (20).

Já a Videira Vermelha, para além da proteção das CE, permeabilidade capilar e redução de radicais livres, ainda apresenta ação sobre parâmetros hemorreológicos. Os efeitos positivos traduzem-se em menor dor e redução do edema, segundo os resultados obtidos em 2 ensaios clínicos randomizados (20).

Estas são as plantas que nos propomos estudar e aprofundar no próximo capítulo.

5 As Plantas no Tratamento da Insuficiência Venosa

5.1 Videira vermelha - *Vitis vinifera* L.

5.1.1 Descrição botânica

A videira vermelha é uma planta cultivada desde há mais de 5.000 anos, tendo sido sempre reconhecidas múltiplas variedades, selvagens e cultivadas, dada a sua plasticidade morfológica e adaptabilidade. Trata-se de uma trepadora de até 20m, com tronco que pode atingir os 40cm de diâmetro (em habitats naturais), sinuoso, cuja casca se desprende longitudinalmente. Os caules jovens têm gavinhas, que terminam em 2 ou 3 fios que se enrolam, sendo opostas às folhas e por vezes lignificadas. As folhas têm o limbo de contorno orbicular, são dentadas, em geral com dentes ogivais, de quase inteiras a palmadas, com 1-4 fendas arredondadas que originam até 5 lóbulos, com seio basal amplamente arredondado, planas ou onduladas, de luz glabra, por vezes pilosa, nas duas faces, com pelos frequentemente aracnóides, com pecíolo de 1,5-10cm. Tem inflorescência em panícula pedunculada, mais ou menos compacta, oposta às folhas. As flores são minúsculas, hermafroditas em plantas monoicas e unissexuais em dioicas, pentâmeras, com pedicelos de 2-6mm. A corola de 1,5-3mm, caducifólia, e os estames de 1.5-3mm, sempre mais largos e erectos nas flores masculinas, as anteras de 0,7-1mm de cor creme amarelada, castanho no centro. Frutos ovoides, de 5-15mm, de disposição densa ou laxa, de tamanho, cor e sabor muito variáveis, com o exocarpo de cor verde esbranquiçada, amarelada, avermelhada, azulada ou arroxeadada, com polpa clara ou escura. As sementes, de até duas por carpelo, são ovoides e apiculadas [Tradução de (22)].

Tabela 5 – Ficha botânica identificativa da *Vitis vinifera*. Retirado de (23)

Espécie:	<i>Vitis vinifera</i>	Descritor:	L.
Família:	<i>Vitaceae</i>	Tipo Fisionómico:	Nanofanerófito
Ordem:	<i>Vitales</i>	Distribuição Geral:	Nativa da Ásia Menor, atualmente cosmopolita
Sub-classe:	<i>Magnoliopsida</i>	Nome Comum:	Parreira; Videira-europeia; Vinha; Vinha-brava
Classe:	<i>Rosidae</i>	Habitat/Ecologia:	Ruderal, ripícola
Sub-divisão:	<i>Magnoliophytina</i> (<i>Angiospermae</i>)	Sinónimias:	Não tem
Divisão:	<i>Spermatophyta</i>	Época Floração:	Maio - Junho

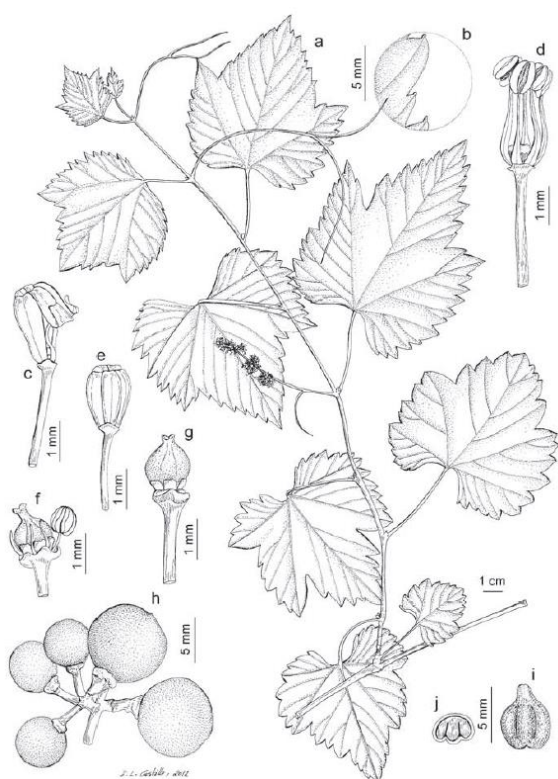


Figura 6 – Ilustração de *Vitis vinifera* (subsp. *sylvestris*) da Flora Ibérica (22)

a) Rama florida; b) Detalhe dos dentes foliares; c) Flor masculina com pétalas semiabertas; d) Flor masculina sem corola; e) Flor hermafrodita com pétalas cerradas; f) Flor hermafrodita sem pétalas; g) Flor feminina sem pétalas; h) Frutos; i) Sementes; j) Secção transversal da semente.



Figuras 7, 8 e 9 – Exemplar da planta *Vitis vinifera*; Pormenor da folha vermelha; Distribuição da espécie em Portugal Continental. Retirado de (23)

5.1.2 Compostos químicos identificados e mecanismos de ação

As folhas de videira vermelha contêm uma vasta gama de flavonoides polifenólicos – flavonois-glicósidos e glucuronidos, quercetina-3-O-β-D-glucuronido (mais abundante), quercetina-3-O-β-glucosido, campeferol-3-glucosido, isoquercitrina, antocianinas - proantocianidinas oligoméricas, catequina, epicatequina (monómeros e dímeros), estilbenos e ácidos orgânicos (24).

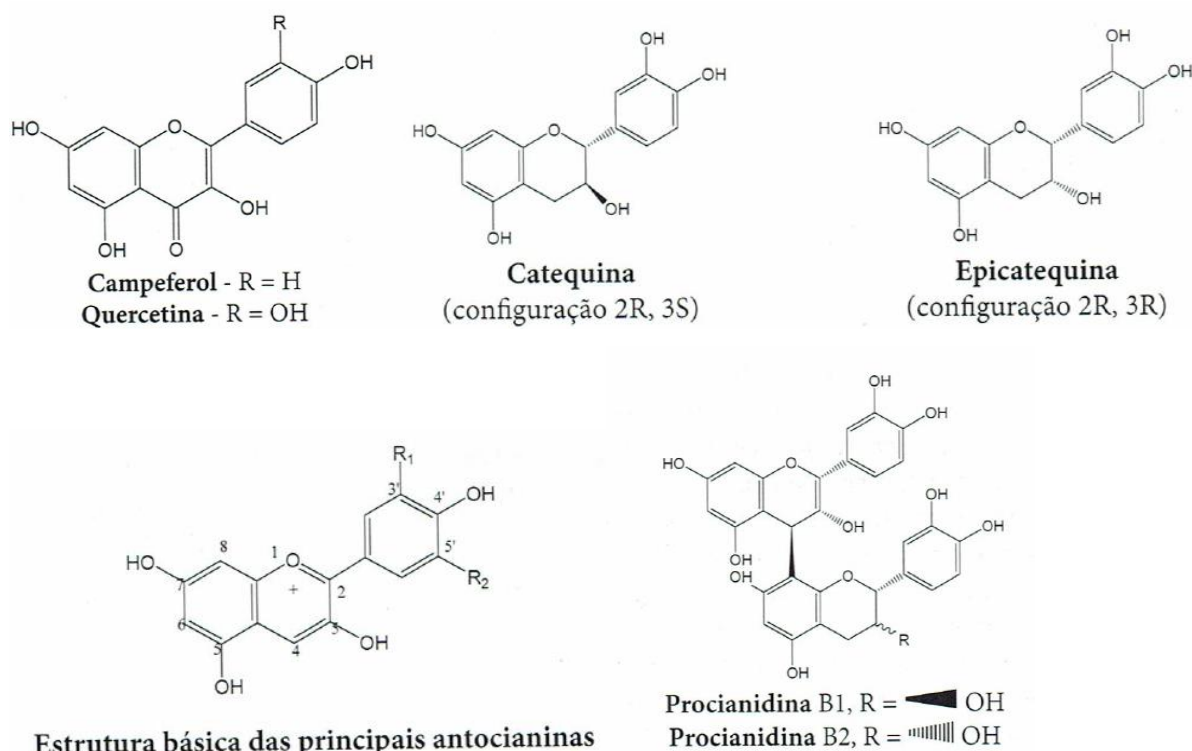


Figura 10 – Estruturas químicas dos metabolitos secundários polifenólicos da videira vermelha. Adaptado de (25).

Tabela 6 – Constituintes moleculares presentes no *Vitis vinífera* (24,26)

	Folhas	Sementes
Taninos		
Procianidinas oligoméricas (leucoantocianidinas)	x	x
Catequina	x	
Epicatequina (monómeros e dímeros)	x	
Flavonóis 4 a 5%		
Campeferol	x	
Quercetina livre	x	
Antocianidinas 0,20%		
Estilbenos		
Resveratrol (fitoalexina)	x	
Viniferinas	x	
Ácidos orgânicos		
Ácido málico	x	
Ácido oxálico	x	
Ácido tartárico	x	
Ácido gálico	x	
Ácidos gordos		
Saturados/insaturados		x
Fitosteróis		x
Tocoferóis		x

As folhas têm efeito venotônico e adstringente. As sementes têm ação antioxidante e vasoprotetora pelas procianidinas (26).

Os flavonoides, modo geral, conforme estudo *in vitro* de 1999 (25)(p.71), são capazes de diminuir a permeabilidade capilar e reforçar a sua resistência. Têm uma atividade antioxidante e anti-inflamatória, via inibição enzimática, e.g. hialuronidase, catecol O-metiltransferase (COMT), fosfodiesterase do cAMP e aldose-redutase (25)(p.71). De referir que tem sido associada atividade mutagénica a flavonoides livres e não glucósidos, sendo este último, o caso da quercetina constituinte da videira vermelha (25)(p.71).

Os antocianósidos ou heterósidos das antocianidinas, diminuem a permeabilidade capilar, particularmente venosos, aumentando a sua resistência e revelando atividade antiedematosa (25)(p.72).

Os taninos, onde se incluem as proantocianidinas, são anti-inflamatórios e hemostáticos. Têm atividade antioxidante e sequestradora de radicais livres, tendo ainda capacidade de complexar com macromoléculas de natureza proteica, como enzimas digestivas, polissacáridos ou iões metálicos. Estudos *in vitro* têm alvitado modulação da divisão e proliferação celular, coagulação, inflamação e resposta imunológica. Também por via externa, através da complexação referida, há impermeabilização das camadas externas, impedindo perda de fluidos e favorecendo a regeneração de tecidos. Podem causar irritação das mucosas dada a adstringência, pelo que devem ser usados com precaução (25)(p.74).

O extrato de folhas da videira vermelha contém mais de 200 diferentes substâncias – polifenóis como flavonois, antocianinas, proantocianinas, catequinas e ácidos fenólicos. Em termos de farmacocinética, não é possível efetuar estudos com essas características, podendo eventualmente realizar-se relativamente aos flavonoides, mas sempre com informação limitada quanto à eficácia. De facto, os atributos de eficácia clínica são devidos ao extrato no seu todo e não especificamente a componentes individuais. Para além disso, e no que respeita aos flavonoides, em estudo clínico de de 2004 (24), refere-se que os mesmos sofrem alterações metabólicas por parte da microbiota intestinal e pelo fígado, influenciando a farmacocinética por via do ciclo enterohepático. Num outro estudo clinico de 2002 (24), conclui-se pela necessidade de acumulação sistémica plasmática – toma repetida e prolongada -, dos flavonoides e seus metabolitos para que os efeitos clínicos sejam alcançados, tal como verificados em estudos *in vitro* (24).

5.1.3 Indicações de uso tradicional

Em termos históricos, as folhas e as sementes têm sido usadas nas afeções venosas e problemas de microcirculação [desconforto e pernas pesadas (27) – indicação 1], edemas, hemorroidal [prurido e sensação de queimação (27) – indicação 2] e externamente em varizes (26) e fragilidade capilar cutânea – indicação 3 (27). De facto, na Europa, as propriedades adstringentes e homeostáticas têm sido utilizadas nas situações referenciadas, para além das diarreias e no sangramento (24).

Em França, os produtores de vinho usavam uma pasta das folhas para tratar as pernas dolorosas e edemaciadas. O uso das folhas de videira vermelha já tem mais de 70 anos na França, sendo que a própria Farmacopeia Francesa comporta monografias sobre a *Vigne Rouge* e *Extrait de vigne rouge (sec)*. Em 1960, na Alemanha, foi usado o extrato de folhas de videira vermelha, com referência a antocianinas e posteriormente a bioflavonoides, com a indicação de uso em varizes, flebite e tromboflebite, cãibras e edema. Noutros países europeus – Espanha, Áustria, Itália, Suíça, Bélgica, República Checa, Reino Unido, etc -, o uso desse extrato foi introduzido com indicação para DVC associada a varizes com edema, pernas pesadas e cansadas, sensação de tensão, formigamento e dor (24).

No que respeita ao uso tradicional [com mais de 30 anos, 15 na Comunidade Europeia segundo a Diretiva 2001/83/EC (28)], as formas farmacêuticas incluem as folhas fracionadas para preparação de infusão, as folhas em pó para utilização oral e preparações semi-sólidas, para uso cutâneo. A utilização recomendada para a indicação 1 é durante 4 semanas. É considerada segura e eficaz, com provas em literatura extensa (24).

Quanto ao uso bem estabelecido (uso durante 10 anos, segundo a Diretiva 2001/83/EC), a forma farmacêutica associada é a das folhas em pó para uso oral, devendo a mesma ser recomendada durante 12 semanas, com um mínimo de 2 a 3 semanas para se observarem benefícios (24).

5.1.4 Contraindicações, especiais cuidados, interações medicamentosas, efeitos indesejados

No que respeita a contraindicações, somente se refere na monografia da EMA, a hipersensibilidade às substâncias ativas (27), uso em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos, gravidez e aleitamento [por falta de estudos de segurança, ainda que em estudos *in vivo* animais de 1993, 2005 e ESCOP 2009, não se tenha denotado efeitos teratogénicos, nem toxicidade maternal (24)].

Quanto a cuidados especiais, caso haja inflamação da pele, tromboflebite e endurecimento subcutâneo, dores severas, úlceras, edema súbito da(s) perna(s) e insuficiência renal ou cardíaca, deve ser consultado um médico. Também se os sintomas persistem mais do que duas semanas, deve ser aconselhada a visita a um médico especialista. No caso das indicações 2 e 3, se os sintomas persistem mais do que uma semana, deve ser aconselhada essa mesma visita. Para a indicação 2, nas hemorroidas, caso haja sangramento retal, também se deverá consultar um médico. Em qualquer situação em que haja agravamento dos sintomas, dever-se-á solicitar aconselhamento junto de farmacêutico ou médico.

Externamente, não deve ser usado o extrato em pele com feridas, em membranas mucosas e perto dos olhos.

Quanto a interações, nem a monografia da EMA (27), nem o Observatório das Interações Planta-Medicamento da Universidade de Coimbra (OIPM), apresentam referências às mesmas.

Relativamente a efeitos indesejados, segundo a monografia da EMA, são referenciadas reações de hipersensibilidade na pele (prurido e eritema), náuseas, desconforto gástrico e dor de cabeça (27).

Conforme patente na monografia da EMA para a videira vermelha, em estudos de 2005 e 2009, uma só dose de extrato de videira vermelha não revelou toxicidade, nem alterações patológicas ou histológicas, ou mortalidade. Paralelamente, em estudo/revisão ESCOP de 2009, sobre a toma do extrato durante 90 dias, não se verificaram efeitos sistémicos, os dados das análises clínicas e hematológicas, mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos, não houve alterações histológicas, nem mortalidade. A dose máxima permitida para a toma oral em seres humanos é de 720mg (para peso de 70kg), sendo que as doses individuais utilizadas nos estudos são 1000 vezes superiores. Dado o histórico do uso do extrato desta planta, não se considera haver toxicidade associada (24).

Em termos de genotoxicidade, a revisão ESCOP 2009 não detetou a sua existência em testes AMES, ensaio de mutações pontuais ou ensaio de aberrações cromossomais. Inclusivamente, as proantocianidinas em 1993 e 2006, revelaram atividade antimutagénica. De entre os flavonoides, em estudo de 1996, somente a quercetina livre revelou potencial mutagénico, ainda não confirmado em estudos *in vivo* com animais (24).

Não se conhecem dados de carcinogenicidade por parte do uso de extrato de videira vermelha, existindo inclusivamente muitos estudos que indiciam que os flavonoides têm precisamente a ação contrária. Mesmo a quercetina, em estudo de 1992, somente denotou atividade carcinogénica (hiperplasia e nefropatia ligeira), no grupo da dose mais elevada (24).

5.2 Castanheiro-da-India - *Aesculus hippocastanum*, L.

5.2.1 Descrição botânica

É uma árvore originária do leste do Mediterrâneo e regiões dos Balcãs, sendo cultivada em toda a Península Ibérica, típica de bosque caducifólio e que cresce em qualquer tipo de solo, preferindo os solos secos [Tradução de (29)(26)]. Trata-se de uma árvore de até 40m, de casca que se exfolia em placas cinzentas, mostrando um interior de cor laranja parda. Os ramos jovens estão cobertos de pilosidade acastanhada parda; as gemas ovoides, de escamas pardo-avermelhadas, resinosas. Folhas com 5-7 folíolos e pecíolos de 5,5 a 18,5 cm, os folíolos de 9,5 a 33cm, oblongos, que estreitam até à base, apiculados, de margem serrada, de face verde-escura e lustrosa, e reverso da folha, quando jovem, com pêlos avermelhados - curvados e pluricelulares - na base e axilas dos vasos, e mais tarde, glabra,

sem pecíolos. Inflorescência cônica de 12 a 32 cm, erecta, que sobressai por cima das folhas, glabra, tomentoso-ferrugínea ou com pêlos esbranquiçados; com pedúnculo de 4 a 8 cm. Flores muito numerosas, ligeiramente zigomorfas, com pedicelos de 3-5,5mm. O cálice de 5 a 8mm, campanulado (forma de sino), com 5 lóbulos ligeiramente desiguais, piloso. São 4 a 5 pétalas de 8-15mm, pilosas na margem e face externa, onduladas, brancas – com manchas de vermelho ou amarelo até à base -, com pregas na base, envolvendo os filamentos estaminais. Disco nectarífero hipógino (acima das sépalas, pétalas e estames). Estames de 9,3-17mm, mais largos que as pétalas, desiguais, arqueados; filamentos com pêlos grossos, unicelulares. Ovário de 3 lóculos, com glândulas estipitadas (com estipe); estilete mais largo que as pétalas, glabro, excepto na base. Cápsula de 4-6,8mm, subglobosa, de paredes grossas e algo carnosas, aculeolada, de cor verde, que se abre por 3 valvas; acúleos de 10mm de comprimento, subulados e ligeiramente curvos, não cortantes. Sementes de (1)3, de 15-38,5mm, subglobosas, brilhantes, de uma cor parda avermelhada, hilo orbicular, que ocupa 1/3 a 1/2 da semente, de cor creme (Tradução de (29)).

Tabela 7 – Ficha botânica identificativa do *Aesculus hippocastanum*. Retirado de (30).

Espécie:	<i>Aesculus hippocastanum</i>	Descritor:	L.
Família:	<i>Sapindaceae</i>	Tipo Fisionómico:	Mesofanerófito
Ordem:	<i>Sapindales</i>	Distribuição Geral:	N.W. Grécia; Albânia; Bulgária
Sub-classe:	<i>Magnoliopsida</i>	Nome Comum:	Castanheiro-da-Índia; Falso-castanheiro
Classe:	<i>Rosidae</i>	Habitat/Ecologia:	Ruderal
Sub-divisão:	<i>Magnoliophytina (Angiospermae)</i>	Sinónimias:	Não tem
Divisão:	<i>Spermatophyta</i>	Época Floração:	Abril - Junho

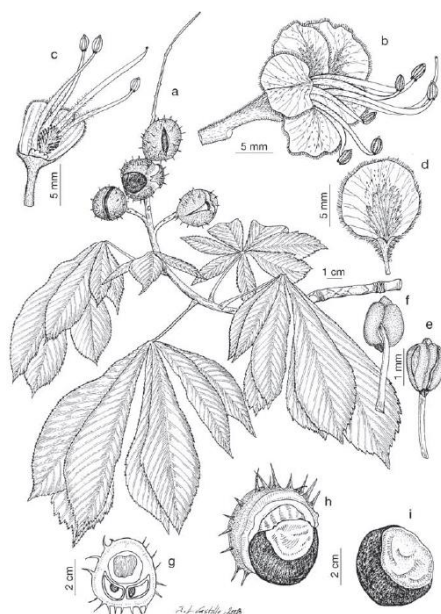


Figura 11 – Ilustração de *Aesculus hippocastanum* da Flora Ibérica (29)

- a) Rama frutífera; b) Vista lateral da flor; c) Corte de uma flor, com sépalas, estames e ovário; d) Face adaxial da pétala com a base com pregas; e) Estame, vista central; f) Estame, vista dorsal; g) Secção da cápsula, com três lóculos; h) Fruto, com uma semente; i) Semente.



Figuras 12, 13 e 14 – Exemplar da planta *Aesculus hippocastanum*; Pormenor da semente; Distribuição da espécie em Portugal Continental. Retirado de (30)

5.2.2 Compostos químicos identificados e mecanismos de ação

Nos extratos das cascas e das sementes encontram-se saponósidos, nestas últimas com maior concentração. As sementes com valor terapêutico têm 3 a 6% de saponinas, cerca de 30 diferentes, denominadas no conjunto de escina ou β -escina (anidra $C_{55}H_{86}O_{24}$; M_r 1131 (31)). Derivam de duas geninas ou agliconas, a protoescigenina e a barringtogenol C, que se diferenciam pela presença de um grupo hidroxilo em C_{24} nesta última (25)(p.236-237).

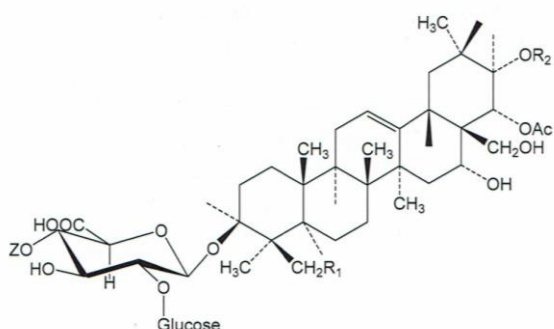


Figura 15 – Estrutura geral dos saponósidos da escina. Adaptado de (25).

$R_1 = OH$ – Genina que corresponde ao barringtogenol C

$R_1 = H$ – Genina que corresponde à protoescigenina

$R_2 =$ Angelicoil, tigloil, isobutiril ou 2-metilbutiril

$Z =$ Glucose, xilose ou galactose

Encontramos ainda outros compostos com actividade farmacológica: heterósidos cumarínicos (esculósido, escopolina e fraxósido) e as respetivas geninas (esculetina, escopoletina e fraxetina); flavonóis (di- e triglicósidos da quercetina e do campeferol) e proantocianidinas (25)(31).

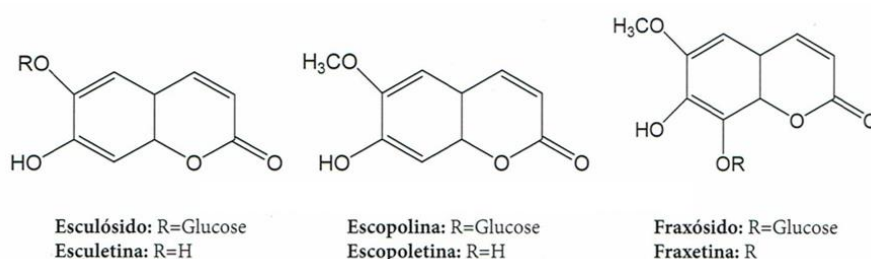


Figura 16 – Estruturas dos heterósidos cumarínicos e respetivas geninas. Adaptado de (25).

Tabela 8 – Constituintes moleculares presentes no *Aesculus hippocastanum* (25,26)

	Cascas	Folhas	Sementes
Saponósidos triterpénicos			
Escina	3% a 5%	Vestigios	10%
Heterósidos hidroxycumarínicos 2% a 3%			
Esculosido	x	x	x
Fraxósido	x	x	x
Escopoletósido		x	
Escopolina			x
Hidroxycumarinas			
Esculetina			x
Escopoletina			x
Fraxetina			x
Esculina			x
Flavonóides 8% a 28%			
Campferol	x	x	
Quercetina livre	x		
Quercetina heterósido	x		
Quercetol		x	
Ramnetol		x	
Taninos	x	x	x
Leucoantocianósidos	x	x	

A escina é mais ativa na sua ação farmacológica [ensaio de 1989; (25)(p.237)]. Tem propriedades antiexsudativas, antiedematosas [estudos de 1987/1991/1996 (25)(p.237, 239)], diminui o coeficiente de filtração e a capacidade vascular [estudo de 1981; (25)(p.239)]. A esculina, por sua vez, é um potente agente anti-inflamatório [estudo de 2015; (25)(p.238)]. O extrato de castanheiro-da-índia aumenta a tonicidade das veias (isoladas), mas não através de receptores α -adrenérgicos [estudos de 1974/78/79; (25)(p.238)].

Quanto ao mecanismo de ação da escina, em experimentação animal, em 2001 e 2006 (25)(p.238-239), resumem-se as seguintes hipóteses estudadas (7):

- Facilitação da entrada de iões nos canais iónicos com aumento de tensão venosa. Aumenta permeabilidade das CE ao Ca^{2+} e aumenta a secreção de vasoconstritores. Induz também poros na membrana celular por onde passa o Ca^{2+} ;
- Agonismo nos recetores α_1 das veias;
- Libertação da PGF_2 das veias;
- Antagonismo da 5-hidroxitriptamina e da histamina;
- Redução do catabolismo dos mucopolissacáridos tecidulares;
- Indução de forças de contração nos fibroblastos pela ativação da proteína e da cinase Rho;
- Reduz a concentração de proteína e o endurecimento fibrótico, por estímulo proteolítico.

5.2.3 Indicações de uso tradicional

Os extratos das cascas e sementes foram muito utilizados em França, como adstringentes [presença de taninos (26)], para as hemorroidas (25)(p.236). Pelo menos desde os anos 1900's, sob a forma de extrato alcoólico (31), o seu uso tradicional (por mais de 30 anos, 15 anos na Comunidade Europeia) inclui ainda o alívio dos sintomas de desconforto e sensação de peso nas pernas, relacionados com distúrbios circulatórios – indicação 1 de uso tradicional (32). Para estes efeitos, hoje em dia utiliza-se mais o extrato de sementes, havendo tanto para uso oral, como cutâneo.

O tratamento oral leva cerca de 4 semanas, no mínimo para se obter resultados, podendo prolongar-se por 12 semanas (25)(p.241). O uso cutâneo procura aliviar os sintomas de desconforto e peso das pernas, existindo um máximo de 2 semanas para se obter resultados versus necessidade de nova observação clínica (31).

Tem ainda utilidade, por uso externo, para contusões, edema e hematoma – indicação 2 de uso tradicional -, sendo que em 5 dias se devem obter resultados eficazes (25)(p.241)(32) (31).

Em termos de uso bem estabelecido (por 10 anos), o uso oral de extrato de castanheiro-da-índia direciona-se também ao tratamento da DVC (31).

5.2.4 Contraindicações, especiais cuidados, interações medicamentosas, efeitos adversos e toxicidade

Como contraindicações temos a existência de hipersensibilidade à substância ativa (32), a gravidez, lactação, crianças com idade inferior a 10 anos e tratamentos com anticoagulantes (26).

Quanto a cuidados especiais, caso exista inflamação na pele, tromboflebite ou placas subcutâneas, dor severa, úlceras, edema súbito, insuficiência cardíaca ou renal, deve ser consultado um médico. Adicionalmente, se os sintomas piorarem ou surgirem sinais de infeção na pele após uso destas substâncias farmacológicas, também se deve consultar um médico ou farmacêutico. No uso cutâneo, caso em 2 semanas não se notem melhorias nos sintomas, deve o doente ser encaminhado para consulta médica. E finalmente, para contusões, edema e hematoma, temos uma baliza de 5 dias para aferir da eficácia do tratamento, sendo de encaminhar ao médico caso os sintomas persistam (32).

Não se recomenda o uso em adolescentes com idade inferior a 18 anos, em pele com ferida, à volta dos olhos e em mucosas (32). Pode potenciar a terapêutica anticoagulante [pelos derivados cumarínicos esculina e fraxetina (33)], devendo ser ajustada a dose (26).

Segundo o relatório da EMA, não há reporte de interações com outros medicamentos ou de outra natureza, contudo, parece-nos relevante mencionar que o OIPM, aponta interações entre as saponinas e cumarinas com antiagregantes plaquetários, anticoagulantes orais,

insulinas e antidiabéticos orais (34). De acordo com o mesmo relatório da EMA, não há reporte de casos de sobredosagem (32). Não há dados sobre a segurança do uso durante a gravidez e lactação, sobre qual o efeito na fertilidade e também sobre a capacidade para conduzir ou operar máquinas (32).

Segundo uma revisão de estudos clínicos com dupla ocultação, contra placebo, efetuados até 1996, os efeitos adversos do uso de extrato de castanheiro-da-índia são ligeiros e pouco frequentes (25)(p.239). Os efeitos secundários incluem náuseas e algum desconforto gástrico [2012; (25)(p.240)], podendo haver dor de cabeça, vertigens, prurido e reações alérgicas, sendo que se desconhece a frequência (32) (31).

O extrato da planta e a escina, têm toxicidade aguda baixa em animais, inclusive em doses 8 vezes superior à terapêutica (31). O extrato de sementes não tem demonstrado efeitos tóxicos nos estudos clínicos, não havendo evidência da ausência desses efeitos, nos extratos de folhas e casca [2012; (25)(p.240)]. Quanto à toxicidade crónica, em ensaios animais de 34 semanas, não existiu efeito cumulativo, nem embriotoxicidade ou teratogenicidade [2001; (25)(p.240)]. Neste âmbito, os dados são incompletos, sendo necessários mais estudos. Não há dados sobre a carcinogenicidade e quanto à genotoxicidade, existem estudos com resultados que indiciam a sua possibilidade, havendo autores que apontam a quercetina com o possível mutagénico. Trata-se de resultados ambíguos (31).

5.3 Eficácia e segurança de *Vitis vinífera* e de *Aesculus hippocastanum* na DVC e IVC

5.3.1 Videira vermelha - *Vitis vinífera* L.

Recorrendo ao relatório da monografia da EMA, datado de 2017, nos dados não clínicos de estudos *in vivo* e *in vitro*, são sugeridos efeitos protetores pelo extrato de folhas de videira vermelha, mais concretamente pelas procianidinas e flavonoides. Esses efeitos, incluem (24):

- ⇒ Efeito anti-inflamatório e anti-edematoso (estudos de 1983 e 2003): 3-O-β-D-glucoronido e isoquercitrina (3-O-β-D-glucósido) - reparação de dano endotelial, impedimento da abertura da barreira endotelial e extravasamento de fluidos (redução da condutividade hidráulica); procianidinas - atividade antilipoperoxidante e sequestro de radicais livres; antocianósidos - inibição da elastase (enzima proteolítica); estilbeno viniferina - inibição da ciclooxigenase-2 e ação indutora da sintase do NO;
- ⇒ Efeito vasorelaxante (estudo de 2004): efeito de redução da contração induzida pela fenilefrina e pelo cloreto de potássio (KCl), dependente do endotélio, e contrariado pela sintase do NO e pelo monofosfato de guanosina cíclico (cGMP);

- ⇒ Inibição da agregação de plaquetas (estudo de 1998): inibição da agregação plaquetária pelas agliconas, sendo que a quercetina 3-O-β-D-glucosido não a revelou (estudos de 1998 e 2001);
- ⇒ Efeito antioxidante e antilipoperoxidante (estudos de 2004, 2006, 2007 e 2008): atividade redutora da peroxidação lipídica do fígado e do rim, promovida pelo álcool; atividade antioxidante e vasoprotetora das antocianinas, mas existem dúvidas sobre os seus efeitos *in vivo* humanos.

Entende-se que os flavonoides são as substâncias que estarão subjacentes aos efeitos supra associados ao uso do extrato das folhas da videira vermelha (24).

No que respeita a estudos clínicos analisados no relatório da EMA, os mesmos focam-se em problemas de microcirculação e nos sintomas, incluindo edema, sensação de peso e cansaço nas pernas. Os parâmetros estudados incluem o volume das pernas (pletismografia), circunferência da bomba muscular e do tornozelo, análises clínicas hematológicas e da urina, escala *Visual Analog Scale for Pain* (VAS) para sintomas subjetivos da DVC e escala verbal global de eficácia e tolerância (boa a pobre), para além de reporte de reações adversas. Em estudos duplo cego, controlados por placebo, do tipo *crossover*, de 1996, 2000 e 2004, foram ainda efetuadas medidas por fluxometria da microcirculação e monitorização transcutânea do oxigénio. Em todos os estudos clínicos publicados (1996, 2003, 2004, 2006 e 2007), o extrato da videira vermelha, em cápsulas, foi usado em homens e mulheres com mais de 18 anos, com posologia única de 180mg ou diária de 360mg, durante 6 a 12 semanas (1073 pacientes) (24):

- ⇒ Ocorrência de eventos adversos e a tolerabilidade (estudo de 1996): sem diferenças para placebo, em termos de efeitos adversos (gastrointestinais leves, distúrbios de sono e cansaço) e tolerância; valores de análises laboratoriais e exames físicos também não demonstraram diferenças entre grupos;
- ⇒ Edema, microcirculação da pele e sintomas subjetivos (peso nas pernas, tensão, formigamento e prurido) (estudos de 2000 e 2003): um estudo tem melhorias clinicamente significativas ao fim de 6 semanas e ainda maiores às 12 semanas, enquanto o outro tem melhorias às 3 semanas para fluxo circulatório e pressão de oxigénio. Houve poucas reações adversas, leves a moderadas, com as gastrointestinais – desconforto abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca e sensação vómito - a serem as mais citadas;
- ⇒ Microcirculação cutânea, pressão de oxigénio transcutânea e edema das pernas (estudo *crossover* de 2004): diferenças estatisticamente significativas a favor do uso do extrato de videira vermelha, com aumento da ativação da sintase NO e diminuição do stress oxidativo (35). Houve reporte de efeitos adversos de intensidade leve;

⇒ Volume das pernas e sintomas subjetivos (sensação de tensão, dores, pernas pesadas e sensação de formiguelo) (estudo de 2004): sem diferenças estatisticamente significativas no volume das pernas. Diferenças significativas só para os sintomas de sensação de tensão e dores nas pernas;

⇒ Edema e sintomas subjetivos (pernas pesadas, sensação de tensão; dor nas pernas; formiguelo; QoL) (estudo de 2007): sem diferença estatisticamente relevante no edema, para o grupo placebo; diferenças estatisticamente significativas só para a circunferência do tornozelo e nos sintomas medidos por VAS.

Recorrendo a uma revisão de 2019 (Stucker et al) (36), foi referenciado um estudo piloto de 2013, onde se denotou a diminuição na circulação de marcadores de descamação e disfunção endotelial como a VCAM-1, P-selectina, t-PA e endotelina. Nessa mesma revisão de 2019, denota-se a existência de mais dois estudos randomizados de 2013, com melhoria significativa do volume das pernas, assim como dos sintomas de dor, cansaço e tensão nas pernas. Os pacientes eram não homogêneos na sua fase da doença, e a análise em subgrupos permitiu constatar a eficácia do extrato, principalmente em pessoas com doença mais severa no início. Um quarto estudo vem mencionado, de 2011, em que o extrato levou a melhorias significativas no edema, assim como nos sintomas de tensão e dor das pernas.

No relatório da EMA, mencionam-se ainda os estudos abertos, do tipo observacional (24):

⇒ Tolerância, segurança e sintomas subjetivos (peso nas pernas, sensação de tensão, formiguelo e dor nas pernas) (estudo de 2003): houve melhorias estatisticamente significativas no final do estudo nos sintomas; efeitos adversos relatados por 9% dos pacientes de intensidade leve a moderada - problemas gastrointestinais, dor de cabeça, anorexia e eritema; tolerância foi boa a satisfatória para 94% dos pacientes e 92% dos investigadores (relativamente aos pacientes);

⇒ Volume, circunferência das pernas e sintomas subjetivos (peso das pernas) (estudo de 2006): melhorias claras e significativas após 2, 4 e 6 semanas.

Paralelamente, na revisão de 2019, Stucker et al (36), vem ainda mencionado um outro estudo aberto, de 2014, na Rússia, de 6 meses, em pacientes mulheres que realizaram tratamentos de substituição hormonal de longa duração. Houve redução da circunferência do tornozelo e bomba muscular, e os sintomas de pernas pesadas, edema ao fim do dia e dor reduziram, tendo sido eliminadas as câibras. A QoL também melhorou.

Quanto ao mecanismo de ação, através da administração oral, o mesmo ainda não foi totalmente entendido (24). Segundo o Micromedex (37), ainda que relativamente ao extrato de sementes de *Vitis vinifera*, faz-se referência à atividade antioxidante e efeitos citoprotetores, neste caso, por parte de: proantocianidinas para a capacidade antioxidante e de sequestração de radicais livres hidro e lipossolúveis – inibe não-competitivamente a molibdo-flavoproteína xantina oxidase, promotora do anião superóxido, por redução do grupo

tiol da xantina desidrogenase -; os polifenóis apresentam capacidades de tonificação da parede vascular; as proantocianidinas. contribuem para ligação cruzada de fibras de colagénio, inibindo também as enzimas que as destroem (colagenase, elastase), e também a elastina e o ácido hialurónico.

Na revisão de 2019 (36), elencam-se as seguintes capacidades: anti-inflamatória por via da inibição da via NF-κB, a diminuição da expressão de mediadores e marcadores pró-inflamatórios, inibição da síntese de prostaglandinas, o sequestro de radicais livres, a neutralização de oxidantes, a inibição da adesão, ativação e emigração de leucócitos e a proteção do endotélio dos danos provocados por leucócitos ativados. Refere-se ainda que os flavonóis quercetina e campeferol acumulam-se na intima venosa, impedindo a contratilidade das CE na presença de fatores inflamatórios; normalizam a condutividade hidráulica do endotélio e taxa de filtração da albumina; fecham os intervalos que se geram entre as células do endotélio, mantendo a barreira intacta e impedindo o contacto com fatores trombogénicos e pericitos (pro-inflamatórios); e inibem a agregação e atividade metabólica dos trombócitos e dos leucócitos polimorfonucleares.

Ao já anteriormente mencionado quanto a tolerância e efeitos adversos, junta-se o facto que apesar de existirem estudos sobre o potencial alergénico da videira vermelha e seu pólen, uvas e vinho, os efeitos são leves a moderados e associados a condições de doença já subjacentes ou outras que não diretamente relacionadas com a planta em causa. O perfil de segurança é considerado como bom (24).

Em anexo II, apresenta-se um resumo das diversas vertentes que se podem retirar dos estudos consultados: moléculas envolvidas, mecanismo de ação e suas especificidades, redução nos sintomas, parâmetros estudados e efeitos adversos. Os mecanismos de ação e os efeitos sobre os sintomas coadunam-se com os descritos nos subcapítulos 4.2.2.2 e 4.2.2.3, assim como com os descritos em 4.1.3, todos supra. E também com as indicações descritas no relatório de avaliação da EMA.

Existem, contudo, estudos analisados que não concluem por diferenças significativas em parâmetros estudados como, por exemplo, no volume das pernas e edema, ou mesmo nos sintomas, como sensação de formiguelo. Efetivamente, há incertezas quanto à eficácia pelas diferenças entre estudos quanto a duração do tratamento, protocolos de estudo (e.g. ensaio controlado e crossover) e tamanhos de amostras (35).

Pelo que, apesar de se considerar no relatório de avaliação da EMA para a *Vitis vinífera*, que o uso bem estabelecido e o uso tradicional têm respaldo nos estudos analisados, as recomendações de nível 2B (fraca) das *guidelines* internacionais da UIP somente teriam a ganhar com a execução de estudos com amostras maiores, de longa duração, de design robusto (duplo-cego, randomizados, controlados por placebo), com risco baixo de viés, com diferentes dosagens e em diferentes etnicidades (35).

5.3.2 Castanheiro-da-Índia - *Aesculus hippocastanum*, L.

Segundo Proença e Cunha, 2017 (25), ao longo das últimas 5 décadas foram realizados diversos estudos e retiradas conclusões sobre o uso do castanheiro-da-Índia e seus efeitos em sintomas e sinais da DVC, como sejam:

- ⇒ Eficácia na melhoria dos sintomas da DVC, nomeadamente edema, incluindo estudos com uso concomitante de compressão [estudos de 1986/1996/2002/2004/2014; (25)(p.239, 240)]. Inclusivamente há eficácia em tratamentos de curta duração da IVC [revisão de estudos clínicos diversos, publicada em 2004 e 2006; (25)(p.240)]. Em 2006, revendo 5 estudos clínicos afere-se a eficácia em DVC leve a moderada [(25)(p.240)];
- ⇒ Diminuição da dor na perna com DVC [estudo de 2012; (25)(p.240)]; e
- ⇒ Atenuação da IVC e cura mais rápida de úlceras venosas aferida em estudo clínico publicado em 2006 (25)(p.240).

Da análise do relatório de 2020 da EMA, do extrato das sementes da planta ou da escina, destaca-se a referência a revisões compreensivas de 1992, 1996, 2001 e 2003, sobre a eficácia dos mesmos, em estudos não clínicos, nas seguintes situações (31):

- ⇒ Efeito anti-inflamatório e anti-edematoso da escina ou do extrato da semente da planta, através de aplicação parentérica. O uso oral do extrato não tem efeito;
- ⇒ Efeito do aumento do tónus venoso pela ação da escina e dos extratos das sementes da planta, dependente da concentração e na presença de Ca^{2+} , com indução de contração das CML (por perfusão ou em banho) similar à produzida pelos fosfolípidos essenciais, serotonina ou dihidroergotamina. Esse efeito é inferior ao induzido por doses mais pequenas de noradrenalina, pelo agonista α -adrenérgico fenilefrina, pela angiotensina II (receptor AT1) e pela despolarização membranar acionada pelo cloreto de potássio (KCl), e é maior que os efeitos produzidos pela acetilcolina ou vasopressina. De referir que a administração de AINE, anula o efeito de contração induzido pela escina, denotando dependência da ação por via da $PGF2\alpha$.
- ⇒ A administração oral também diminuiu a hiperpermeabilidade capilar cutânea, induzida pela histamina e serotonina;
- ⇒ Efeitos endoteliais da escina, de redução da expressão de VCAM-1, de moléculas de adesão plaquetária a célula endotelial (PECAM-1) e de IL-6, dependente de concentração;
- ⇒ Efeitos inibitórios da escina nas enzimas lisossomais, como a hialuronidase (33), mas em doses elevadas;
- ⇒ Efeitos inibitórios do extrato das sementes, na agregação plaquetária induzida por adenosina difosfato (ADP).

Em estudos clínicos de farmacodinâmica, podemos referir os seguintes efeitos e eficácias da utilização de extrato de castanheiro-da-Índia (31):

⇒ Diminuição significativa da filtração transcápilar (pletismografia), reduzindo o edema (1953/1986)

⇒ Aumento do tónus venoso (pletismografia), exceto via intravenosa (1966/1968);

⇒ Diminuição em 30% da atuação de três hidrolases – β -N-acetilglucosaminidase, β -glucuronidase e arilsulfatase -, que catabolizam proteoglicanos da parede venosa dos capilares, presume-se pela proteção da membrana lisossomal (1984).

No que respeita a estudos clínicos, uma revisão Cochrane, de Pittler e Ernst, inicial de 2002 e estabilizada a 2012, veio a incluir os ensaios clínicos controlados e randomizados, até então publicados – de 1978 a 2002 -, relativos a pacientes com IVC, sobre a eficácia e segurança do extrato de castanheiro-da-índia (standardizado em escina), contra placebo ou terapia de referência (compressão, rutosidos ou picnogenol), todos duplo cego, exceto um deles. Os sintomas estudados incluíam dores nas pernas, edema, prurido, assim como se estudou o volume e circunferência da perna (31):

⇒ Seis estudos concluem pela redução estatisticamente significativa das dores nas pernas:

⇒ Seis estudos concluem pela redução estatisticamente significativa do edema;

⇒ Oito estudos concluem pela redução estatisticamente significativa do prurido;

⇒ Uma meta-análise de seis ensaios clínicos denotam diferenças estatisticamente significativas no volume da perna;

⇒ Sete estudos concluem pela redução estatisticamente significativa da circunferência da perna.

Nestes estudos, o extrato aparece estatisticamente equiparado a compressão, picnogenol ou rutosido, nas dores nas pernas; a compressão no edema, prurido e volume de perna; ao rutósido no volume de perna; mas inferior ao picnogenol no edema.

Concluem os autores da revisão *Cochrane*, que o extrato de semente de castanheiro-da-índia denota ser eficaz e seguro, no tratamento curto para os sintomas apresentados. Mas há falhas nos estudos, devendo ser efetuados estudos mais alargados e mais rigorosos, para concluir pela eficácia do extrato.

Numa outra meta-análise de 2002, incluindo 13 ensaios clínicos controlados e 3 observacionais, concluem existir relevância clínica e diferença estatisticamente significativa para o volume e circunferência da perna, e edema. Para a dor e prurido, a diferença estatística é de fronteira (*borderline*). Já para ao cansaço e peso da pernas e câibras, não denotam diferenças estatisticamente relevantes (31).

Ainda no que se concerne à ação da escina, referir que numa revisão de 2019 (33), especificamente sobre as suas capacidades anti-inflamatórias e anti-edematosas, identificaram-se estudos que elencaram ações como: aumento dos níveis do recetor glucocorticoide; e inibição da expressão de NF- κ B (incluindo a que resulta do TNF- α), P38

MAP cinases (MAPK) e AP-1. Quanto às propriedades venotônicas, nessa revisão de 2019 de Gallelli, afere-se que as mesmas poderão estar dependentes da ação da escina sobre a PGF2 α . E quanto à ação sobre a hipoxia endotelial, houve estudos analisados que implicaram a escina na redução da perda de ATP e inibição do aumento induzido por hipoxia, da fosfolipase A2, pró-inflamatória. Por outro lado, a expressão da PECAM-1 – crítica à manutenção das junções inter-CE e à transmigração de neutrófilos – é regularizada pela escina, assim como a desorganização do citoesqueleto é prevenida. Também reduziu o processo de adesão de neutrófilos ao endotélio em hipoxia (33,38).

Nas *guidelines* de 2018, da UIP (21), menciona-se o grande potencial da escina como antioxidante e na destruição de radicais livres.

Segundo um estudo de 2018, de Cheong et al., sobre o potencial anticancerígeno da escina (39), foram identificadas propriedades anti-inflamatórias, como por exemplo, o antagonismo de receptores pró-inflamatórios como o 5-hidroxitriptamina-1. Mais uma vez se constata a inibição do NF- κ B, via afetação negativa do TNF- α e supressão da fosforilação do P38 MAPK. Esta última afeta a estabilização do iNOS. Através das vias STAT's e JAK's, a escina afeta a expressão pró-inflamatória promovida pela IL-6 e modula o fator de crescimento epidérmico (EGF). Por estas vias, temos ainda a inibição do VEGF. Por último, referir a supressão da MMP-9 e da ICAM-1.

Também nesse mesmo estudo de 2018, se refere a sua ação na redução da densidade leucocitária e sensibilização de canais iônicos dos capilares a iões e outras moléculas que aumentam a atividade contrátil venosa. Igualmente promove a libertação de prostaglandinas, e inibe a adesão de neutrófilos e a secreção de elastase e outras enzimas que relaxam o tónus venoso.

Segundo consulta efetuada ao Micromedex (40), a ação da escina na inflamação é mais marcada e efetiva na fase inicial exsudativa. Para além disso, também se denotou que a falta de presença de saponinas no extrato não inibia a sua ação anti-edematosa, alvitrandose os flavonóides como outras possíveis origens dos benefícios (40). Neste âmbito, constatou-se a existência de uma revisão *Cochrane* de 2018, sobre os rutósidos do castanheiro-da-índia no tratamento do síndrome pós-trombótico (41), sem grandes resultados a favor desses compostos.

No presente, o mecanismo de ação do extrato de castanheiro-da-índia não se encontra estabelecido, parecendo envolver o tónus venoso e a filtração capilar. Há falhas nos dados farmacocinéticos, para se conseguir estabelecer um regime posológico para a prática clínica (refira-se que está documentada a eficácia clínica e segurança de 42mg diários de escina ou protoaescigenina).

Em relação à segurança do uso de escina ou do extrato de castanheiro-da-índia, nenhum desses estudos denotou problemas, não sendo detetada a formação de metabolitos tóxicos.

Em termos de efeitos nas enzimas do citocromo P450 (CITP450), são necessários estudos adicionais para aferir da respetiva segurança. Por questões de segurança, não deve ser usado em adolescentes de idade inferior a 18 anos, para alívio dos sintomas da DVC e em crianças com menos de 12 anos, para hematomas e edema local. Não há dados de segurança em grávidas e durante a amamentação (31).

Em anexo III, apresenta-se um resumo das diversas vertentes que se podem retirar dos diversos estudos consultados: moléculas envolvidas, mecanismo de ação e suas especificidades, redução nos sintomas, parâmetros estudados e efeitos adversos. À semelhança do que anteriormente se referiu para a videira vermelha e seu extrato, os mecanismos de ação e os efeitos nos sintomas, estão em consonância com as indicações do relatório de avaliação da EMA, assim como com os subcapítulos 4.2.2.2, 4.2.2.3 e 4.1.3, todos supra.

Mais uma vez, há estudos com conclusões díspares, por exemplo, quanto à eficácia de administração parentérica, assim como quanto à origem dos efeitos e eficácia obtidas, ser só a escina presente nas sementes do castanheiro-da-índia. De facto, segundo autores de revisões, devem também ser efetuados estudos mais alargados e estruturalmente mais rigorosos, para que seja possível concluir pela eficácia dos extratos de sementes de castanheiro-da-índia. Esses hipotéticos estudos ajudariam a corroborar ou, eventualmente, alterar, o nível de recomendação de nível 2B (fraca), das guidelines internacionais da UIP.

Tal facto, não invalida que o relatório de avaliação da EMA corrobora as indicações para o uso bem estabelecido e para o uso tradicional na Comunidade Europeia.

6 Conclusões

O surgimento da DVC comporta aspetos diversos, da macrocirculação – tónus venoso, válvulas, fluxo venoso, tensão de corte e viscosidade sanguínea -, à microcirculação – capilares intersticiais/edema, capilares da pele/úlceras, vasos linfáticos, hemodinâmica e dores.

Uma das facetas do desenvolvimento desta patologia, passa pela hipertensão venosa. A sua origem valvular ou parietal é polémica, sendo que atualmente a investigação centra-se mais na origem parietal, por via de processo inflamatório. O processo inflamatório começa com a diminuição de ATP nas CE, com aumento da concentração celular de Ca^{2+} e libertação de mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas e o fator ativador de plaquetas. Há diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo nos capilares, que permite a adesão dos leucócitos ao endotélio, exacerbando a reação inflamatória. A libertação de histamina e serotonina neste processo, leva a aumento da permeabilidade capilar aos fluidos, macromoléculas e células sanguíneas, mantendo-se um ciclo pró-inflamatório e trocas de nutrientes nos tecidos circundantes prejudicadas. Surge o edema, que junto com a redução da densidade capilar, provocam alterações tróficas na pele e ulceração.

Os tratamentos farmacológicos com MVA's, têm sido apontados em fases mais precoces da patologia, em concomitância com a terapia de compressão, sendo que podem ser equacionados como alternativa desta, quando não pode ser aplicada. Também têm tido utilização na sequência de intervenções mais invasivas, com bons resultados.

Os estudos dos MVA's centravam-se nas suas qualidades venotónicas, mas com o tempo têm sido objeto de interesse dada a sua eficácia no processo inflamatório, propriedades anti-edematosas com melhoria ou retrocesso nos processos anteriormente descritos, a nível capilar. A maioria desses medicamentos contém extratos de plantas ou derivados destas semissintéticos, sendo as moléculas mais utilizadas os flavonóides, saponinas, antocianinas e proantocianidinas.

Neste âmbito recaem as nossas duas plantas e os seus extratos: das sementes do castanheiro-da-índia - saponinas - e das folhas da videira vermelha – flavonóides, antocianinas e proantocianidinas. Em qualquer um dos casos, a sua eficácia e segurança em edema e sintomas subjetivos da DVC, tem sido estudada num relativamente grande número de ensaios clínicos, de dimensão pequena. E o seu uso tem sido sustentado em revisões, meta-análises e em consensos. Faltam assim os ensaios clínicos de dimensão alargada, controlados por placebo e randomizados.

Independentemente dessa questão, ambas as monografias da EMA e as recomendações das *guidelines* internacionais – de nível fraco 2B -, colocam-nas como possíveis opções farmacológicas, dada a evidência que sustenta o uso bem estabelecido e o uso tradicional,

assim como a experiência clínica e resultados positivos obtidos, na eficácia e segurança, nos estudos clínicos que foram sendo realizados. Paralelamente, os estudos *in vitro* têm contribuído para o entendimento bioquímico e molecular de ambos os extratos.

Muito há ainda a entender, dada a complexidade dos processos fisiológicos envolvidos, assim como dos próprios extratos, em termos moleculares, farmacocinética e farmacodinâmica, mas, neste momento, o conhecimento que se tem obtido sustenta o uso nas indicações patentes nas monografias da EMA, neste caso, alívio de pernas pesadas, edema, hemorroidal, fragilidade cutânea capilar e hematomas.

7 Bibliografia

1. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, et al. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med*. 2021;10(15):1–42.
2. Alves CP, Almeida C, Balhau AP, Varizes dos membros inferiores Aspetos práticos - Capítulo de Cirurgia Vasculuar. *Soc Port Cir [Internet]*. 2018;1(1). Available from: https://www.spcir.com/wp-content/uploads/2019/11/LIVRO_CIRURGIA_VASCULAR_VWEB-1.pdf, consultado em 23/3/2022
3. Depopas E, Brown M. Varicose Veins and Lower Extremity Venous Insufficiency. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(1):56–61.
4. Ballard JL, Bergan JJ, Chronic venous insufficiency - Diagnosis and treatment. London: Springer-Verlag Ltd; 2000.
5. Lang F, Silbernagl S. Color atlas of pathophysiology, 3th Ed. Stuttgart (DE): Thieme Germany; 2016.
6. Caggiati A. Clinical Anatomy of the Venous System of the Lower Extremity. *PanVascular Med Second Ed*. 2015;1–5004.
7. Lee BB et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *J Int Union Angiol*. 2016;35(3):299–308.
8. Molnár AÁ, Nádasy GL, Dörnyei G, Patai BB, Delfavero J, Fülöp GÁ, et al. The aging venous system: from varicosities to vascular cognitive impairment. *GeroScience [Internet]*. 2021;43(6):2761–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00475-2>
9. Rizzi A, Quaglio D, Vasquez G, Mascoli F, Amadesi S, Calo G, et al. Effects of vasoactive agcnets in healthy and diseased human saphenous veins. *J Vasc Surg*. 1998;28(5):855–61.
10. Donnelly R, London NJM, ABC of Arterial and Venous Disease, 2th Ed. John Wiley & Sons, Ltd.; 2009.
11. Vinay K, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins e Cotran - Patologia - Bases Fisiopatológicas das Doenças, 8ª Edição. Rio de Janeiro (BR): Elsevier Ltd; 2010.
12. Capitão LM, Menezes JD, Gouveia-Oliveira A. Epidemiologia da insuficiência venosa crónica em Portugal. *Acta Med Port*. 1995;8:485–91.

13. Chaitidis N, Kokkinidis DG, Papadopoulou Z, Kyriazopoulou M, Schizas D, Bakoyiannis C. Treatment of chronic venous disorder: A comprehensive review. *Dermatol Ther.* 2022;35(2).
14. Mansilha A, Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: A systematic review. *Int Angiol.* 2019;38(4):291–8.
15. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: Rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(1):117–25.
16. Albuquerque de Matos, A, Mansilha A et al. Recomendações no diagnóstico e tratamento da doença venosa crónica. Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vasculard; 2011.
17. Suchkov I, Kalinin R, Kamaev A, Mzhavanadze N. Course duration for venoactive-drug treatment in chronic venous disease. *Phlebology J.* 2021;28(1):26–33.
18. Porembskaya OY. Microcirculatory disorders in chronic venous diseases and fundamentals of their systemic pharmacological correction. *Phlebology J.* 2021;28(3):128–34.
19. Perrin M., Geroulakos G. Pharmacological treatment of chronic venous disorders. *Phlebology J.* 2007;14(1):23–8.
20. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184–267.
21. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, De Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: Guidelines according to scientific evidence part II (Chapters 9-18). *Int Angiol.* 2020;39(3):232–49.
22. Morales R, Ocete R. *Vitis vinifera*. In: *Flora Iberica* [Internet]. Madrid: Real Jardín Botánico, CSIC; 1993. p. 58–62. Available from: http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/09_110_01_Vitis.pdf, consultado em 28/3/2022
23. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro JB. Ficha da espécie *Vitis vinifera* [Internet]. 2018. p. 1. Available from: https://jb.utad.pt/especie/Vitis_vinifera, consultado em 29/3/2022
24. Committee on Herbal Medicinal Products (HPMC) - European Medicines Agency-

- EMA/HMPC/464682/2016. Assessment report on *Vitis vinifera* L ., folium [Internet]. 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vitis-vinifera-l-folium-revision-1_en.pdf, consultado em 23/5/2022
25. Proença da Cunha A, Pereira da Silva A, Roque OR. Manual de Plantas Medicinais - Bases farmacológicas e clínicas. 1ª edição. Setembro de 2017, Dinalivro; 2017. 236–243 p.
 26. Proença da Cunha A, Pereira da Silva A, Roque OR. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. 2ª Edição. Gulbenkian, Fundação Calouste; 2006. 202–203 p.
 27. Committee on Herbal Medicinal Products (HPMC) - European Medicines Agency EMA/HMPC/464684/2016 C. European Union Herbal Monograph on *Vitis vinifera* L. folium [Internet]. Ema/Hmpc/464684/2016. 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitis-vinifera-l-folium-revision-1_en.pdf, consultado em 23/5/2022
 28. Parlamento e Conselho Europeu, Directiva 2001/83/CE, de 6 de Novembro de 2001 consolidada [Internet]. JO L 311 2022. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20220101&from=EN>, consultado em 30/5/2022
 29. Garmendia FM, NAvarro C. *Aesculus hippocastanum*. In: Flora Iberica [Internet]. Madrid: Real Jardín Botánico, CSIC; 1993. p. 72–5. Available from: http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/09_112_01_Aesculus.pdf, consultado em 15/4/2022
 30. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro JB. Ficha da espécie *Aesculus hippocastanum* [Internet]. 2022. p. 1. Available from: https://jb.utad.pt/especie/Aesculus_hippocastanum, consultado em 17/4/2022
 31. Committee on Herbal Medicinal Products (HPMC) - European Medicines Agency - EMA/HMPC/638244/2018. Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L ., semen - Final-Revision 1 [Internet]. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-aesculus-hippocastanum-l-semen-final-revision-1_en.pdf consultado em 14/5/2022
 32. Committee on Herbal Medicinal Products (HPMC) - European Medicines Agency - EMA/HMPC/638242/2018. European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen Final-Revision 1 [Internet]. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-semen-final-revision-1_en.pdf consultado em

11/5/2022

33. Gallelli L. Escin: A review of its anti-edematous, antiinflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3425–37.
34. Observatório de Interações Planta-Medicamento U de C. Interações planta-medicamento - *Aesculus hippocastanum* [Internet]. 2022. Available from: http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list&search=plantas&start_at=10, consultado em 15/5/2022
35. Azhdari M, Zilae M, Karandish M, Hosseini SA, Mansoori A, Zendehtdel M, et al. Red vine leaf extract (AS 195) can improve some signs and symptoms of chronic venous insufficiency, a systematic review. *Phyther Res.* 2020;34(10):2577–85.
36. Stücker M, Rabe E, Meyer K, Ottillinger B, Schütt T. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency – clinical benefits of red-vine-leaf-extract AS 195 (Antistax®). *Pharmazie.* 2019;74(4):193–200.
37. Grape seeds extract - Micromedex. 2022; Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>, consultado em 28/4/2022
38. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2019;176:68–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.075>
39. Cheong DHJ, Arfuso F, Sethi G, Wang L, Hui KM, Kumar AP, et al. Molecular targets and anti-cancer potential of escin. *Cancer Lett* [Internet]. 2018;422:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.02.027>
40. Horse chestnut - Micromedex. 2022; Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>, consultado em 28/4/2022
41. Morling JR, Yeoh SE, Kolbach DN. Rutosides for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(11).

Anexo I – Classificação CEAP

Classificação clínica

C0 – Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa

C1 – Telangiectasias ou veias reticulares

C2 – Varizes (superiores a 3mm)

C3 – Edema

C4 – Alterações cutâneas

C4a --- Pigmentação ou eczema

C4b --- Lipodermatoesclerose ou atrofia branca

C5 – Úlcera cicatrizada

C6 – Úlcera activa

Cada classe clínica é depois caracterizada pela presença (S) ou ausência (A) de sintomas.

Por exemplo C3A ou C5S.

Classificação Etiológica:

Ec – Congénita

Ep – Primária

Es – Secundária (pós---trombótica)

En – Sem causa identificada

Classificação Anatómica:

As – Veias superficiais

Ap – Veias perfurantes

Ad – Veias profundas (deep)

An – Sem identificação precisa

Classificação Fisiopatológica:

Pr – Refluxo

Po – Obstrução

Pr,o – Refluxo e Obstrução

Pn – Fisiopatologia não determinada

Anexo III – Resumo dos estudos de *Aesculus hippocastanum*, L

Moléculas Saponinas Flavonóides Cumarinas	β-Escina Quercetina, campeferol Esculina
Mecanismo ação Especificamente	Aumenta o tónus venoso Proteção CE Permeabilidade capilar; diminui coeficiente de filtração Sistema linfático Redução radicais livres Anti-inflamatório Anticoagulante Aumento tónus venoso: por agonismo com receptores α1; por entrada de iões, incluindo Ca ²⁺ ; secreção de vasoconstritores, como a PGF2α Antagonismo da 5-hidroxitriptamina, histamina e serotonina - redução da hiperpermeabilidade capilar Redução catabolismo de mucopolissacáridos tecidulares; estímulo proteolítico que reduz endurecimento fibrótico; supressão da MMP-9 Indução da contração de fibroblastos por ativação da proteína e da cinase Rho Redução da VCAM-1 e da PECAM-1 (critica às junções das CE e organização do citoesqueleto) Inibição de enzimas lisossomais como hialuronidase e três hidrolases: β-N-acetilglucosaminidase, β-glucoronidase e arilsulfatase; inibe secreção da elastase Inibição da Adenosina difosfato na agregação plaquetária Anti-inflamatório por aumento do recetor glucocorticoide, inibição da expressão de NF-κB (incluindo a que resulta de TGF-β), AP-1 e supressão da fosforilação da P38 MAPK (que tb afecta a estabilização da iNOS) Pela via JAK/STAT afeta negativamente a IL-6, o EGF e o VEGF Na hipoxia endotelial, diminui a perda de ATP, inibe o aumento da fosfolipase A2, pro-inflamatória, e reduz processo de adesão de neutrófilos às CE, incluindo via redução da expressão da ICAM-1
Redução nos sintomas	Dor, desconforto e peso nas pernas, Prurido Edema Hemorroidas, contusões e hematoma Cura mais rápida de úlceras venosas
Parâmetros estudados	Filtração transcapilar por pletismografia Tónus venoso por pletismografia Volume da perna Circunferência da perna
Efeitos adversos	Gastrointestinais (náuseas, desconforto gástrico) Dor de cabeça, vertigens Prurido, Reações alérgicas