

Farmacologia de drogas vasoativas

Pharmacology of vasoactive drugs

Estela Maris Freitas Muri¹, Maria Matilde de Mello Sposito², Leonardo Metsavaht³

RESUMO

As doenças vasculares periféricas (DVPS) caracterizam-se como um problema de circulação nas veias, artérias e sistema linfático. O tratamento primordial para as DVPS é a mudança de hábitos de vida, alimentação e prática de atividade física. A terapia farmacológica inclui a utilização de drogas vasoativas, as quais são utilizadas nas arteriopatias e nas doenças veno-linfáticas. O objetivo deste estudo foi pesquisar em literatura científica sobre a utilização e farmacologia das drogas vasoativas, enfatizando a eficácia da administração e ação local dessas drogas.

Palavras-chave: Doenças Vasculares Periféricas, Farmacologia, Literatura de Revisão como Assunto

ABSTRACT

Peripheral vascular diseases (PVDS) are characterized as a circulation problem in the veins, arteries, and lymphatic system. The main therapy consists of changes in lifestyle such as diet and physical activity. The pharmacological therapy includes the use of vasoactive drugs, which are used in arteriopathies and venolymphatic disorders. The goal of this study was to research the scientific literature on the use and pharmacology of vasoactive drugs, emphasizing the efficacy of their local actions and administration.

Keywords: *Peripheral Vascular Diseases, Pharmacology, Review Literature as Topic*

¹ Farmacêutica, Professora e Pesquisadora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense.

² Médica Fisiatra, Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora de Ensino e Pesquisa do Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde.

³ Médico Ortopedista e Fisiatra, CSO do Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde • Dr. Leonardo Metsavaht • Rua Visconde de Pirajá, 407/307 • Rio de Janeiro / RJ • Cep 22410-003

INTRODUÇÃO

As doenças vasculares periféricas (DVPS) envolvem um grupo de doenças crônicas degenerativas e síndromes que afetam os sistemas arteriais, venosos e linfáticos, caracterizando-se como um problema de circulação que provoca estreitamento, obstrução, ou ambos, dos vasos que conduzem o sangue ou a linfa para braços e pernas, prejudicando o fluxo normal. Desta forma, a troca de material entre o sangue e os tecidos, o fornecimento de nutrientes, a remoção de produtos do metabolismo, a defesa e o reparo de tecidos ficam comprometidos. Um gradiente hipóxico dos tecidos é relacionado a uma série de afecções dolorosas do aparelho músculo-esqueléticos, como as tendinopatias crônicas (tendinoses), artropatias degenerativas (artroses) e síndromes compressivas de nervos periféricos (SCNP). Estas caracteristicamente se manifestam com dor de difícil controle com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou analgésicos sistêmicos, refletindo significativamente na saúde e qualidade de vida das pessoas. As DVPS arteriais, caracterizadas principalmente pelas ateroscleróticas, apresentam como sintomas principais, a claudicação intermitente, dor em repouso e lesão trófica. Os sintomas das DVPS venosas incluem o surgimento das varizes, dores, edemas e tromboes venosas.¹

Quando o aporte de sangue e oxigênio está comprometido em uma determinada região ou segmento podem ser usadas drogas de ação vasodilatadora e anti-agregante plaquetária. Os vasodilatadores podem agir de diversas formas. Os bloqueadores dos canais de cálcio apresentam algumas ações, tais como: aumento do fluxo sanguíneo local, redução da pressão arterial e pressão venosa central. Os ativadores dos canais de potássio levam a uma hiperpolarização e relaxamento da membrana celular da musculatura lisa vascular. Existem outras drogas vasodilatadoras que agem aumentando a concentração celular de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e guanosina monofosfato cíclico (cGMP) e, ainda, por inibição da enzima fosfodiesterase. Os vasodilatadores de ação indireta agem por inibição da vasoconstrição simpática e do sistema renina-angiotensina.² As drogas vasoativas, portanto encontram importante utilidade no tratamento de condições isquêmicas e dolorosas do aparelho músculo-esquelético.

A farmacologia das drogas usadas nos distúrbios venosos e linfáticos consiste principalmente no aumento do tônus da parede venosa, modificação de parâmetros da microcirculação, reduzindo a hiperpermeabilidade capilar e vis-

cosidade sanguínea e melhora na pressão parcial de oxigênio, levando a um retorno venolinfático mais eficiente e minimizando a estase sanguínea e o edema em extremidades. Estes são considerados os dois principais responsáveis pela alteração perene do turgor de tecidos moles em regiões traumatizadas acidentalmente ou por cirurgia, causando redução da amplitude de movimento das articulações envolvidas.³

MÉTODO

A estratégia de busca bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, Medline, base Bireme (Biblioteca Virtual em saúde), Scopus, Science Finder e Cochrane Library, além de livros didáticos. Todos os anos disponíveis foram pesquisados, sendo usadas as seguintes palavras-chave e frases relevantes: Peripheral vascular diseases, venous insufficiency, vasoactive drugs, mechanism of action of vasoactives, Pentoxifylline, topical buflomedil, local administration of vasoactives, intradermal heparin, local hydergine, co-dergocrine mesylate, topical verapamil, coumarin, rutin, topical melilotus, topical escin, calcium dobesilate and tribenoside.

Drogas utilizadas nas arteriopatias

Das primeiras drogas com ação vasodilatadora de efeito sistêmico se esperava um favorecimento da circulação, porém observaram-se efeitos indesejados. Além de causar mal-estar pela hipotensão central observou-se piora na isquemia na região afetada, devido a um fenômeno chamado de “roubo”, ocasionado pela diminuição do fluxo pela vasodilatação periférica. Mais tarde observou-se um novo mecanismo de ação, no qual algumas drogas agiriam nos constituintes do sangue (eritrócitos), por modificação da capacidade de deformação destas células, melhorando a perfusão tecidual. O uso dessa classe de drogas pode ser eficaz em condições isquêmicas do aparelho músculo-esquelético, quando sua utilização loco-regional minimizaria os efeitos sistêmicos indesejáveis.⁴

Pentoxifilina

A pentoxifilina (PTF) foi a primeira droga aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento da claudicação intermitente. A PTF é um derivado da metilxantina que age por inibição da fosfodiesterase e afeta a reologia sanguínea, ou seja, ela age modificando a flexibilidade eritrocitária, a adesão

e agregação das plaquetas com conseqüente redução da viscosidade sanguínea e melhora do fluxo sanguíneo, diminuindo o fibrinogênio e deprimindo a função dos granulócitos.^{5,6}

Em 2000, Dorazil-Dudzic et al⁷ descreveram uma atividade antinociceptiva da PTF após administração intraperitoneal em ratos e intravenosa em humanos. Devido às reações adversas (hipotensão, disritmia, agitação e convulsão) observadas na prática clínica após o uso sistêmico da PTF, a administração local pareceu ser uma alternativa terapêutica. Assim, eles mostraram os efeitos locais da administração de 0,5, 1 ou 2mg de PTF e 1 ou 2mg de propentoxifilina (PPTF) injetadas intraplantarmente em ratos, com o objetivo de observar o comportamento na dor induzida por formalina. Esse estudo demonstrou, além do antagonismo da hiperalgesia induzida por formalina, evidências bioquímicas da inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias e da fosfodiesterase pela PTF e PPTF, enfatizando o uso local dessas drogas como uma estratégia válida para o tratamento de dores inflamatórias.⁸

A disfunção microcirculatória associada à insuficiência crônica venosa (ICV) pode ser tratada por intervenção farmacológica, terapia de compressão ou ambas. Algumas drogas, tais como, derivados de produtos naturais e PTF são muito bem avaliadas em testes clínicos prospectivos randomizados descritos no artigo de revisão escrito por Wollina et al Os principais efeitos microcirculatórios observados foram a redução na velocidade de filtração capilar e melhora nos níveis de pressão parcial transcutânea de oxigênio.⁹

Buflomedil

O cloridrato de buflomedil é uma droga vasoativa bastante empregada em doenças vasculares periféricas e insuficiência cerebrovascular.^{10,11}

Suas propriedades farmacodinâmicas incluem: inibição inespecífica de alfa-adrenoceptores da musculatura lisa dos vasos, inibição da agregação plaquetária, aumento da flexibilidade das hemácias, atividade antagonista inespecífica do cálcio e atividade anti-hipoxemiante. A propriedade benéfica principal parece ser a melhora no fluxo sanguíneo nutricional em tecidos isquêmicos sem a produção de efeitos sistêmicos.^{4,12}

A administração oral e parenteral de drogas tem sido estudada para a melhora da perfusão microvascular e aceleração de cicatrizações. Entretanto, essas formas de administração são acompanhadas pelo risco de reações adversas ou inativação precoce da droga pelo metabolismo de primeira passagem. Assim, o encapsulamento de fármacos em lipossomas oferece uma alternativa para a liberação tópica de me-

dicamentos, melhorando a eficácia terapêutica devido a uma maior concentração e tempo de permanência local da droga, além de reduzir os efeitos sistêmicos.^{13,14} Tem sido postulado que os lipossomas, ao cruzarem o estrato córneo, agiriam como um microreservatório de liberação lenta do fármaco.^{15,16}

Devido as suas ações farmacológicas sobre a microcirculação, o buflomedil encapsulado em lipossomas tem sido estudado para aplicação tópica na tentativa de melhorar a cicatrização em peles normais e isquêmicas em testes com ratos. Estes resultados mostraram um rápido fechamento e completa neovascularização da ferida em animais tratados com buflomedil quando comparados com o grupo tratado com lipossomas sem o princípio ativo, sugerindo que esse tipo de administração local de buflomedil pode ser de grande benefício para terapia clínica.^{17,18}

Heparina

A heparina é amplamente utilizada em desordens trombóticas e como anticoagulante.¹⁹ Seus efeitos antiinflamatórios são também descritos. Em um teste clínico duplo-cego, pacientes com trombose venosa superficial (TVS) foram tratados com heparina de baixo peso molecular (enoxaparina sódica) por via subcutânea. O resultado deste estudo mostrou a tendência da heparina em reduzir a incidência de complicações tromboembólica venosa profunda provenientes da TVS. A heparina mostrou-se também eficaz na redução da reincidência e extensão da TVS.²⁰

Em um outro trabalho, Jones et al utilizou técnicas radioisotópicas para estudar o efeito da heparina não fracionada, via intradérmica e intravenosa, em um teste de inflamação induzida por proteínas catiônicas, mediadores e antígenos em cobaias. O resultado mostrou que a heparina exerceu um efeito antiinflamatório por neutralização de peptídeos policatiônicos, devido à sua carga aniônica. Ela também inibiu a exsudação plasmática induzida por poli-L-lisina (PLL) quando administrada intradermicamente 60 minutos antes da PLL, sugerindo que a heparina não foi removida rapidamente do local da injeção.²¹

A administração intradérmica de drogas vasoativas é bastante usada na mesoterapia, para o tratamento da dor crônica ou dos processos degenerativos, ex. tendinose e artroses, visando promover um maior aporte de sangue e, portanto, de oxigênio ao local. Vasodilatadores arteriolas, como o cloridrato de buflomedil e a peril-heparina são bastante eficientes para minimizar a hipóxia regional, e, conseqüentemente a dor.²²

Mesilato de codergocrina

O mesilato de codergocrina (Hydergine®) consiste de uma combinação de quatro derivados diidro da ergotoxina e tem sido usado na medicina clínica desde 1949 para o tratamento de várias condições patológicas. Ele é usado em casos de perda da função cognitiva, tais como, memória e aprendizado, na doença vascular cerebral aguda e é ainda um vasodilatador periférico, com efeito benéfico sobre os sintomas associados com a hipertensão arterial. Seu mecanismo de ação está relacionado a um alfa-bloqueio e uma possível função metabólica, funcionando como agonista ou antagonista parcial dos receptores de serotonina e dopamina.^{4,23}

A administração tópica na forma de creme do mesilato de codergocrina tem sido estudada em combinação com outro vasoativo, o dinitrato de isossorbideo e a testosterona no tratamento da disfunção erétil relacionada com a idade. Em um estudo randomizado, duplo-cego foram testados dois cremes, um contendo as três substâncias acima citadas e outro contendo somente testosterona. O creme contendo testosterona e os dois agentes vasoativos mostrou-se mais eficaz no tratamento em estudo, possivelmente devido à ação complementar de relaxamento do músculo liso causada pelo dinitrato e pelo bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos, dentro do corpo cavernoso, causando uma dilatação das artérias e arteríolas, pela ação do mesilato de codergocrina. Esses resultados corroboram para uma possível terapia local para esta disfunção.^{24,25}

Verapamil

O verapamil é um derivado sintético da papaverina, protótipo de um grupo de compostos que apresentam a propriedade comum de inibir seletivamente o fluxo dos íons cálcio para a célula, através da membrana. O verapamil bloqueia os canais de cálcio do músculo liso arterial, produzindo diminuição da resistência periférica e uma dilatação arterial. Este fármaco é usado nas arritmias, anginas e hipertensão.¹

O uso local do verapamil é estudado como uma terapia alternativa no tratamento da doença de Peyronie relacionada a disfunção erétil. Alguns estudos relatam a administração transdérmica e intralesional (através do uso de injeções) como efetiva na redução de alguns sintomas da doença, como a dor, diminuição da curvatura e melhora da capacidade erétil.^{26,27}

Drogas utilizadas nas doenças veno-linfáticas

Os medicamentos venolinfotônicos são geralmente usados em distúrbios como linfedema e síndrome varicosa.^{28,29} A escolha por uma

droga venotônica deve se fundamentar no conhecimento da farmacodinâmica e farmacocinética da molécula, avaliação crítica dos estudos clínicos, experiência pessoal do médico e o custo da droga.^{30,31}

O principal objetivo da utilização das drogas destinadas ao tratamento dos distúrbios veno-linfáticos é a redução do edema, o qual é responsável pela redução da amplitude do movimento em articulações, como dito anteriormente.

As drogas venolinfotônicas podem ser agrupadas segundo seu mecanismo de ação (apesar de vários produtos serem associações de substâncias de vários grupos) em: i) flebotônicos; ii) as que aumentam a reabsorção do transudato; iii) as que reduzem a permeabilidade capilar.

Cumarina (Melilotus/ α-benzopirona – aumenta a reabsorção do transudato)

O extrato de melilotus consiste em um fitocomplexo contendo, além de outros componentes, flavonoides e cumarina, a substância mais ativa do complexo. O nome genérico de alfa-benzopirona foi adotado para diferenciar a cumarina dos derivados cumarínicos, que são anticoagulantes. A cumarina atua na redução de edema e/ou inflamação pelo aumento do fluxo venoso e linfático, diminuição da permeabilidade capilar e quantidade de fluido formado no tecido subcutâneo.^{4,32,33}

Os adesivos são uma forma farmacêutica bastante utilizada para o tratamento de patologias localizadas, como a síndrome varicosa ou fragilidade capilar, onde uma liberação prolongada do princípio ativo é necessária.³⁴ No trabalho realizado por Minghetti et al, foram desenvolvidos adesivos contendo extrato seco de melilotus. Estes foram testados no tratamento da síndrome varicosa localizada quanto à capacidade de liberação de cumarina e permeabilidade dérmica. Os resultados foram adequados para preparação de formulações potencialmente úteis, de uso local, no referido tratamento.³⁵

A avaliação da eficácia terapêutica de um creme (Flebs) contendo, dentre outros ativos o *melilotus officinalis*, foi realizada em pacientes com insuficiência venosa ou linfática. Esse creme apresenta uma ação vasoconstritora, devido ao extrato de *Ruscus aculeatus* e também é capaz de reduzir o edema pela ação do *melilotus officinalis*. Os parâmetros clínicos tradicionais foram avaliados nos pacientes mostrando melhora de todos os sintomas monitorados, especialmente o edema e a dor.³⁶

A eficácia terapêutica do *melilotus officinalis* também foi avaliada em modelos de inflamação aguda induzida com óleo de tupertina

em coelhos. Os efeitos foram avaliados pela medida das concentrações séricas de citrulina, um teste de fagocitose *in vitro*. O *melilotus officinalis* apresentou uma atividade antiinflamatória, pois reduziu a ativação dos fagócitos circulantes e baixou a produção de citrulina.³⁷

Zhao et al³⁸ vêm estudando alguns extratos de *Melilotus Suaveolens Ledeb* a fim de explorar os mecanismos antiinflamatórios dos mesmos. Vários extratos orgânicos (ex. etanólico, acetato de etila e éter de petróleo) foram testados em um modelo de inflamação, os quais foram capazes de inibir consideravelmente a produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios, inibições comparáveis a dexametasona, bem como induzir a liberação de mediadores antiinflamatórios.^{39,40}

Rutina e troxerrutina (Flavonóides/g-benzopirona – flebotônico)

O-(beta-hidroxietil)-rutosídeos (HR), derivados da rutina, são usados no tratamento da insuficiência crônica venosa (ICV), doença varicosa e doença venosa profunda. A rutina age aumentando o tônus venoso e acredita-se que tenha uma ação “impermeabilizante capilar” devido à inibição da hialuronidase.^{4,41}

Cesarone et al têm estudado os efeitos dos HR sobre a microcirculação, resultando em vários artigos publicados sobre testes clínicos prospectivos, duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo. Estes trabalhos apresentam bons resultados relacionados à melhora do edema venoso e hipertensão, com a administração oral de HR (Venoruton).⁴²⁻⁴⁵ O mesmo grupo descreveu recentemente um estudo clínico prospectivo para avaliar a eficácia local da aplicação de um gel de HR em pacientes com ICV severa e microangiopatia venosa. Resultados mostraram uma significativa melhora na microcirculação, pelo aumento da pressão de oxigênio e redução da pressão de CO₂ local.⁴⁶

A troxerrutina consiste de uma mistura de mono, di, tri e tetrahidroxietil-rutosídeos, flavonóides de ação antivaricosa. Um estudo clínico randomizado foi feito para avaliar os efeitos sobre o edema de uma terapia de combinação cumarina-troxerrutina e compressão em pacientes com ICV. Os resultados confirmaram a redução do edema, fornecendo um tratamento opcional para pacientes que deixam a terapia de compressão após um curto tempo.⁴⁷

Em um outro estudo, os efeitos locais da troxerrutina foram avaliados pela aplicação tópica em um modelo de isquemia do retalho. Os resultados sugeriram que a troxerrutina reduziu a isquemia do retalho e melhorou a sobrevivência do mesmo, possivelmente devido

aos seus efeitos antiedematogênicos, antioxidantes e sobre a permeabilidade capilar.⁴⁸

Cumarina-Rutina (aumenta a reabsorção do transudato – flebotônico)

Laemmel et al⁴⁹ desenvolveram um modelo *in vivo* de restrição venosa induzida em ratos e confirmaram experimentalmente a eficácia de uma terapia de combinação cumarina-rutina. Neste estudo foram evidenciados os efeitos benéficos sobre a microcirculação da associação de dois princípios ativos, cujas propriedades hemodinâmicas se complementam, explicando os efeitos sobre a fisiopatologia da insuficiência veno-linfática.

As lesões músculo-esqueléticas comuns aos atletas também podem ser tratadas por uma terapia local com o uso de cumarínicos bioflavonóides em uma mistura. Estes promovem uma redução rápida do edema pós-traumático, proporcionando uma melhora precoce da amplitude de movimento e da dor causada pela distensão tecidual. Sua ação venolinfotônica diminui a permeabilidade capilar, auxiliando o retorno venoso e linfático de forma bastante significativa.²²

Escina (Derivados da castanha da Índia – flebotônico)

Os derivados da castanha da Índia são bastante utilizados em preparações farmacêuticas comerciais. Originam-se da planta *Aesculus hippocastanum* que contém alguns princípios ativos, como a esculina, a escina e a esculetina. A escina é um glicosídeo triterpênico, cujos efeitos terapêuticos consistem na inibição da exsudação e edema, além do aumento da permeabilidade vascular.

Em um estudo clínico duplo-cego randomizado com atletas lesionados, foi investigada a ação local de um gel contendo 1% ou 2% de escina, salicilato de dietilamônio e heparina. O gel contendo escina mostrou excelente segurança e eficácia no tratamento das lesões de impacto brusco.^{50,51}

Vários testes clínicos foram realizados para avaliar a eficácia local de um gel contendo escina e fosfolípidios essenciais em pacientes com hipertensão venosa crônica devido a ICV, microangiopatia, ulceração venosa e trombose venosa superficial. Todos os trabalhos resultaram em melhora na microcirculação, diminuição significativa da temperatura da pele e pressão de O₂ aumentada.⁵²⁻⁵⁶

Em um outro estudo, o mesmo gel de escina foi aplicado em pacientes com hipertensão venosa e veias varicosas, mas sem ulceração, para avaliação dos níveis plasmáticos de radicais

livres (PRLs). Após o tratamento, os valores de PRLs diminuíram até quase a normalidade, indicando melhora na perfusão da pele, o que a protege de uma eventual ulceração venosa.^{57,58}

Dobesilato de cálcio/ Tribenosido (redutores da permeabilidade capilar)

O dobesilato de cálcio tem a capacidade de diminuir a permeabilidade capilar, a agregação plaquetária, a viscosidade sanguínea, além do efeito proteolítico pelos macrófagos, onde a remoção das proteínas evita a formação da fibrose nos edemas crônicos. Tem sido usado na redução do edema na ICV em retinopatias diabética e hipertensiva e doença hemorroidária.⁵⁹⁻⁶¹

Vários testes clínicos randomizados têm sido descritos enfatizando o uso do dobesilato de cálcio em pacientes com ICV.^{62,63} Em um recente estudo foram descritos os efeitos dessa droga sobre o fluxo linfático e edema linfovenoso relacionados à ICV. O dobesilato foi capaz de normalizar a fisiologia linfática e melhorar os sintomas dos pacientes com ICV.⁶⁴

O tribenosido age reduzindo a permeabilidade capilar e o edema e também antagoniza mediadores endógenos que participam dos processos inflamatório e doloroso. É utilizado em distúrbios da circulação venosa, flebite (tratamento adjuvado), hemorroidas e síndrome varicosa.^{4,65}

CONCLUSÃO

As doenças vasculares periféricas (DVPS) constituem um grupo de doenças que afeta os sistemas arterial, venoso e linfático, ocorrendo estreitamento ou obstrução dos vasos que conduzem o sangue ou linfa para braços e pernas, prejudicando o fluxo normal. A terapia para as DVPS inclui, além da adoção de um modo de vida saudável, com a redução ou abolição dos fatores de risco (tabagismo, obesidade, etc.), a utilização de drogas vasoativas.

Cada vez mais se reconhece o papel das alterações vasomotoras nas afecções músculo-esqueléticas agudas e crônicas, enfatizando a necessidade crescente do uso de drogas vasodilatadoras e venolinfotônicas.

REFERÊNCIAS

- Oales JA, Brown NJ. Treatment of myocardial ischemia. In: Hardmons J. Goodman and Gillman's the pharmacologic basis of therapeutics. 11th ed. Columbus, OH: McGraw Hill; 2006. p. 871.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacologia. 6th. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

3. Stücker M, Falkenberg M, Reuther T, Altmeyer P, Lübbers DW. Local oxygen content in the skin is increased in chronic venous incompetence. *Microvasc Res.* 2000;59(1):99-106.
4. Araújo M. Drogas que visam agir na circulação periférica. In: Silva P. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.682-8.
5. Dominguez-Jimenez C, Sancho D, Nieto M, Montoya Maria C, Barreiro O, Sanchez-Madrid F, et al. Effect of pentoxifylline on polarization and migration of human leukocytes. *J Leukoc Biol.* 2002;71(4):588-96.
6. Jacoby D, Mohler ER III. Drug Treatment of Intermittent Claudication. *Drugs.* 2004;64(15):1657-70.
7. Dorazil-Dudzic M, Mika J, Schafer MK-H, Li Y, Obara I, Wordliczek J, et al. The Effects of Local Pentoxifylline and Propentofylline Treatment on Formalin-Induced Pain and Tumor Necrosis Factor-Messenger RNA Levels in the Inflamed Tissue of the Rat Paw. *Anesth Analg.* 2004;98(6):1566-73.
8. Wordliczek J, Szczepanik AM, Banach M, Turchan J, Zembala M, Siedlar M, et al. The effect of pentoxifylline on post - injury hyperalgesia in rats and postoperative pain in patients. *Life Sci.* 2000;66(12):1155-64.
9. Wollina U, Abdel-Naser MB, Mani R. A Review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: The problem and the evidence available for therapeutic options. *Int J Low Extrem Wounds.* 2006;5(5):169-80.
10. Conte MS. Buflomedil in peripheral arterial disease: trials and tribulations. *Circulation.* 2008;117(6):717-9
11. De Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000988.
12. Connors MS, Money SR. Can claudication be improved with medication? *Semin Vasc Surg.* 2002;15(4):237-44.
13. Tiwary AK, Sapra B, Jain S. Innovations in transdermal drug delivery: formulations and techniques. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2007;1(1):23-36.
14. Ahad A, Aqil M, Kohli K, Chaudhary H, Sultana Y, Muejeeb M, et al. Chemical penetration enhancers: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(7):969-88.
15. Nounou MI, El-Khordagui LK, Khalafallah NA, Khalil SA. Liposomal formulation for dermal and transdermal drug delivery: past, present and future. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2008;2(1):9-18.
16. Rizwan M, Aqil M, Talegaonkar S, Azeem A, Sultana Y, Ali A. Enhanced transdermal drug delivery techniques: an extensive review of patents. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2009;3(2):105-24.
17. Roesken F, Uhl E, Curri SB, Menger MD, Messmer K. Acceleration of wound healing by topical drug delivery via liposomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2000;385(1):42-9.
18. Uhl E, Rösken F, Curri SB, Menger MD, Messmer K. Reduction of skin flap necrosis by transdermal application of buflomedil bound to liposomes. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(5):1598-604.
19. Wichers IM, Di Nisio M, Büller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica.* 2005;90(5):672-7.
20. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1657-63.
21. Jones H, Paul W, Page CP. The effects of heparin and related molecules on vascular permeability and neutrophil accumulation in rabbit skin. *Br J Pharmacol.* 2002;135(2):469-79.
22. Metsavaht L, Metsavaht O, Metsavaht R. Mesoterapia anatómico-clínica na dor músculo-esquelética. In: Teixeira MJ. *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Maio: 2003. p. 673-88.
23. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging.* 2007;2(3):327-35.
24. Gomaa A, Eissa M, El-Gebaley A. The effect to topically applied vasoactive agents and testosterone versus testosterone in the treatment of erectile dysfunction in aged men with low sexual interest. *Int J Impot Res.* 2001;13(2):93-9.
25. Gomaa A, Shalaby M, Osman M, Eissa M, Eizat A, Mahmoud M, et al. Topical treatment of erectile dysfunction: randomised double blind placebo controlled trial of cream containing aminophylline, isosorbide dinitrate, and co-dergocrine mesylate. *BMJ.* 1996;312(7045):1512-5.
26. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol.* 2002;168(2):621-6.
27. Fitch WP3rd, Easterling WJ, Talbert RL, Bordovsky MJ, Mosier M. Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease - a placebo-controlled pilot study. *J Sex Med.* 2007;4(2):477-84.
28. Reich S, Altmeyer P, Stücker M. Systemic therapy of chronic venous diseases. *Hautarzt.* 2006;57(1):9-10, 12-8.
29. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003229.
30. Priollet P, Boisseau MR. Drugs for veno-lymphatic insufficiency. *Rev Prat.* 2000;50(11):1195-8.
31. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(3):303-8.
32. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Benzopyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003140.
33. Xu F, Zeng W, Mao X, Fan GK. The efficacy of melilotus extract in the management of postoperative ecchymosis and edema after simultaneous rhinoplasty and blepharoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(4):599-603.
34. Godin B, Touitou E. Transdermal skin delivery: predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(11):1152-61.
35. Minghetti P, Casiraghi A, Cilirzo F, Montanari L. Development of local patches containing melilot extract and ex vivo-in vivo evaluation of skin permeation. *Eur J Pharm Sci.* 2000;10(2):111-7.
36. Consoli A. Chronic venous insufficiency: an open trial of FLEBS Crema. *Minerva Cardioangiol.* 2003;51(4):411-6.
37. Pleşca-Manea L, Pärvu AE, Pärvu M, Taămaş M, Buia R, Puia M. Effects of Melilotus officinalis on acute inflammation. *Phytother Res.* 2002;16(4):316-19.
38. Zhao L, Tao JY, Zhang SL, Jin F, Pang R, Dong JH. N-butanol extract from melilotus suaveolens ledeb affects pro- and anti-inflammatory cytokines and mediators. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007;14:1-10.
39. Tao JY, Zheng GH, Zhao L, Wu JG, Zhang XY, Zhang SL, et al. Anti-inflammatory effects of ethyl acetate fraction from melilotus suaveolens ledeb on LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *J Ethnopharmacol.* 2009;123(1):97-105.
40. Zhao L, Tao JY, Zhang SL, Pang R, Jin F, Dong JH, et al. Inner anti-inflammatory mechanisms of petroleum ether extract from Melilotus suaveolens Ledeb. *Inflammation.* 2007;30(6):213-23.
41. Belcaro G, Cesarone MR, Ledda A, Cacchio M, Ruffini I, Ricci A, et al. 5-Year control and treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension and diabetic microangiopathy using O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides: a prospective comparative clinical registry. *Angiology.* 2008;59 Suppl 1:14S-20S.
42. Incandela L, Belcaro G, Renton S, DeSanctis MT, Cesarone MR, Bavera P, et al. HR (Paroven, Venoruton); 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002;7 Suppl 1:S7-S10.
43. Cesarone MR, Incandela L, DeSanctis MT, Belcaro G, Griffin M, Ippolito E, et al. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with HR (Paroven, Venoruton); 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002;7 Suppl 1:S21-4.
44. Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, Ricci A, et al. HR, 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides; (Venoruton): rapid relief of signs/symptoms in chronic venous insufficiency and microangiopathy: a prospective, controlled study. *Angiology.* 2005;56(2):165-72.
45. Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, Ledda A, Di Renzo A, Vinciguerra G, et al. HR, 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides, in comparison with diosmin+hesperidin in chronic venous insufficiency and venous microangiopathy: an independent, prospective, comparative registry study. *Angiology.* 2005;56(1):1-8.
46. Belcaro G, Cesarone MR, Ledda A, Cacchio M, Ruffini I, Ricci A, et al. O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides systemic and local treatment in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective comparative study. *Angiology.* 2008;59 Suppl 1:7S-13S.
47. Vanscheidt W, Rabe E, Naser-Hijazi B, Ramelet AA, Partsch H, Diehm C, et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa.* 2002;31(3):185-90
48. Celik A, Ersoy OF, Ozkan N, Kayaoglu HA, Ozugurlu F, Cakir EA, et al. Comparison of the effects of troxerutin and heparinoid on flap necrosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; [Epub ahead of print].
49. Laemmel E, Stücker O, Pons C, Duverger JP, Dedieu F, Leutenegger E. Microcirculatory consequences of a venous stricture in the rat. Effect of a coumarine-rutine association. *J Mal Vasc.* 1998;23(3):176-82.
50. Wetzel D, Menke W, Dieter R, Smasal V, Giannetti B, Bullitta M. Escin/diethylammonium salicylate/heparin combination gels for the topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *Br J Sports Med.* 2002;36(3):183-8.
51. Pabst H, Segesser B, Bullitta M, Wetzel D, Bertram S. Efficacy and tolerability of escin/diethylamine salicylate combination gels in patients with blunt injuries of the extremities. *Int J Sports Med.* 2001;22(6):430-6.
52. Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Belcaro G, Griffin M. Microvascular changes in venous hypertension due to varicose veins after standardized application of Essaven gel - a placebo-controlled, randomized study. *Angiology.* 2001;52 Suppl 3:S11-6.
53. De Sanctis MT, Incandela L, Belcaro G, Cesarone MR. Topical treatment of venous microangiopathy in patients with venous ulceration with Essaven gel - a placebo-controlled, randomized study. *Angiology.* 2001;52 Suppl 3:S29-34.
54. De Sanctis MT, Cesarone MR, Incandela L, Belcaro G, Griffin M. Treatment of superficial vein thrombophlebitis of the arm with Essaven gel - a placebo-controlled, randomized study. *Angiology.* 2001;52 Suppl 3:S63-7.
55. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M. Microcirculatory efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel in venous insufficiency and hypertension: new clinical observations. *Angiology.* 2004;55 Suppl 1:S1-5.
56. Cesarone MR, Belcaro G, Ippolito E, Ricci A, Ruffini M, Dugall M. Microcirculatory efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel on transcutaneous PO2 in venous insufficiency. *Angiology.* 2004;55 Suppl 1:S7-10.
57. Ricci A, Ruffini I, Cesarone MR, Cornelli U, Corsi M, Belcaro G, Ippolito E, Dugall M. Variations in plasma free radicals with topical aescin + essential phospholipids gel in venous hypertension: new clinical data. *Angiology.* 2004;55 Suppl 1:S11-4.

58. Ruffini I, Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M. Efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel in venous insufficiency and hypertension. *Angiology*. 2004;55 Suppl 1:S19-21.
59. Misra MC, Imlitemsu. Drug treatment of haemorrhoids. *Drugs*. 2005;65(11):1481-91.
60. Koksall C, Bozkurt AK, Ustundag N, Konukoglu D, Musellim B, Sirin G, et al. Attenuation of acute lung injury following lower limb ischemia/reperfusion: the pharmacological approach. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47(4):445-9.
61. Cuevas P, Sanchez I, Lozano RM, Gimenez-Gallego G. Dobesilate is an angiogenesis inhibitor. *Eur J Med Res*. 2005;10(9):369-72.
62. Iriz E, Vural C, Eren E, Poyraz A, Erer D, Oktar L, et al. Effects of calcium dobesilate and diosmin-hesperidin on apoptosis of venous wall in primary varicose veins. *Vasa*. 2008;37(3):233-40.
63. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003229.
64. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Treviño C, Berber A. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. *Angiology*. 2008;59(3):352-6.
65. Khadzhai Ial, Chaika LA. Mechanism of the microcirculatory effects of ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranoside. *Farmakol Toksikol*. 1983;46(2):72-5.