

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DIOSMINA E HESPERIDINA NA INSUFICIÊNCIA VENOSA: REVISÃO RÁPIDA

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DIOSMINE AND HESPERIDIN IN VENOUS INSUFFICIENCY: RAPID REVIEW

Wellington Francisco **Rodrigues**¹; Javier Emilio **Lazo-Chica**²; Aurélio de Melo **Barbosa**³; Jamil **Miguel-Neto**⁴; Camila Botelho **Miguel**⁵

RESUMO

Tecnologia: Diosmina e hesperidina, comparadas aos cuidados paliativos e ao tratamento sintomático associado a insuficiência venosa. **Indicação:** Manejo e intervenção aos desfechos clínicos em pacientes com insuficiência venosa. **Pergunta:** A eficácia e segurança da diosmina e hesperidina são superiores às do manejo dos sintomas ou paliativo nos desfechos clínicos esperados para o tratamento da insuficiência venosa? **Métodos:** Estudo de revisão sistemática rápida. As bases consultadas foram a Cochrane e a Medline/Pubmed por meio de estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). **Resultados:** Foram selecionadas 2 revisões sistemáticas, que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Após a abordagem de ambas as revisões foi possível concluir que para o uso de flavonoides no tratamento de condições venosas a literatura se diverge em alguns aspectos, mas é ressaltado a importância de uma abordagem cautelosa e da necessidade de mais pesquisas. Embora haja alguma evidência de benefício, é recomendada cautela ao seu uso devido ao risco de viés e falta de conclusões consistentes. Em conjunto, foi possível a geração de indicador para a importância de uma avaliação cuidadosa dos dados e a necessidade de ensaios clínicos mais rigorosos para elucidar completamente o papel dos flavonoides no tratamento de condições venosas, como a insuficiência venosa crônica e úlceras nas pernas, haja vista que os efeitos observados nas abordagens até aqui percorridas podem estar sendo afetados pelas inconsistências metodológicas.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência Venosa; Flavonoides; Diosmina; Hesperidina; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: and hesperidin, compared to palliative care and symptomatic treatment associated with venous insufficiency. **Indication:** Management and intervention for clinical outcomes in patients with venous insufficiency. **Question:** Is the intervention with diosmin and hesperidin more effective and safer than management for treating symptoms or providing palliative care for expected clinical outcomes in venous insufficiency? **Methods:** A rapid systematic review study was conducted. The databases consulted were Cochrane and Medline/PubMed, using predefined search strategies. The methodological quality of systematic reviews was assessed using the AMSTAR-2 tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). **Results:** Two systematic reviews were selected, which met the inclusion criteria. **Conclusion:** After reviewing both studies, it was concluded that the literature on the use of flavonoids in treating venous conditions differs in some aspects, emphasizing the importance of a cautious approach and the need for further research. While there is some evidence of benefit, caution is advised in their use due to the risk of bias and lack of consistent conclusions. Overall, this underscores the importance of carefully evaluating data and conducting more rigorous clinical trials to fully understand the role of flavonoids in treating venous conditions, such as chronic venous insufficiency and leg ulcers, as methodological inconsistencies may affect the observed effects.

KEYWORDS: Venous insufficiency; Flavonoids; Diosmin; Hesperidin; Systematic review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: escala "Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews" versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

HR: Hidroxietilrutosídeos.

IVC: Insuficiência Venosa Crônica.

MPFF: Fração de flavonóides purificados micronizados.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PICOS: estratégia para elaboração de questões clínicas, P = população, I = intervenção, C = comparador, O (outcome) = desfecho, S (study) = Tipo de estudo.

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RS: Revisão(ões) sistemática(s).

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Contexto

A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é uma condição progressiva que afeta o funcionamento do sistema venoso inferior e dificulta o retorno do sangue ao coração⁴. Trata-se de um problema de saúde pública crescente, que prejudica a qualidade de vida dos pacientes e gera custos elevados para os sistemas de saúde^{1,2}. Esta manifestação insidiosa tem se tornado mais proeminente em populações globais, especialmente em regiões com maior incidência de fatores de risco³. A IVC é caracterizada por uma disfunção no sistema venoso, resultando em uma incapacidade das veias das extremidades inferiores de retornarem eficientemente o sangue ao coração⁴.

Os fatores de risco comuns para o desenvolvimento da IVC incluem o avanço da idade, histórico familiar de doença venosa, tabagismo, obesidade, períodos prolongados em pé ou sentado, histórico de trombose venosa, gravidez, trauma ou cirurgia nas extremidades inferiores. Mulheres apresentam uma incidência e prevalência mais elevadas de IVC em comparação com homens, em todas as faixas etárias^{1,5}.

Globalmente, estima-se que 1-2% da população adulta apresente úlceras de membros inferiores, com uma prevalência que aumenta para 3% em pacientes com idade superior a 65 anos^{1,6}. A patogênese da IVC envolve hipertensão venosa, insuficiência valvular e inflamação, com agravamento da doença devido a veias incompetentes, principalmente no sistema venoso profundo^{3,7}. A IVC pode ser classificada como primária (causas não trombóticas) ou secundária (obstrução pós-trombose venosa profunda)¹.

O diagnóstico correto da IVC é essencial, com a ultrassonografia diagnóstica tendo um papel importante na avaliação da anatomia venosa^{3,8}. A prevenção e a intervenção precoce são fundamentais para o manejo efetivo da doença. Profissionais de saúde devem priorizar o controle da hipertensão venosa subjacente no tratamento de úlceras venosas, além de associar o tratamento das úlceras à terapia intervencionista na fonte do refluxo^{9,10}.

Avanços em métodos de tratamento menos invasivos para doenças venosas têm proporcionado menor tempo de

recuperação e menos complicações pós-operatórias em comparação com procedimentos cirúrgicos abertos^{1,11}.

Nesse contexto, a diosmina e hesperidina, flavonoides com propriedades vasoprotetoras e venotônicas, podem ser benéficas como adjuvantes no tratamento da IVC^{12,13}.

Estudos clínicos demonstram a eficácia desses flavonoides na melhora de sintomas como dor, edema e sensação de pernas pesadas, promovendo a integridade vascular e reduzindo a permeabilidade capilar¹⁴. A diosmina e a hesperidina apresentam boa tolerabilidade, com poucos efeitos colaterais relatados, como distúrbios gastrointestinais leves^{15,16}. No entanto, é importante considerar a possibilidade de interações medicamentosas, como com anticoagulantes, e o uso cauteloso em pacientes com condições subjacentes, como a interação com o ticagrelor, um antiagregante plaquetário, antagonista do receptor p2y12¹⁷.

Embora os flavonoides ofereçam benefícios no tratamento da IVC, sua eficácia pode variar entre os pacientes, necessitando de terapias adicionais ou alternativas para controle adequado dos sintomas¹⁸⁻²⁰. Fatores como gravidade da doença, estilo de vida e genética influenciam a resposta individual ao tratamento¹⁸⁻²⁰.

A investigação do uso da diosmina e hesperidina na IVC continua ativa, com estudos em andamento para avaliar sua eficácia a longo prazo, impacto na prevenção de complicações e combinação com outras modalidades terapêuticas, como compressão e intervenções cirúrgicas minimamente invasivas^{21,22}.

Uma revisão abrangente dos efeitos da diosmina e hesperidina na IVC fornecerá informações valiosas sobre sua eficácia, segurança e benefícios à qualidade de vida dos pacientes, constituindo o principal objetivo deste trabalho.

Registro da tecnologia na ANVISA

Diosmina, flavonóides expressos em hesperidina, hesperidina possui vários registros na ANVISA e é produzido por várias fabricantes, portanto há vários genéricos.

Estágio de incorporação ao SUS

Como o medicamento não passou pela avaliação da CONITEC, ele não faz parte do SUS e, por isso, não está na RENAME.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Ministério da Saúde, por meio do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT), não contempla o uso de diosmina e hesperidina para a insuficiência venosa crônica. O tratamento dessa condição depende da sua severidade e pode envolver medidas conservadoras ou intervenções mais invasivas. Algumas das estratégias comuns envolvem medidas conservadoras, tais como, mudanças no estilo de vida, como a realização regular de atividades físicas, elevação das pernas quando possível, uso de meias de compressão, que auxiliam no retorno venoso, controle do peso corporal e ainda os tratamentos invasivos. Entre as intervenções invasivas estão a escleroterapia, que consiste na injeção de substâncias para fechar veias varicosas; a ablação por radiofrequência ou laser, que se baseia em técnicas que utilizam calor para fechar as veias comprometidas e a cirurgia, que visa a retirada das veias danificadas.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

A eficácia e segurança da diosmina e hesperidina são superiores às do manejo dos sintomas ou paliativo nos desfechos clínicos esperados para o tratamento da insuficiência venosa?

- **P:** Pacientes com insuficiência venosa.
- **I:** Diosmina e hesperidina.
- **C:** Manejo paliativo ou minimização dos sintomas.
- **O:** Lesões de órgãos e mortalidade.

- **S:** Revisões sistemáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas, no âmbito da avaliação de tecnologias em saúde, preparada para auxiliar a decisão baseada em evidências em políticas e práticas de saúde. É um tipo de overview de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo sugerido por Silva et al.²³ e Miguel et al.²⁴

Critérios de inclusão e de seleção

Esta revisão rápida teve como critérios de inclusão: estudos de revisões sistemáticas que examinaram a eficácia e segurança do uso da diosmina e hesperidina na insuficiência venosa, em comparação com os manejos paliativos ou alívio dos sintomas por outras drogas, visando descrever os desfechos esperados. O estudo deveria atender aos seguintes requisitos para ser selecionado: ter sido publicado o mais recentemente possível (entre os anos 2000 a 2023); ter indicadores para os efeitos e/ou desfechos das drogas. Na seleção das revisões sistematizadas, buscou-se escolher aquelas que abrangessem a maior variedade de associação aos desfechos. Estudos que apresentaram estratificações por sexo, idade ou associações claras com morbidades tiveram preferências.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, Cochrane library e nas listas de referências em dezembro de 2023, para o período de 2000 a 2023, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas.

Estratégia na base PUBMED	Resultados
(((Venous Insufficiency[Title/Abstract]) OR (Insufficiencias, Venous[Title/Abstract])) OR (Insufficiency, Venous[Title/Abstract])) OR (Venous Insufficiencias[Title/Abstract])) AND (((((((Diosmin[Title/Abstract]) OR (Barosmin[Title/Abstract])) OR (Buchu Resin[Title/Abstract])) OR (Resin, Buchu[Title/Abstract])) OR (Venosmine[Title/Abstract])) OR (Daflon[Title/Abstract])) AND (((((((Hesperidin[Title/Abstract]) OR (Hesperetin 7-Rhamnoglucoside[Title/Abstract])) OR (7-Rhamnoglucoside, Hesperetin[Title/Abstract])) OR (Hesperetin 7 Rhamnoglucoside[Title/Abstract])) OR (Hesperetin-7-Rutinoside[Title/Abstract])) OR (Hesperetin 7 Rutinoside[Title/Abstract])) OR (Hesperidin 2S[Title/Abstract])) OR (2S, Hesperidin[Title/Abstract])) OR (4H-1-Benzopyran-4-one, 7-((6-O-(6-deoxy-alpha-L-mannopyranosyl)-beta-D-glucopyranosyl)oxy)-2,3-dihydro-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-, (S)-[Title/Abstract])).	13
Estratégia na base Cochrane library	Resultados
"venous insufficiency" in Title Abstract Keyword AND "diosmin" in Title Abstract Keyword AND "hesperidin" in Title Abstract Keyword - with Publication Year from 2000 to 2023, in Trials (Word variations have been searched).	22

Fonte: os próprios autores.

Seleção das evidências

A partir da busca no Medline/Pubmed e na *Cochrane Library* obtiveram-se 13 e 22 registros, respectivamente. Dos 35 estudos, 11 eram duplicados entre as bases e 2 eram revisões sistemáticas, que foram escolhidos para avaliação e descrição dos dados.

Avaliação da qualidade das evidências

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos, foi usada a ferramenta AMSTAR-2²⁵, específico para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta o resumo analítico das RS incluída. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Ramelet ²⁶
Objetivo	Discorrer sobre a ação da fração flavonóide purificada micronizada, 450 mg de diosmina mais 50 mg de hesperidina Daflon 500 mg, na intervenção para a insuficiência venosa crônica.
Métodos	Foi realizada uma revisão da literatura sobre os estudos farmacológicos e clínicos que discorreram sobre o modo de ação abrangente do Daflon, bem como estudos clínicos internacionais, prospectivos, multicêntricos, aleatorizados e controlados versus estudos com placebo que documentam os efeitos de Daflon 500 mg. Foram incluídos estudos entre o período de 1973 a 2001 para compor a revisão. Não foi apresentado nenhum sistema para a classificação da qualidade da evidência para os desfechos avaliados.
Conclusões	A eficácia de Daflon 500 mg abrange toda a gama de mecanismos fisiopatológicos que caracterizam a insuficiência venosa crônica, desde as fases iniciais da doença até às suas formas mais graves, incluindo a úlcera venosa da perna. Há claramente um papel para Daflon 500 mg no tratamento de doenças venosas, seja prescrito isoladamente nas fases iniciais da doença ou como parte do tratamento complexo da insuficiência venosa crônica, associando tratamentos de compressão, escleroterapia e cirurgia, se relevante, e tratamentos farmacológicos em estágios mais avançados. Contudo as estratégias terapêuticas no tratamento da insuficiência venosa crônica incluem métodos físicos, como elevação das pernas, terapia compressiva com bandagens ou meias elásticas, escleroterapia, correção cirúrgica para veias superficiais ou perforantes quando apropriado e tratamento medicamentoso.
Limitações	A avaliação é limitada. Embora o estudo aborde ensaios clínicos aleatorizados e realiza análises dos dados extraídos de alguns destes estudos, não houve um detalhamento para os critérios de elegibilidade dos estudos elegíveis e não foi apresentado uma análise da qualidade da evidência indicada.
Evidência	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2 ²⁵)
Estudo	Scallion ²⁷
Objetivo	Avaliar os efeitos clínicos dos flavonóides na cicatrização de úlceras venosas nas pernas.
Métodos	Uma revisão sistemática foi realizada por meio de busca nas bases do grupo Cochrane, Ovidio (Medline, Embase) e EBSCO CINAHL. Nenhuma restrição de data ou idioma foi aplicada. Foram verificadas listas de referências de ensaios incluídos e contactado as empresas farmacêuticas. Foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados dos quais investigaram a eficácia de qualquer composto contendo flavonóides na cicatrização de úlceras venosas de perna em adultos. Dois revisores avaliaram independentemente os ensaios para a revisão e as divergências foram encaminhadas a um terceiro autor. Todos os artigos rejeitados foram verificados novamente por um terceiro autor. A avaliação do risco de viés e a extração de dados foram realizadas de forma independente por dois autores e as discrepâncias foram resolvidas referindo-se ao terceiro autor.
Conclusões	Há algumas evidências dos efeitos benéficos dos flavonóides (tanto a fração de flavonóides purificados micronizados (MPFF) quanto os hidroxietilrutósídeos (HR)) para úlceras venosas de perna em ensaios que julgaram sofrer de algum grau de viés. Uma vez que existe pelo menos um ensaio não publicado rigorosamente conduzido que não mostrou qualquer evidência de efeitos benéficos com o MPFF, os autores concluem que a evidência geral não é adequada para apoiar o uso de flavonóides na prática. Existem algumas evidências de que o MPFF causou significativamente mais acontecimentos adversos do que os tratamentos de controle; no entanto, estes acontecimentos adversos foram notificados como ligeiros a moderados, incluindo acontecimentos como alterações cutâneas (incluindo eczema) e perturbações gastrointestinais (incluindo diarreia). Os autores recomendam futuros ensaios com um número de participantes que garantam poder estatístico suficiente para detectar verdadeiros efeitos do tratamento, utilização de aleatorização com ocultação de alocação, medidas para ajudar a garantir a comparabilidade dos tratamentos no início do estudo, avaliação cega dos resultados, uso de medição objetiva de resultados e a utilização da análise de intenção de tratar.
Limitações	As limitações encontradas foram associadas aos estudos elegíveis onde os autores destacam haver um número limitado de pacientes e um risco incerto de viés em relação ao método de aleatorização, ocultação de alocação, cegamento e tratamento de dados faltantes. Além disso os resultados da meta-análise não foram baseados em dados de todas os resultados, dado que diversos ensaios não relataram o resultado de interesse, ou não forneceu dados suficientes para permitir o agrupamento de estimativas.
Evidência	Qualidade alta (conforme AMSTAR-2 ²⁵)

Fonte: os próprios autores

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ¹⁷																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Ramelet ²⁶	N	N	N	N	N	N	N	SP	N	N	NC	NC	N	N	NC	N	Baixa
Scallion ²⁷	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial; NC: não conduzida.

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

O primeiro estudo selecionado foi uma revisão que analisou a evidência de estudos clínicos sobre o efeito do Daflon 500 mg na insuficiência venosa crônica em estágios avançados, com edema, alterações cutâneas e úlcera venosa na perna²⁶. Foram enfatizados três eixos de estudos: edema na perna, doenças tróficas da pele e úlceras venosas na perna.

Em outro estudo, foram apresentados dados de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, no qual foram incluídos 200 pacientes com insuficiência venosa funcional ou orgânica e tratados com Daflon 500 mg ou placebo. Após 2 meses de tratamento, os dados mostraram uma diminuição significativa na circunferência do tornozelo nos pacientes que receberam Daflon 500 mg²⁸.

Na mesma linha, em outra investigação, o uso do mesmo fármaco mostrou reduzir o edema na perna. Os autores realizaram uma medição volumétrica após 6 semanas de tratamento e observaram uma redução no volume médio de 8% (263 mL) em todos os pacientes e uma redução de 12% (392 mL) quando os pacientes tinham varizes. As diferenças foram estatisticamente significativas por análises pareadas, antes e depois da intervenção farmacológica²⁹. Além disso, outro estudo que usou uma metodologia diferente do anterior, com medição da circunferência da perna e com uma amostra de 3.101 pacientes, reportou uma redução significativa no edema da perna. Havia 2 grupos de pacientes, com e sem refluxo venoso, que foram avaliados no início do estudo e a cada 2 meses até o final do estudo. Ambos os grupos receberam Daflon 500 mg, 2 comprimidos ao dia, durante 6 meses. Foi relatado que em ambos os grupos, a circunferência da perna diminuiu significativamente desde o início do tratamento, e essa diminuição foi progressiva até o final do estudo³⁰.

Sobre as pesquisas referentes às doenças tróficas da pele, os autores também analisam alguns ensaios clínicos que testaram o uso de diosmina mais hesperidina (Daflon) em manifestações cutâneas, tendo em vista que a dermatite gravitacional, atrofia branca, hiperpigmentação e dermatofibrosclerose, são uma condição mais avançada de insuficiência venosa crônica²⁶. Os autores citam o estudo de Boineau (1988)³¹ que mostrou que o Daflon 500 mg melhorou as alterações cutâneas em um ensaio clínico realizado em 36 pacientes que tinham distúrbios tróficos dos membros inferiores relacionados à insuficiência venosa crônica. O ensaio clínico foi um estudo duplo-cego, controlado por placebo onde o grupo intervenção tomou Daflon 500 mg, 2 comprimidos por dia, durante 2 meses e foi observado em 88% dos pacientes uma melhora significativa ou resolução de distúrbios tróficos reversíveis, como eczema gravitacional e reações inflamatórias, em comparação com apenas 21% no grupo placebo.

Os autores também mencionam outro estudo clínico que envolveu 3.240 mulheres com dermatofibrosclerose (n = 170), dermatite gravitacional (n = 42) ou úlceras nas pernas (n = 32), em que o Daflon 500 mg, 2 comprimidos por dia durante 2 meses, demonstrou melhorar todos os distúrbios

tróficos venosos³². Nesse mesmo estudo, as alterações da pele da insuficiência venosa crônica regrediram após 2 meses de tratamento em 46% das pacientes com dermatofibrosclerose e 66% com dermatite gravitacional. Além disso, a cicatrização de úlceras venosas na perna melhorou em 62% das pacientes e houve redução da eritrocianose em 69% das pacientes que apresentavam esse sinal no início do estudo (n = 536).

Os autores²⁶ atribuem a eficácia do tratamento da insuficiência venosa crônica complicada com diosmina e hesperidina (Daflon 500 mg) à sua ação protetora na microcirculação contra mediadores inflamatórios. Eles referem o estudo de Shoab et al. (1999)³³ que evidenciou, por meio de um ensaio, que o uso do Daflon 500 mg diminuiu significativamente os níveis de CD11b nos neutrófilos e de CD62L nos neutrófilos/monócitos, demonstrando a inibição da adesão e ativação de leucócitos. Nesse mesmo estudo, foram incluídos pacientes com insuficiência venosa crônica que receberam 60 dias de tratamento e muitos relataram melhora nas alterações da pele venosa durante o tratamento, mas as manifestações relatadas não foram quantificadas³³.

Em seguida, os autores do estudo elegível para esta nota técnica ²⁶ comentam sobre ensaios que investigaram a intervenção com diosmina e hesperidina (Daflon) em pacientes com úlceras venosas nas pernas, considerando que a úlcera venosa da perna é a manifestação mais grave da insuficiência venosa crônica e que se relaciona com a falha total do mecanismo fisiopatológico compensatório do sistema microcirculatório.

Os autores apresentam dados de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, no qual os pesquisadores mostram a eficácia de Daflon 500 mg na cicatrização das úlceras venosas das pernas³⁴. O estudo avaliou 107 pacientes com doença venosa ulcerada divididos em 2 grupos que tomaram Daflon 500 mg, 2 comprimidos por dia, ou placebo junto com o tratamento padrão (tratamento local e terapia de compressão convencional) durante 2 meses de tratamento³⁴. Em comparação com o grupo placebo, o grupo que recebeu Daflon 500 mg obteve uma porcentagem de cicatrização completa da úlcera maior (31,8% das úlceras venosas curadas no grupo Daflon 500 mg versus 12,8% no grupo placebo)³⁴.

No estudo de Glinski et al. (1999)³⁵ citado por Ramelet e Switzerland, foram incluídos 140 pacientes com insuficiência venosa crônica e úlceras venosas de perna, que receberam terapia compressiva padrão associada a tratamento tópico isolado ou 2 comprimidos de Daflon 500 mg ao dia por 24 semanas. Os autores relataram que as úlceras com diâmetro menor que 3 cm cicatrizaram em 71% dos pacientes do grupo de Daflon 500 mg e em 50% dos pacientes do grupo de terapia padrão. Quando o diâmetro da úlcera estava entre 3 e 6 cm, a cicatrização ocorreu em 60% e 32% nos grupos de Daflon 500 mg e controle, respectivamente, sendo observada uma maior taxa de cicatrização no grupo de Daflon³⁵.

Um estudo multicêntrico, controlado e aleatorizado realizado por Roztocil e Stvrtinova, 2000²⁶, em 20 clínicas dermatológicas nas Repúblicas Checa e Eslovaca, cujos dados não foram publicados segundo Ramelet e Switzerland²⁶, confirmou o benefício de Daflon 500 mg na cicatrização de úlceras venosas da perna em associação com compressão. O tratamento durou 6 meses e consistiu na administração de 2 comprimidos de Daflon 500 mg por dia para 150 pacientes com insuficiência venosa crônica com ulceração venosa, em conjunto com terapia padrão (compressão elástica junto com terapia local). Dos pacientes, 82 receberam Daflon 500 mg mais a terapia padrão e 68 receberam apenas a terapia padrão. Os pesquisadores reportaram que o tempo para a cicatrização completa foi significativamente menor no grupo de Daflon 500 mg, 137 dias comparado ao controle = 166 dias. Também foi reportado que a área média da úlcera cicatrizada foi significativamente maior no grupo Daflon 500 mg (77%), comparado ao grupo controle (69%).

Segundo Ramelet e Switzerland²⁶, indicam que a terapia com Daflon pode acelerar a cicatrização de úlceras devido à redução de marcadores endoteliais, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1), que são importantes na adesão de neutrófilos e monócitos ao endotélio. Eles sugerem que a eficácia do Daflon 500 mg se estende por uma ampla gama de mecanismos fisiopatológicos associados à insuficiência venosa crônica, abrangendo desde o início da doença até suas manifestações mais severas, como a úlcera venosa da perna.

Em relação à metodologia do segundo estudo selecionado, os autores realizaram uma revisão sistemática seguindo todas as etapas sugeridas pela ferramenta AMSTAR²⁵, que indica alta qualidade²⁷. Inicialmente, foram avaliados diversos indicadores de risco de viés nos estudos primários selecionados para a revisão sistemática. De modo geral, foi observado problemas na randomização adequada, o que pode comprometer a validade dos resultados por não distribuir os participantes nos grupos de tratamento de forma aleatória, além de poder estar relacionado à superestimação dos efeitos do tratamento com flavonoides, tornando os resultados menos confiáveis. Os autores também apontam viés na ocultação de alocação e no "cegamento", dos quais esses fatores interferem na segurança, na validade e na confiabilidade dos resultados ao avaliar a eficácia dos flavonoides no tratamento de úlceras venosas nas pernas²⁷.

Para os efeitos associados à intervenção os autores estratificaram em duas formas de intervenção, a primeira para a utilização da fração de flavonóides purificados micronizados (MPFF) comparada com o controle e a segunda para intervenção com hidroxietilrutosídeos (HR) em comparação com controle, ambos foram descritos quando avaliados o número de úlceras completamente curadas, a mudança na área de superfície da úlcera, o momento para alcançar a resolução completa do problema, as taxas de recorrência, a qualidade de vida, o custo-

benefício, a hospitalização, a dor, mobilidade e os eventos adversos²⁷.

Para avaliação do número de úlceras completamente curadas a intervenção com MPFF os autores relatam avaliar em cinco estudos³⁴⁻³⁸ com dados clinicamente homogêneos, todos eram ECRs de grupos paralelos que investigavam a cicatrização de úlceras em adultos dos quais recebem dois comprimidos de 500 mg de MPFF por dia, além do tratamento padrão. Na meta-análise os autores demonstraram um efeito estatisticamente significativo a favor do MPFF, com risco relativo de 1,36 (IC 95%: 1,07 a 1,74), para esta análise os autores indicam uma heterogeneidade ($I^2 = 60\%$) entre os estudos, indicando que em um dos estudos³⁸, o efeito foi na direção oposta àquela aos demais quatro, entretanto neste mesmo trabalho foi descrito um baixo risco de viés e individualmente não demonstrou nenhum benefício a favor do MPFF; já os demais estudos apresentavam risco incerto de viés geral²⁷. Para esta mesma variável, número de úlceras completamente curadas, mas agora com intervenção com a HR os autores relataram que em um dos ensaios não foi fornecido dados sobre a proporção de úlceras curadas³⁹, mas que foi relatado a não diferença significativa no número de úlceras curadas entre os dois grupos; para os demais estudos os autores conduziram uma meta-análise, onde observaram um efeito estatisticamente significativo a favor de HR, com risco relativo de 1,70 (IC 95%: 1,24 a 2,34)²⁷, entretanto os autores chamam atenção para o número limitado de pacientes e um risco incerto de viés em relação ao método de randomização, ocultação de alocação, cegamento e tratamento de dados faltantes.

Para as avaliações no que tange a área de superfície da úlcera a intervenção com MPFF, os autores declaram que houve variabilidade substancial para este resultado nos cinco estudos²⁷, onde dois estudos não forneceram qualquer medida da precisão das estimativas^{34,35}. Na referida revisão sistemática os autores descrevem que em uma das abordagens foi observada diferença média estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo a favor ao MPFF³⁶, enquanto em outro trabalho os autores não encontraram diferenças significativas³⁷; para intervenção com HR os autores relatam que os quatro ensaios avaliaram a mudança na área de superfície da úlcera, onde três estudos relataram redução significativamente maior no tamanho da úlcera nos grupos tratados com HR em comparação com grupos de controle³⁸⁻⁴⁰ e em um dos estudos os autores relataram que não observaram diferenças na redução da área de superfície da úlcera entre os dois grupos³⁹.

Para a resolução completa do problema, ou seja, a cicatrização, os autores reportam para o estudo de Zuccarelli e Rieger (2004)⁴¹, onde os autores relatam um tempo de cicatrização significativamente mais rápido com MPFF em relação ao controle²⁷, corroborando com esse dado em outra abordagem um tempo reduzido para a cura com a intervenção com MPFF foi observado, mas houve limitações de maiores informações^{34,36,37}. Com a utilização

de HR os pesquisadores para a revisão sistemática²⁷ apontam uma avaliação clínica que demonstrada melhora significativa para o tempo de cicatrização³⁸; os demais ensaios clínicos não relataram o tempo para completar a cura.

Não foram relatados dados para taxas de recorrência e qualidade de vida nos estudos elegíveis na segunda revisão²⁷ para intervenções com MPFF e HR, além disso, para HR não foram relatados dados para a relação custo-benefício e hospitalizações.

Na abordagem de Scallon, 2013²⁷ a relação custo-benefício foi descrita em dois estudos selecionados, onde o primeiro relatou uma melhor relação para a intervenção com MPFF, com menor custo para o efeito observado³⁵, por outro lado, o segundo estudo indicou a intervenção com MPFF com custo mais elevado³⁷.

Na sumarização para hospitalizações a intervenção com MPFF não demonstrou diferenças estatisticamente significativa para o número de internações²⁷.

Para a avaliação de dor e mobilidade em dois dos cinco estudos não foram avaliados para o uso de MPFF, nos demais três estudos os pesquisadores não relataram diferenças significativas na gravidade e redução da dor entre os dois grupos, ou quanto a presença de cólicas noturnas³⁵⁻³⁷; quanto a intervenção com HR apenas em um estudo os autores relataram não haver diferenças significativas entre os grupos em relação aos sintomas venosos, incluindo a dor⁴⁰.

Por fim, para os efeitos adversos um dato quantitativo da sumarização de três ensaios demonstrou que 52% mais participantes do grupo MPFF sofreram eventos adversos

em comparação com participantes do grupo controle, os eventos adversos foram relatados como leve a moderado entre os estudos, sendo os eventos mais comuns alterações na pele, incluindo eczema, distúrbios gastrointestinais e hipertensão²⁷; para a intervenção com HR os pesquisadores abordam que os eventos adversos foram geralmente mal relatados²⁷.

CONCLUSÃO

As duas revisões analisadas permitem concluir que há divergências na literatura sobre o uso de flavonoides para o tratamento de condições venosas, e que é preciso ter cuidado e realizar mais pesquisas. O primeiro estudo mostra a eficácia do Daflon 500 mg para tratar a insuficiência venosa crônica em estágios avançados, especialmente para reduzir sintomas como edema e úlceras nas pernas, enquanto o segundo estudo ressalta a incerteza devido à má qualidade de relato na maioria dos ensaios clínicos sobre o uso de flavonoides para a cicatrização de úlceras venosas. Apesar de existir alguma evidência de benefício, os autores do segundo estudo sugerem cautela devido ao risco de viés e falta de conclusões consistentes.

Em resumo, foi possível gerar um indicador da relevância de uma análise criteriosa dos dados e da demanda por ensaios clínicos mais robustos para esclarecer completamente o papel dos flavonoides no tratamento de condições venosas, como a insuficiência venosa crônica e úlceras nas pernas, tendo em vista que os efeitos observados nas abordagens até agora discutidas podem estar sendo influenciados pelas inconsistências metodológicas.

AFILIAÇÃO

1. Biomédico, Doutor em Ciências da Saúde, docente no Centro Universitário de Mineiros, Unifimes, wellington.frodrigues@unifimes.edu.br
2. Médico, Doutor em Patologia, docente na Universidade Federal do Triângulo Mineiros, UFTM, Médico javier.chica@uftm.edu.br
3. Fisioterapeuta, Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br
4. Médico, Mestre em Ciências Médicas, docente no Centro Universitário de Mineiros, Unifimes, jamil@unifimes.edu.br
5. Biomédica, Doutora em Ciências da Saúde, docente no Centro Universitário de Mineiros, Unifimes, camilabotelho@unifimes.edu.br

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Camila não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Participa de projetos de pesquisa de ensaios pré-clínicos de medicamentos, mas até o momento não há estudos pré ou clínicos com insuficiência venosa.

Wellington não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Participa de projetos de pesquisa de ensaios pré-clínicos de medicamentos, mas até o momento não há estudos pré ou clínicos com insuficiência venosa.

Javier Emilio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Participa de projetos de

pesquisa de ensaios pré-clínicos de medicamentos, mas até o momento não há estudos pré ou clínicos com insuficiência venosa.

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Jamil tem vínculo com a indústria farmacêutica, mas até o momento não participa de nenhum projeto relacionado à intervenção para doença insuficiência venosa. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um link para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Azar J, Rao A, Oropallo A. Chronic venous insufficiency: a comprehensive review of management. *Journal of wound care*. 2022;31(6):510-519.
2. Stocco F, Bailey MA. Diseases of the blood vessels and thrombosis. *Surgery (Oxford)*. 2024;42(5):277-292.
3. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. Understanding chronic venous disease: a critical overview of its

- pathophysiology and medical management. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(15):3239.
4. Krizanova O, Penesova A, Hokyankova A, Pokorna A, Samadian A, Babula P. Chronic venous insufficiency and venous leg ulcers: Aetiology, on the pathophysiology-based treatment. *International Wound Journal*. 2024;21(2):e14405.
 5. Gore M. Chronic venous insufficiency of lower extremity. *Indian Journal of Surgery*. 2023;85(Suppl 1):112-120.
 6. Gethin G, Vellinga A, Tawfick W, et al. The profile of patients with venous leg ulcers: a systematic review and global perspective. *Journal of tissue viability*. 2021;30(1):78-88.
 7. Gohel MS. Pathophysiology of varicose veins, chronic venous insufficiency and venous ulceration. *Mechanisms of Vascular Disease: A Textbook for Vascular Specialists*. 2020:525-539.
 8. Masuda E, Ozsvath K, Vossler J, et al. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020;8(4):505-525. e4.
 9. Zhan HT, Bush RL. A review of the current management and treatment options for superficial venous insufficiency. *World journal of surgery*. 2014;38(10):2580-2588.
 10. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Journal of clinical medicine*. 2020;10(1):29.
 11. Lurie F. Advanced Stages of Chronic Venous Disease: Evolution of Surgical Techniques and Advantages of Associated Medical Treatment. *Advances in Therapy*. 2020;37(Suppl 1):6-12.
 12. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6):1669.
 13. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;176:68-91.
 14. Casili G, Lanza M, Campolo M, et al. Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vascular Pharmacology*. 2021;137:106825.
 15. Corsale I, Carrieri P, Martellucci J, et al. Flavonoid mixture (diosmin, troxerutin, rutin, hesperidin, quercetin) in the treatment of I-III degree hemorrhoidal disease: a double-blind multicenter prospective comparative study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018;33:1595-1600.
 16. Cazaubon M, Benigni J-P, Steinbruch M, Jabbour V, Gouhier-Kodas C. Is there a difference in the clinical efficacy of diosmin and micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous disorders? Review of available evidence. *Vascular Health and Risk Management*. 2021:591-600.
 17. Liu B-M, Zhang J, Bai C-L, et al. Spectroscopic study on flavonoid-drug interactions: Competitive binding for human serum albumin between three flavonoid compounds and ticagrelor, a new antiplatelet drug. *Journal of Luminescence*. 2015;168:69-76.
 18. Fernandes I, Pérez-Gregorio R, Soares S, Mateus N, De Freitas V. Wine flavonoids in health and disease prevention. *Molecules*. 2017;22(2):292.
 19. Prasain J, Carlson S, Wyss J. Flavonoids and age-related disease: risk, benefits and critical windows. *Maturitas*. 2010;66(2):163-171.
 20. Li M, Qian M, Jiang Q, Tan B, Yin Y, Han X. Evidence of flavonoids on disease prevention. *Antioxidants*. 2023;12(2):527.
 21. Rupasinghe HV. Special Issue "flavonoids and their disease prevention and treatment potential": Recent advances and future perspectives. *Molecules*. 2020;25(20):4746.
 22. Zulkefli N, Che Zahari CNM, Sayuti NH, et al. Flavonoids as potential wound-healing molecules: Emphasis on pathways perspective. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(5):4607.
 23. Silva MT, Silva ENd, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18(1):1-7.
 24. Miguel CB, Neto JM, Rodrigues WF. Eficácia e segurança da alfa-agalsidase e a beta-agalsidase para intervenção na doença de Fabry: revisão rápida. *REVISTA CIENTÍFICA DA ESCOLA ESTADUAL DE SAÚDE PÚBLICA DE GOIÁS" CÂNDIDO SANTIAGO"*. 2023;9:1-21 9a9.
 25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358.
 26. Ramelet AA, Switzerland L. Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001;52(1_suppl):S49-S56.
 27. Scallan C, Bell-Syer SE, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(5).
 28. Laurent R, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 1988;7(2 Suppl):39-43.
 29. Blume J, Langenbahn H, De Champvallins M. Quantification of oedema using the volometer technique: therapeutic application of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology (London)*. 1992;7:37-37.
 30. Jantet G. RELIEF Study: first consolidated European data. *Angiology*. 2000;51(1):31-37.
 31. Boineau Geniaux D. Activité thérapeutique de Daflon 500 mg sur les troubles trophiques de l'insuffisance veineuse. *Angiologie*. 1988;73:20-23.
 32. Grenay P. Insuffisance veineuse: 580 gynécologues de ville confirment l'efficacité de Daflon 500 mg de la jambe lourde aux troubles trophiques. *J Int Med*. 1992;257:108-110.
 33. Shoab S, Scurr J, Coleridge-Smith P. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction—a pilot study. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 1999;18(4):334-338.
 34. Guilhou J-J, Dereure O, Marzin L, et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology*. 1997;48(1):77-85.
 35. Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology*. 1999;14(4):151-157.
 36. Oshine D. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*. 2003;22(1):24-31.
 37. Saveljev V, Pokrovsky A, Kirienko A, Bogachev V, Bogdanetz L, Sapelkin S. Analysis report of an open, randomised, multicentre comparative study of efficiency and safety of Detralex in complementary treatment of complications of chronic venous insufficiency of lower extremities (trophic ulcers). *Lab Servier, France2002*.
 38. Zuccarelli F, Taccon A, Coget J, Furderer C. Treatment of venous ulcers with troxerutin: a randomised double-blind, controlled study. *Int Angiol*. 1996;15(Suppl 1-2):53.
 39. Schultz-Ehrenburg U, Muller B. Two multicentre clinical trials of two different dosages of O-(B-Hydroxyethyl)-Rutosides in the treatment of leg ulcers *Phlebology*1993. p. 29-30.
 40. Stegmann W, Deichmann B, Hubner K, Muller B. Therapeutic benefit of hydroxyethylrutosides (HR) in venous ulcer treatment. A controlled multicentre study. *Phlebology*. 1986;1:617-620.
 41. Zuccarelli F, Rieger H. Effect of Daflon® 500 mg (2 tablets daily) on venous leg ulcers healing in 160 patients treated over a 6-month period. A multicentre, double-blind, randomised, controlled versus placebo, parallel group study. *Clinical Report. Lab Servier, France2004*.