



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

DOBEVEN[®]

dobesilato de cálcio

DOBESILATO DE CÁLCIO NA INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA

Dr. Marcelo Rodrigo de Souza Moraes
CRM-SP 81.784, RQE 75.979
(Angiologia e Cirurgia Vascular)

DOBESILATO DE CÁLCIO NA INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA



Dr. Marcelo Rodrigo de Souza Moraes CRM-SP 81.784, RQE 75.979 (Angiologia e Cirurgia Vascular)

Membro titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular e do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Especialista em angiologia e cirurgia vascular pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM)

O conjunto de sinais, sintomas e alterações físicas referidos ou descritos por portadores de insuficiência venosa crônica (IVC), associado a sua alta prevalência na população geral,¹ transforma a doença venosa em fonte considerável de interesse no meio médico.

A doença pode ter enorme gama de variações na sua apresentação, o que inclui desde simplesmente pequenas telangiectasias, passando pelas varizes dos membros inferiores (as quais muitas vezes assumem um papel predominantemente estético no início), até a evolução que estas podem apresentar, com edema, alterações da pele e do subcutâneo, culminando na expressão máxima da doença, caracterizada por úlceras de origem venosa. Recentemente a classificação da doença venosa foi revista² e pode ser observada na **tabela 1**.

Todos os itens da classificação podem receber um subscrito “s” quando existem sintomas com provável etiologia venosa, e a ocorrência desses sintomas, com variável impacto na qualidade de vida desses doentes, parece ser uma constante.^{2,3}

Em um estudo populacional, Amsler *et al.* (2013)³ observaram que, em 1.800 indivíduos de pesquisa que apresentavam formas leves e intermediárias (CEAP I a III), ao menos metade dos pacientes tinha sintomas que puderam ser atribuídos ao refluxo venoso.³ Entre os portadores das formas mais leves, CEAP 0 e I, quase a metade dos pacientes (45,8%) apresentava sintomas como peso e desconforto nas pernas, enquanto 65,4% dos que tinham sua doença classificada como CEAP II ou III apresentavam, além desses sintomas, inchaço vespertino.³

(Quadro 1)

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Assim como os sintomas podem assumir uma miríade de apresentações, as origens da doença venosa seguem essa mesma linha.⁴ Não é possível determinar um único fator etiológico na esmagadora maioria dos pacientes, e o mais provável é que cada caso tenha seu fator ou coincidência de fatores desencadeantes próprios.⁴ Primeira teoria proposta, a deficiência valvular como fator único vem sofrendo repetidas críticas e tem atualmente um papel histórico.⁵

Levantou-se suspeita a respeito da presença de microfístulas arteriovenosas com consequente sobrecarga do fluxo venoso, entretanto existem outras explicações para o aumento da taxa de oxigênio na veia varicosa, como a dilatação do capilar diante do aumento da pressão,

e mesmo essa diferença pode ser consequência, e não causa, das veias varicosas.⁵ O acompanhamento de veias dos membros inferiores utilizadas como substitutas arteriais por longa data desencoraja a teoria da hipertensão venosa como fator etiológico isolado.⁵

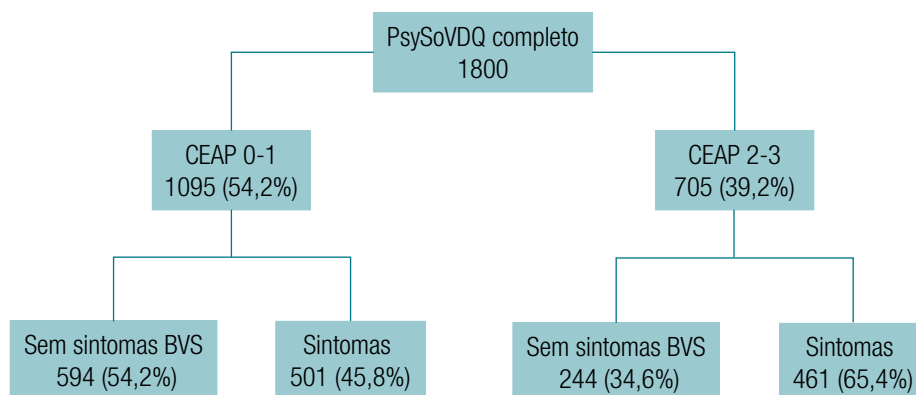
Tabela 1. Classificação CEAP segundo as manifestações clínicas

CEAP	Manifestações clínicas
C0	Ausência de varizes visíveis ou palpáveis
C1	Telangiectasias ou veias reticulares
CII	Varizes tronculares
CII _r	Varizes recidivadas
CIII	Varizes acentuadas com edema ou varizes em regiões atípicas
CIV	Alterações de pele e subcutâneas secundárias à IVC
CIV _a	Hiperpigmentação ou eczema
CIV _b	Lipodermatoesclerose ou atrofia branca
CIV _c	<i>Corona phlebectatica</i>
CV	Úlcera venosa cicatrizada
CVI	Úlcera venosa ativa
CVI _r	Úlcera venosa recidivada

CEAP: sigla em inglês de classificação clínica, etiológica, anatômica e patológica; IVC: insuficiência venosa crônica.

Adaptada de: Lurie F, et al. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-52.²

Quadro 1. Distribuição dos participantes do estudo



PsySoVDQ: questionário de doença venosa psíquica versus somática; BVS: estudo Bonn Vein.

Adaptado de: Amsler F, et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(2):255-62.³

Atualmente, aceita-se a alteração do tônus da parede venosa como a teoria mais plausível na gênese da dilatação. Ocorreriam alterações do endotélio, de moléculas moduladoras da resposta inflamatória, com participação de radicais livres, o que causaria mudanças da estrutura física, especialmente do colágeno, na matriz extracelular da camada média, levando ao enfraquecimento e à posterior dilatação diante de uma pressão inicialmente normal.⁵

Podemos citar alguns fatores que, apesar de ainda não bem elucidados, figuram como risco associado à doença: idade avançada, elevado número de gestações, aspecto hereditário, obesidade, postura ortostática prolongada e obstrução crônica.⁶

FISIOPATOLOGIA

Independentemente da participação etiológica, a hipertensão venosa parece ser o núcleo central dos eventos envolvidos na evolução da IVC.⁷ Medindo-se a pressão venosa superficial distal dos membros inferiores encontram-se valores de aproximadamente 80 a 90 mmHg em repouso.⁷ No indivíduo normal, durante a prática de exercícios essa pressão decresce, chegando a valores de 30 a 40 mmHg.⁷ Já nos indivíduos que apresentam IVC, apesar de a pressão inicial ser idêntica durante o repouso, ela diminui significativamente menos nos graus intermediários, ou mesmo aumenta nos graus mais graves.⁷

Essa hipertensão venosa, num primeiro momento, leva apenas ao aumento da saída de líquido e de pequenas proteínas para o espaço intersticial.⁸ Nessa fase há a compensação através da reabsorção pelo próprio capilar e pelo linfático, e não há edema, caracterizando-se assim a fase CEAP I ou II.⁸ Com a continuidade ou a piora do quadro, a saída de líquido e de proteínas para o interstício ultrapassa a capacidade de captação capilar e linfática, ocorrendo o edema

que caracteriza a fase CEAP III.⁸ Nesse ponto, apesar de ainda não totalmente compreendidos, seja como causa, seja como consequência, mas de maneira muito importante, somam-se ao processo mecanismos do sistema imunológico. Mediada por diversos marcadores inflamatórios, ocorre uma resposta celular através de macrófagos e neutrófilos.^{5,8} Paradoxalmente, a presença desses fatores estimula localmente o aumento da permeabilidade capilar, com aumento do extravasamento, que agora passa a ser acompanhado de macromoléculas e mesmo de elementos figurados do sangue, como fragmentos de hemácias e plaquetas.^{5,8} Os fagócitos, na tentativa de absorver esses elementos, aumentam sua atividade, bem como a produção de grânulos citoplasmáticos que contêm radicais livres de oxigênio, potencializando a resposta inflamatória local.⁹

O ambiente tecidual torna-se deletério. O progressivo aumento da pressão no interstício passa a causar diminuição de fluxo na microcirculação.⁵ A lise das hemácias libera hemoglobina, posteriormente degradada a um subproduto, a hemossiderina, extremamente irritante aos tecidos.⁹ A somatória de hipoperfusão tecidual e agressão celular culmina na expressão clínica da fase CEAP IV.^{2,5} Suas principais características incluem eczema de estase com ressecamento, descamação, adelgaçamento e prurido da pele, sinais inequívocos de alteração inflamatória.⁵ Também se observa uma dermatite “ocre”, considerada como resultado dos depósitos dérmicos e subcutâneos de hemossiderina de aspecto acastanhado. Por fim ocorre um processo de dermatolipoesclerose, secundário à grande concentração de proteínas retidas no interstício celular e posterior à fibrose da pele, principalmente do tecido celular subcutâneo.⁵

Quando o agravamento da condição tecidual é tal que promove destruição da pele e solução de continuidade dos tecidos mais profundos, a

assim denominada “úlceras de estase” ou “úlceras varicosas” caracteriza o estágio CEAP VI.⁸ Tal situação deve ser evitada ao máximo, visto que de 50% a 75% dessas úlceras demoram de quatro a seis meses para cicatrizar, enquanto pelo menos um quinto delas permanece aberto por mais de dois anos.⁸

A classificação CEAP V aplica-se à CEAP VI, em que, seja através da melhora das condições hidrostáticas, seja pelos cuidados locais ou mesmo pela atenuação da resposta inflamatória, houve condições de ocorrer a cicatrização da pele.

TRATAMENTO CLÍNICO

Como a IVC é uma doença de múltiplas etiologias e múltiplas apresentações clínicas, cada caso dessa doença deve ser analisado individualmente.¹⁰ Devemos manter em mente sempre os objetivos pretendidos com a opção terapêutica. Os principais são promover o alívio dos sintomas e evitar e tratar as complicações, bem como prevenir recidivas.^{8,10}

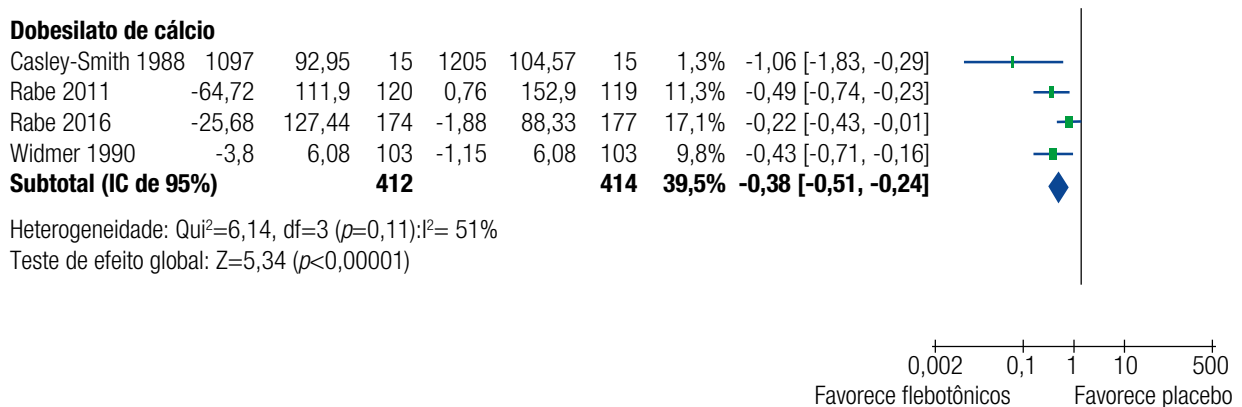
Uma das modalidades mais comuns de tratamento conservador da IVC inclui o suporte medicamentoso, contando-se com revisões

sistemáticas e metanálises bem estruturadas do ponto de vista científico.¹¹

Na última revisão sistemática realizada pela Cochrane, em 2020, em pelo menos dois pontos, dor e edema, os flebotônicos, e entre estes especificamente o dobesilato de cálcio (DC), foram mais eficientes do que placebo no controle desses sintomas.¹¹ (Quadros 2 e 3) Por outro lado, a análise individual do DC mostrou que, apesar de haver certa tendência a mais efeitos adversos em comparação com placebo, o risco relativo no intervalo de confiança de 95% chega a marcar 1, e o diamante do resultado encosta na linha de nulidade, demonstrando que essa tendência não se mostrou significativa.¹¹ (Quadro 4) Além desse ponto, os efeitos colaterais, quando ocorreram, foram em geral leves e autolimitados, ou seja, cessaram espontaneamente com a interrupção da medicação.¹¹

Em estudo específico, Rabe *et al.*¹² randomizaram 256 pacientes CEAP de III a V. O tratamento ocorreu por oito semanas, seguidas de duas semanas de intervalo sem medicação. Os desfechos incluíram volume dos membros inferiores, sintomas e respostas a um questionário de qualidade de vida (CIVIQ).¹²

Quadro 2. Comparação do efeito de DC versus placebo: volume dos membros inferiores



Adaptado de: Martinez-Zapata MJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4(4):CD003229.¹¹

Quadro 3. Comparação do efeito de DC versus placebo: dor nos membros inferiores

Dobesilato de cálcio

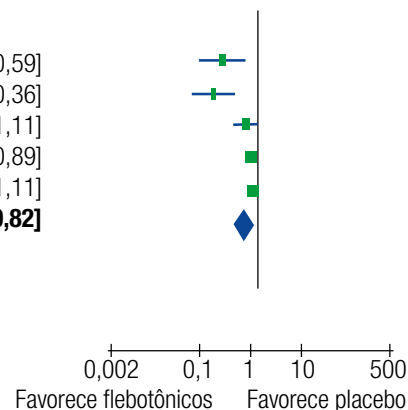
Casley-Smith 1988	3	15	14	15	11,3%	0,21 [0,08, 0,59]
Flota-Cervera 2008	3	25	24	24	12,0%	0,14 [0,05, 0,36]
Hachen 1982	9	25	15	25	19,0%	0,60 [0,33, 1,11]
Rabe 2016	81	174	112	177	29,1%	0,74 [0,61, 0,89]
Widmer 1990	62	114	68	111	28,6%	0,89 [0,71, 1,11]
Subtotal (IC de 95%)		353		352	100,0%	0,53 [0,35, 0,82]

Total de eventos

158 233

Heterogeneidade: $\text{Tau}^2=0,16$; $\text{Qui}^2=21,62$, $\text{df}=4$ ($p=0,0002$); $I^2=82\%$

Teste de efeito global: $Z=2,88$ ($p=0,004$)



Adaptado de: Martinez-Zapata MJ, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD003229.¹¹

Quadro 4. Comparação do efeito de DC versus placebo: efeitos adversos

Dobesilato de cálcio

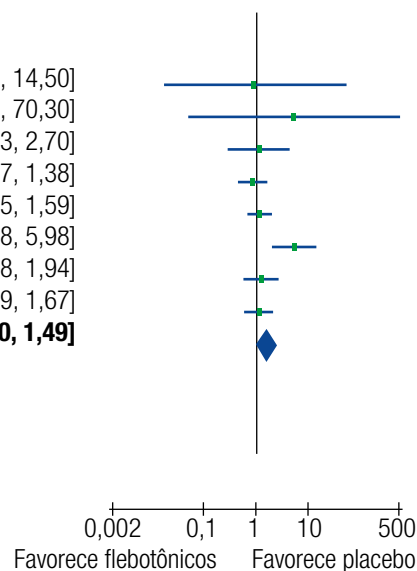
Flota-Cervera 1988	1	25	1	24	0,2%	0,96 [0,06, 14,50]
Hachen 1982	1	25	0	25	0,1%	3,00 [0,13, 70,30]
Labs 2004	9	133	8	127	1,8%	1,07 [0,43, 2,70]
Marinello 2002	32	82	18	41	5,2%	0,89 [0,57, 1,38]
Martinez-Zapata 2008	46	246	45	263	9,5%	1,09 [0,75, 1,59]
Rabe 2011	33	133	10	124	2,2%	3,08 [1,58, 5,98]
Rabe 2016	26	174	23	177	5,0%	1,15 [0,68, 1,94]
Widmer 1990	31	114	28	111	6,2%	1,08 [0,69, 1,67]
Subtotal (IC de 95%)		932		892	30,1%	1,22 [1,00, 1,49]

Total de eventos

179 133

Heterogeneidade: $\text{Qui}^2=10,53$, $\text{df}=7$ ($p=0,16$); $I^2=34\%$

Teste de efeito global: $Z=1,92$ ($p=0,05$)



Adaptado de: Martinez-Zapata MJ, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD003229.¹¹

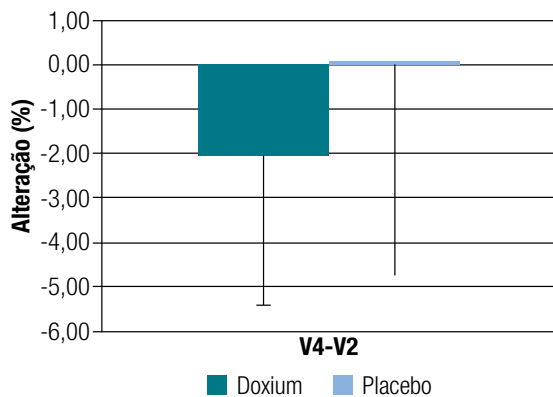
O resultado demonstrou superioridade do DC na redução do edema em termos absolutos em cm^3 ($-64,72 \times +0,76$) e também em termos relativos.¹² (Quadro 5) Quanto a dor e desconforto, novamente o DC foi superior em comparação ao placebo ($p=0,0071$), e na avaliação global entre examinadores e pacientes a impressão foi de maior eficiência no grupo que utilizou DC.¹²

Os efeitos colaterais foram, em sua maioria, leves e de remissão espontânea.¹²

Já Arceo *et al.*, de forma não usual, utilizaram a classificação de Widmer (inclusive os graus I e II, que poderiam ser comparados a CEAP de II a V) em pacientes sempre sintomáticos.¹³ Foram incluídos 352 pacientes consecutivos

tratados por nove semanas com DC. A análise incluía diâmetro, dores, câimbras, parestesia e peso nas pernas, avaliados no início do estudo e posteriormente a cada três semanas. Os resultados das análises qualitativas podem ser vistos no **quadro 6**, no qual todos os parâmetros apresentam melhora significativa em relação ao início do estudo ($p < 0,001$).¹³

Quadro 5. Alteração do volume relativo da perna após 8 semanas de tratamento



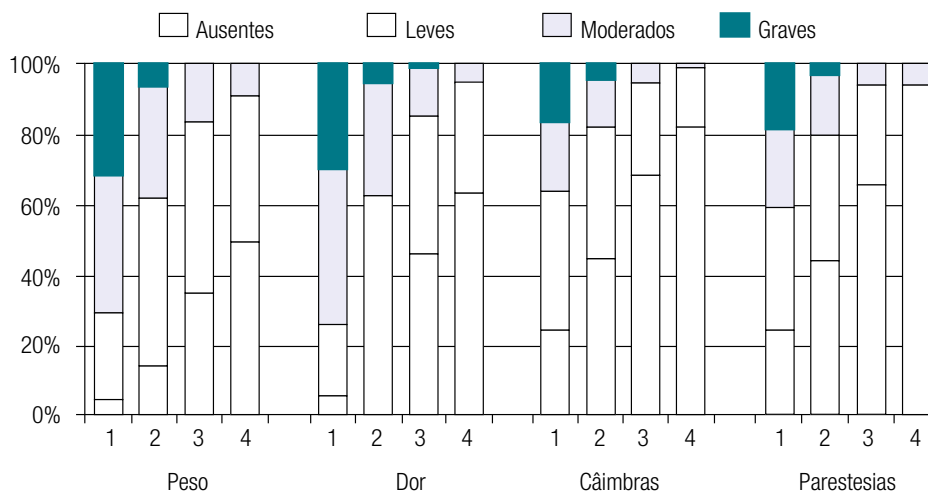
Adaptado de: Rabe E, et al. *Phlebology*. 2011;26(4):162-8.¹²

A circunferência das pernas também sofreu redução de cerca de 1 cm, observável já a partir do 21º dia de tratamento.¹³ Os efeitos colaterais foram considerados como normais e leves.¹³

Finalmente, Rabe *et al.*¹⁴ incluíram, em um estudo duplo-cego e randomizado, 351 pacientes (CEAP III ou IV) tratados agora por 12 semanas.¹⁴ As avaliações ocorreram no final do período de tratamento (12 semanas) e 12 semanas após o término.¹⁴ O objetivo principal foi aferir a alteração de volume, apenas do membro inferior mais acometido, através do método de excelência, a volumetria por deslocamento de água.¹⁴ O achado que chama a atenção nesse estudo foi a longa duração do efeito antiedematoso da medicação.¹⁴ A maior diferença pôde ser observada no final da 24ª semana (**Quadro 7**), mesmo após semanas sem a medicação, efeito muito interessante quando se pensa em tratamento de doença crônica com evolução prolongada, característica comum à doença venosa.¹⁴

A medicação foi bem tolerada pela maioria dos pacientes.

Quadro 6. As barras mostram a gravidade dos sintomas relatados no início do estudo e a cada visita de acompanhamento (3, 6 e 9 semanas)



Adaptado de: Arceo A, et al. *Angiology*. 2002;53(5):539-44.¹³

Quadro 7. Diminuição do volume do membro mais afetado após 24 semanas (grupo DC [-1,01±5,40] vs placebo [-0,08±3,46; $p=0,002$])¹⁴

Entre o fim e o início do estudo ^a	Estatística	Dobesilato de cálcio (n= 174)	Placebo (n= 177)	P ^b	Total (n= 351)
População ITT					
Variação relativa da WDV na perna mais patológica (%)	N	174	177	0,002 ^c	351
	Média ±DP	-1,01 ± 5,40	-0,08 ± 3,46		-0,54 ± 4,55
	Q1, Q3	-2,93, 0,94	-1,54, 1,78		-2,54, 1,33
	Mediana	-0,79	0,00		-0,27
	Mín., Máx.	-34,7, 28,4	-14,1, 11,0		-34,7, 28,4

ITT: intenção de tratar; WDV: volumetria por deslocamento de água; DP: desvio-padrão; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil.

Adaptado de: Rabe E, et al. *Phlebology*. 2016;31(4):264-74.¹⁴

CASO CLÍNICO 1

Paciente do sexo feminino, de 65 anos de idade, professora aposentada, referiu veias dilatadas acompanhadas de inchaço e sensação de peso nas pernas havia vários anos. Boa saúde, hipertensão leve controlada com enalapril. Ao exame, leve artrose de joelhos com tratamento conservador, negou diabetes ou cirurgias prévias. PA: 130 x 90; sobrepeso, com IMC de 29. Exame vascular: pulsos normais com edema moderado, IVC de classificação CEAP CIII sem insuficiência de safenas, apenas tributárias insuficientes e dilatadas. **(Figura 1)**

Figura 1. Paciente com IVC CEAP CIII



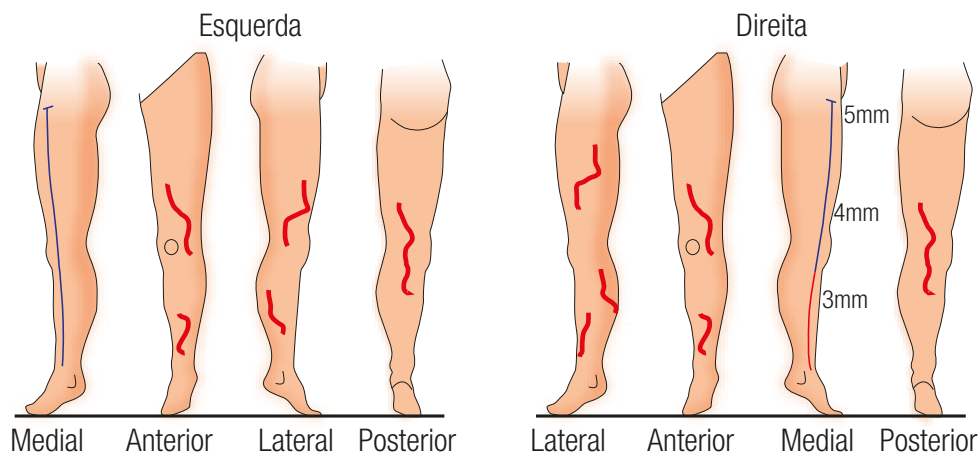
Fonte: Acervo do autor.

AO ULTRASSOM COM DOPPLER (USD): (FIGURA 2)

Evolução: pela idade e pelas comorbidades, contraindicaram-se procedimentos cirúrgicos. A paciente não estava segura sobre a chance de evolução com manchas secundárias ao tratamento escleroterápico. Já havia tentado usar meias de compressão, porém apresentou intolerância ao material de vários modelos. Devido a artrose nos joelhos, apresenta limitação em atividades físicas. Foi proposta a utilização de 500 mg (1 cápsula) 3 vezes ao dia (8/8 horas) durante 30 dias a princípio. A paciente retornou com melhora dos sintomas de peso e inchaço, mantendo-se o tratamento.

Comentários: esse é um caso bastante típico de paciente com características que impedem ou dificultam tratamentos invasivos, que amenizariam os sintomas por prazo normalmente mais longo. Também não é incomum a intolerância a elastocompressão nos CEAPs intermediários, que pode chegar a 30% em dois anos e a até 50% em três anos. A solução medicamentosa é ótima alternativa, com grande melhora da percepção de dor e de edema e, por conseguinte, da qualidade de vida dessa paciente.

Figura 2. Ultrassom com Doppler



Fonte: Acervo do autor.

CASO CLÍNICO 2

Paciente do sexo feminino, de 28 anos de idade, cabeleireira. Referiu ficar de pé por longos períodos, com dor e sensação de peso importantes nas pernas no final do dia, principalmente em períodos quentes e próximo do início dos ciclos menstruais. Saudável, porém sedentária. Ao exame, eutrófica e magra; IMC de 25, e não se observaram vasos, varizes nem mesmo edema nos membros inferiores. Ao USD dos membros inferiores, ausência de dilatação ou de refluxo no sistema venoso superficial e no profundo.

Comentários: quadro não tão frequente de dores com absoluta ausência de doença detectável pelo exame físico e mesmo por exames

complementares. Sem possibilidade de terapias invasivas, o tratamento basicamente recai sobre medidas clínicas, que incluem exercícios, elastocompressão e medicações flebotônicas. Um aspecto interessante seria repetir o exame de USD no final do dia, no período coincidente com a intensificação dos sintomas. Eventualmente, em uma porcentagem dos casos, é possível identificar refluxos segmentares a partir de tributárias ou perforantes.

Evolução: a paciente não tolerou a elastocompressão devido à sensação de calor, porém iniciou atividade física leve (caminhadas três vezes por semana) e o uso de DC 1.000 mg por dia, com melhora quase imediata (menos de cinco dias) dos sintomas. Mostrou-se extremamente satisfeita com o resultado.

CONCLUSÃO

O dobesilato de cálcio mostrou-se eficiente no controle dos principais sintomas relacionados à insuficiência venosa crônica, em especial dores ou desconforto, mas também inchaço das pernas. O efeito pôde ser observado no início do tratamento e se manteve por semanas após o término, característica muito útil no tratamento de doenças de evolução longa. Os efeitos colaterais foram considerados pouco frequentes e leves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FGR. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh vein study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(2):208-14.
2. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-52.
3. Amsler F, Rabe E, Blättler W. Leg symptoms of somatic, psychic, and unexplained origin in the population-based Bonn Vein study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(2):255-62.
4. Cornu-Thenard A, Uhl JF, Chleir F. The CEAP: usefulness and limitations. *March 1999 bulletin.* 9-14.
5. Abdel-Naby D, Duran W, Lal B, Padberg FJ, Pappas P. Pathogenesis of varicose veins and cellular pathophysiology of chronic venous insufficiency. In: Gloviczki P, Dalsing MC, Eklof B, Moneta GL, Wakefield TW. *Handbook of venous and lymphatic disorders: guidelines of the American Venous Forum.* 4 ed. Londres: Hodder Arnold; 2017. p. 61-70.
6. Correia S, Paulino A, Silveira L. Epidemiologia e fatores de risco. In: Alves CP, Almeida CC, Balhau AP. *Varizes dos membros inferiores: aspectos práticos.* Lisboa: Sociedade Portuguesa de Cirurgia; 2018. p. 69-76.
7. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269-83.
8. Agus GB, Allegra C, Antignani PL, Arpaia G, Bianchini G, Bonadeo P, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int Angiol.* 2005;21(suppl 2):1-116.
9. de Lima DC. As varizes na saúde do trabalhador: sintomas, tratamento e prevenção. *Ver Bras Med Trab.* 2019;17(4):589-93.
10. 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;S1078-5884(21)00979-5.
11. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Tuma SMU, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD003229.
12. Rabe E, Jaeger K, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology.* 2011;26(4):162-8.
13. Arceo A, Berber A, Treviño C. Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology.* 2002;53(5):539-44.
14. Rabe E, Ballarini S, Lehr L. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2016;31(4):264-74.



Conteúdo desenvolvido pelo departamento médico da DENDRITA HEALTH MARKETING®
Produção editorial: DENDRITA HEALTH MARKETING®
Copyright 2022

15117_APS_BRA_v5_IPA

DOBEVEN®

dobesilato de cálcio

Eficácia e rapidez no alívio dos sintomas da IVC, em todos os estágios das CEAP.^{1,2,3}

Do lado do paciente em
QUALQUER ESTÁGIO DO TRATAMENTO

Parceria Suíça Exclusiva no Brasil

Molécula Exclusiva*

CEAP 1, 2, 3, 4, 5, 6

APSEN

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=3920>

Referências: **1.** Bula do produto. **2.** Rabe E, Ballarini S, Lehr L; Doxium EDX09/01 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobessilate in the treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 2016;31(4):264-74. **3.** Allain H, Ramelet AA, Polar E, et al. Safety of calcium dobessilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drugs Safety*. 2004;27(9):649-60.

DOBEVEN® dobessilato de cálcio - FORMA FARMACÉUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES. Cápsula gelatinosa dura de 500 mg. Caixas com 5, 30 e 60 cápsulas. **USO ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES:** Prevenção secundária e estabilização da progressão da retinopatia diabética não proliferativa leve a moderada e para a melhora das manifestações clínicas de insuficiência venosa crônica dos membros inferiores. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao dobessilato de cálcio ou a qualquer um dos constituintes da formulação do produto. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Pacientes com insuficiência renal: A dosagem deve ser reduzida em caso de insuficiência renal terminal. Pediatria: A eficácia e segurança de Dobeven® não foram estabelecidas em crianças. Geriatria: As doses e cuidados para pacientes idosos são os mesmos recomendados para os adultos. Gravidez e amamentação: Dobeven® não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Nenhuma interação medicamentosa é conhecida, até o momento. Devido ao mecanismo de ação do dobessilato de cálcio, deve-se ter cautela na administração concomitante com outros antiagregantes plaquetários, anticoagulantes orais e/ou anticoagulantes sistêmicos e anti-inflamatórios não-esteroidais. Interferência em exames laboratoriais: o dobessilato de cálcio pode interferir nos resultados dos exames de creatinina, evidenciando valores inferiores aos esperados. **REAÇÕES ADVERSAS:** Reações comuns: dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, cefaleia, artralgia, mialgia, aumento da alanina aminotransferase. Reações incomuns: pirexia, calafrios, astenia, fadiga, reações de hipersensibilidade que incluem rash, dermatite alérgica, prurido, urticária, edema na face. Reações muito raras: reação anafilática. Agranulocitose, neutropenia e leucopenia foram descritas no período pós-comercialização. Achados laboratoriais: diminuição na contagem dos leucócitos, aumento na alanina aminotransferase, redução nos níveis de ácido úrico. **POSOLOGIA:** A duração do tratamento varia de caso a caso e fica a critério do médico prescritor. **Na retinopatia diabética:** Uma dose de 500 mg (1 cápsula) 3 vezes ao dia (8/8 horas) ou de 1.000 mg (2 cápsulas) 2 vezes ao dia (12/12 horas). **Na insuficiência venosa crônica:** A dose recomendada é de 500 mg (1 cápsula) 3 vezes ao dia (8/8 horas). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS - 1.0118.0612. **APSEN FARMACÉUTICA S.A. Dobeven_V03.**

CONTRAINDICAÇÕES: Dobeven® é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao dobessilato de cálcio ou a quaisquer outros componentes da formulação. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Nenhuma interação medicamentosa é conhecida, até o momento.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados para prescrever ou dispensar medicamentos. É proibida a reprodução ou transmissão parcial ou total do conteúdo deste material por qualquer meio sem autorização prévia da Apesen Farmacêutica.

