



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

ARYANNE TEIXEIRA OLIVEIRA

**Castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.) : Um agente em potencial
como tratamento dos distúrbios circulatórios causados pelos
anticoncepcionais hormonais orais.**

**CAMPINA GRANDE
2021**

ARYANNE TEIXEIRA OLIVEIRA

Castanha da Índia (*Aesculus hippocastanum* L.) : Um agente em potencial como tratamento dos distúrbios circulatórios causados pelos anticoncepcionais hormonais orais”.

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC,
Departamento de Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba
(UEPB), como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Ciências
Farmacêuticas.

Área de concentração: Fitoterapia

Orientador: Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda.

**CAMPINA GRANDE
2021**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

O48c Oliveira, Aryanne Teixeira.
Castanha da índia (*Aesculus hippocastanum* L.)
[manuscrito] : Um agente em potencial como tratamento dos distúrbios circulatórios causados pelos anticoncepcionais hormonais orais / Aryanne Teixeira Oliveira. - 2021.
39 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.

"Orientação : Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda, Departamento de Farmácia - CCBS."

1. Castanha-da-índia. 2. *Aesculus hippocastanum* L. 3. Distúrbios circulatórios. 4. Anticoncepcionais. 5. Fitoterapia. I. Título

21. ed. CDD 615.321

ARYANNE TEIXEIRA OLIVEIRA

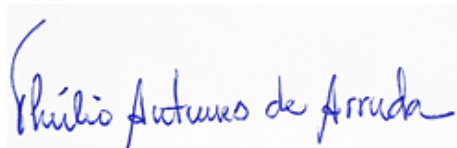
**Castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.): Uma revisão bibliográfica e
“Um agente em potencial como tratamento dos distúrbios circulatórios
causados pelos anticoncepcionais hormonais orais”.**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC,
Departamento de Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba
(UEPB), como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Ciências
Farmacêuticas.

Área de concentração: Fitoterapia.

Aprovada em: 20/05/2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Thulio Arruda(Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. PhD. Ivana Maria Fechine
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Lindomar de Farias Belém
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sua graça e misericórdia, por todos seus benefícios para comigo.

Aos meus pais, Edna e José, por todo amor e dedicação que exerceram por mim, pelas orações e pelo apoio.

A minha irmã, melhor amiga e companheira, Dayane, por ser um exemplo de mulher e profissional para mim, e por estar sempre ao meu lado.

Ao meu noivo, Georgiano Almeida, pela paciência, apoio nos momentos que mais precisei, e por sempre torcer e acreditar em mim.

Ao meu orientador, com muita admiração, Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda, por ser um exemplo de ser humano e farmacêutico, pela amizade, apoio, e orientação. Meus sinceros agradecimentos por sua paciência e dedicação.

A todos os professores do curso de Farmácia, pela paciência, dedicação no ensino prestado nas aulas, cada um de forma especial contribuiu para a conclusão desse trabalho e conseqüentemente para a minha formação profissional.

RESUMO

A castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L) é uma planta utilizada principalmente no tratamento da insuficiência venosa, fragilidade capilar, varizes e flebites. O seu princípio ativo, a β -escina, é uma saponina – principal responsável pelas suas propriedades anti-edematosa, anti-inflamatória, venotônica e vasoprotetora. Dessa forma, o presente estudo objetivou analisar as evidências científicas sobre o uso da castanha-da-índia no tratamento de distúrbios circulatórios, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a fim de propor seu uso como profilaxia para combater os danos à homeostasia causados pelos anticoncepcionais hormonais orais, um dos fatores desencadeantes para a trombose. Foram analisados 5 artigos, sendo desses artigos, 1 de revisão bibliográfica, 2 de estudos qualitativos e quantitativos, 1 de estudo “in vivo” e 1 de estudo “in vitro”. Os artigos mostraram que a castanha-da-índia é eficaz para o tratamento de insuficiência venosa, ativa a circulação sanguínea e favorece o retorno venoso, prevenindo acidentes vasculares, estase venosa, espasmos vasculares e tromboflebites, sendo uma escolha excelente para o tratamento de diversos distúrbios circulatórios.

Palavras-Chave: Castanha-da-índia. *Aesculus hippocastanum* L. Distúrbios circulatórios. Anticoncepcionais hormonais orais.

ABSTRACT

The horse chestnut (*Aesculus hippocastanum L*) is a phytotherapeutic herbal mainly in the treatment of venous insufficiency, varicose veins and phlebitis. Its active principle is the β -escin, a saponin, mainly responsible for its anti-edematous, anti-inflammatory, venotonic and vasoprotective properties. Thereby, the present study aimed to analyze the scientific evidences about the use of horse chestnut to aid in the treatment of circulatory disorders through a systematic review of the literature, and to propose its use as prophylaxis to combat the damage to homeostasis caused by oral hormonal contraceptives, a triggering factors for thrombosis. Five articles were analyzed, being these articles, one from a bibliographic review, two from qualitative and quantitative studies, one from an "in vivo" study and one from an "in vitro" study. The articles showed that horse chestnut is effective for the treatment of venous insufficiency, activates blood circulation and favors venous return, preventing strokes, venous stasis, vascular spasms and thrombophlebitis, being an excellent choice for the treatment of various circulatory disorders.

Keywords: Horse chestnut. *Aesculus hippocastanum L*. Circulatory disorders. Oral hormonal contraceptives.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1	Ciclo menstrual	12
Figura 2	Esquema geral da coagulação sanguínea	14
Figura 3	Sistema de fibrinólise e fatores antitrombóticos	15
Figura 4	Alterações na homeostasia sanguínea pelo uso de AHO	20
Figura 5	Castanheiro da Índia, seu fruto e sementes.	21
Figura 6	Estrutura química da Escina.	22
Figura 7	Mecanismo de ação da Escina.	24
Figura 8	Fluxograma da revisão da literatura realizada.	27
Quadro 1	Artigo com metodologia de revisão bibliográfica	28
Quadro 2	Artigo com metodologia de estudos qualitativos	29
Quadro 3	Artigo com metodologia de estudo “in vivo”	30
Quadro 4	Artigo com metodologia de estudo “in vitro”	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AHO	Anticoncepcionais Hormonais Orais
COC	Contraceptivos Orais Combinados
FSH	Folículo Hormônio Estimulante
FT	Fator Tecidual
LH	Hormônio Luteinizante
SHBG	Proteína Ligadora de Hormônios Sexuais
TA	Trombose Arterial
TFPI	Inibidor da Via do Fator Tecidual
TV	Trombose venosa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
2.1	Anticoncepcional	11
2.1.1	Anticoncepcionais hormonais orais e alterações na homeostasia	12
2.1.2	Anticoncepcional ideal	20
2.2	Castanha-da-índia	21
2.2.1	Castanha-da-índia e anticoncepcional	25
3	METODOLOGIA	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
6	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Desde a Antiguidade, o ser humano vem aprendendo a se adaptar às circunstâncias e a tirar do meio ao seu redor sua sobrevivência, como, por exemplo, a caça para fins alimentares. Do mesmo modo, se desenvolveu o conhecimento a respeito das plantas e suas utilizações. Esse conhecimento influencia significativamente a pesquisa de novos fármacos e, conseqüentemente, na cura de várias doenças (RANGEL; BRAGANÇA, 2009).

O Brasil é um dos países com maior biodiversidade do mundo, contando com um valor aproximado de mais de 20% do número total de espécies do planeta. Essa rica biodiversidade é acompanhada por uma longa aceitação de uso de plantas medicinais e conhecimento tradicional associado (JARDIM, 2016).

Medicamentos fitoterápicos são medicamentos que contêm exclusivamente matérias-primas vegetais ativas. A expansão da fitoterapia pode ser atribuída a diversos fatores tais como: os efeitos adversos de fármacos sintéticos, a preferência dos consumidores por tratamentos “naturais”, a validação científica das propriedades farmacológicas de espécies vegetais, o desenvolvimento de novos métodos analíticos colocados à disposição do controle de qualidade, o desenvolvimento de novas formas de preparações e administrações de produtos fitoterápicos, um melhor conhecimento químico, farmacológico e clínico das drogas vegetais e seus derivados (CAÑIGUERAL et al., 2003).

Entretanto, assim como qualquer outro medicamento, os fitoterápicos devem oferecer qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança de uso. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela regulamentação das plantas medicinais e seus derivados (RDC 26/2014).

Dentre os fitoterápicos comercializados no país se destaca, por suas atividades farmacológicas, a Castanha-da-Índia (*Aesculus hippocastanum L.*), uma árvore nativa dos Bálcãs, região do Cáucaso e do leste asiático, que é hoje encontrada em todo o mundo. A escina, seu princípio ativo, são atribuídas propriedades anti-edematosa, venotônica, vasoprotetora e anti-inflamatória, sendo a sua indicação clínica para o tratamento da insuficiência venosa, varizes, edemas periféricos, flebites, hemorroidas, febre e hiperplasia prostática (ARAÚJO, 2008).

O sistema hemostático é responsável por manter a correta fluidez sanguínea, evitando processos hemorrágicos e trombóticos. Esse sistema de controle é composto por três etapas: vasoconstrição, tampão plaquetário e coagulação (FERREIRA et al, 2010). Para evitar a oclusão do vaso, o processo de coagulação deve se limitar à área onde ocorreu o dano. Uma vez iniciada a coagulação, os fatores anticoagulantes são também estimulados e assim impedem o crescimento descontrolado do coágulo, ao mesmo tempo que iniciam sua dissolução (RODRÍGUEZ et al, 2015). No entanto, se houver um desequilíbrio na homeostase, processos trombóticos podem ocorrer.

A formação de um quadro trombótico depende da associação de um fator de risco hereditário e um fator de risco adquirido. Rudolph Virchow, ainda no século XIX, teorizou que a trombose resulta da presença de pelo menos um dos três fatores a seguir (denominados tríade de Virchow): lesão endotelial, anormalidades do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade. Os anticoncepcionais hormonais orais estão incluídos dentro da categoria de hipercoagulabilidade, como um fator de risco adquirido (PADOVAN & FREITAS, 2015).

Os contraceptivos hormonais orais, também chamados pílulas anticoncepcionais, surgiram na década de 60, com a finalidade de impedir a concepção. A utilização desse método trouxe vários benefícios à saúde da mulher para além da contracepção, tais como a regularização do ciclo menstrual, redução do fluxo menstrual e das cólicas, da acne, do hirsutismo, entre outros (MOREIRA et al, 2016). Entretanto, o seu uso foi associado a diversos efeitos colaterais, sendo o desencadeamento de doenças cardiovasculares e eventos trombóticos os mais alarmantes.

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é realizar um estudo de revisão sistemática da literatura científica sobre o uso da castanha-da-índia no tratamento de distúrbios da circulação, estabelecendo uma relação com o possível benefício na homeostasia, quanto a sua associação aos anticoncepcionais hormonais orais.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Anticoncepcional

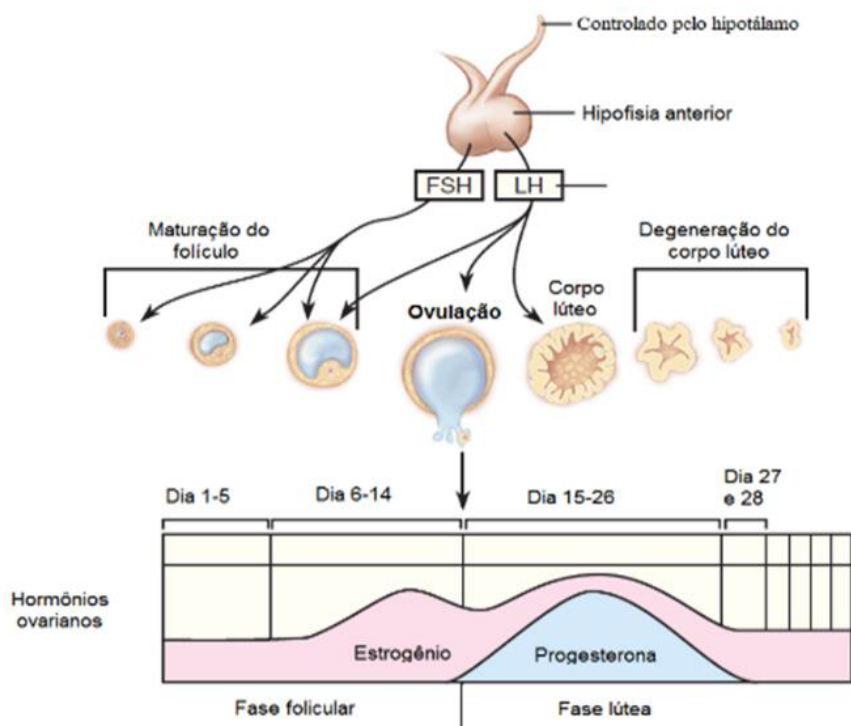
Os métodos contraceptivos têm como principal objetivo impedir a concepção e podem ser classificados em reversíveis (comportamentais, de barreira, dispositivos intrauterinos, hormonais e os de emergência) e irreversíveis, ou definitivos (laqueação das trompas de Falópio e vasectomia), sendo o preservativo camisinha e a vasectomia os únicos destinados aos homens. Dos contraceptivos reversíveis, os anticoncepcionais hormonais orais (AHO) são a principal escolha das mulheres em países em desenvolvimento como o Brasil (BAHAMONDES et al., 2011).

Os contraceptivos hormonais orais, também chamados pílulas anticoncepcionais, surgiram na década de 60, com a finalidade de impedir a concepção, proporcionando assim às mulheres um maior e mais consciente controle e planejamento familiar. Esses são hormônios sintéticos, utilizados de forma isolada (minipílulas), contendo apenas um progestogênio, ou associada, compostos por um estrogênio e um progestogênio – Agem impedindo o amadurecimento do ovócito II e, como consequência, não ocorre a ovulação (PAZ; DITTERICH, 2009).

Os hormônios Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH) são produzidos pela glândula hipófise, presente no cérebro. Seus níveis durante o ciclo menstrual se alteram e quando atingem um nível máximo induzem a produção do estrogênio e da progesterona no ovário e com isso ocorre a ovulação (SOUZA & ANDRADE, 2013).

O objetivo dos AHO é resultar em ciclos reprodutivos femininos anovulatórios, ou seja, sem ovulação. Esta finalidade é atingida através do estrogênio, com ou sem progesterona, presente nos anticoncepcionais hormonais que tem efeito no hipotálamo e na hipófise ocasionando a inibição de secreção do Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), conseqüentemente do FSH e do LH, indispensável para que ocorra a ovulação (SOUZA & ANDRADE, 2013).

Figura 1. Ciclo menstrual.



Fonte: google imagem.

2.1.1 Anticoncepcionais hormonais orais e alterações na homeostasia

A utilização dos contraceptivos orais combinados (COC) trouxe vários benefícios à saúde da mulher para além da contracepção, tais como a regularização do ciclo menstrual, redução do fluxo menstrual e das cólicas, da menorragia e anemia, da dismenorreia, como tratamento da síndrome de ovário policístico, da endometriose, a redução do risco de câncer no endométrio e no ovário, e a diminuição de acne e hirsutismo (MOREIRA et al, 2016).

Entretanto, o seu uso foi associado a diversos efeitos colaterais, sendo o desencadeamento de doenças cardiovasculares e eventos trombóticos, os mais alarmantes, o que levou ao desenvolvimento de formulações com doses cada vez mais baixas, e à síntese de novos esteroides, contribuindo, assim, para a redução desses efeitos colaterais.

No ano de 1960, as pílulas continham 150 µg de estrogênio e 10 mg de progestagênio, atualmente, os anticoncepcionais são compostos por menos de 50 µg de estrogênio e 1,5 mg de progestagênio. Os COC são divididos em primeira, segunda, terceira e quarta geração, decorrente das alterações de composição das

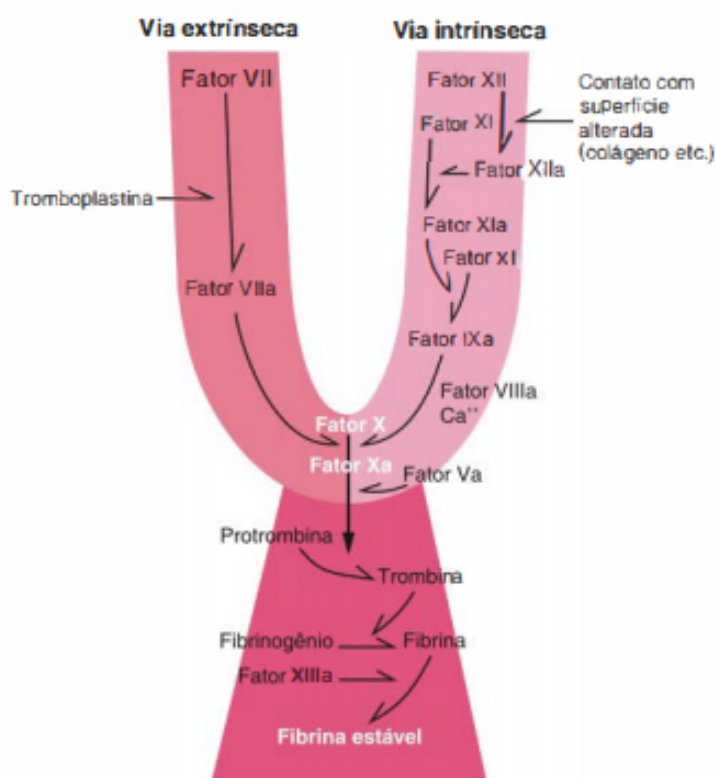
pílulas anticoncepcionais, sendo a cada geração, a dosagem de hormônios diminuída (FERREIRA et al. 2019).

Apesar da redução das doses, os efeitos colaterais, mesmo que menos frequentes, ainda se fazem presentes. O principal “vilão” associado a tais efeitos negativos é o estrogênio, o etinilestradiol, que quando presente na corrente sanguínea aumenta os fatores de coagulação e diminui os inibidores, sendo esse efeito dose dependente, mas é conhecido hoje que o tipo de progestagênio associado também exerce uma certa influência (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

O sistema hemostático é responsável por manter a correta fluidez sanguínea evitando processos hemorrágicos e trombóticos. Esse sistema de controle é composto por três etapas: vasoconstrição, tampão plaquetário e coagulação. A vasoconstrição consiste na compressão imediata do vaso afetado, de modo a diminuir o fluxo sanguíneo no local evitando a perda excessiva de sangue. A segunda etapa consiste na agregação plaquetária, na qual várias plaquetas se aderem formando um tampão plaquetário, devido à ativação das vias intrínseca (colágeno e fator de von Willebrand - vwf) e extrínseca (fator tecidual). Por fim, com a ativação do fator X, há a conversão do fibrinogênio em fibrina, ocorrendo a formação de uma massa semissólida no local afetado (FERREIRA et al, 2010).

A via extrínseca da coagulação se inicia por meio da ativação do fator VII plasmático pelo fator tecidual (FT), o qual se transforma em fator VII ativo (FVII a), ativando a seguir o fator X. Já a via intrínseca entra em ação a partir da ativação do fator XII (Figura 2). Nessa via os fatores XI, IX, VII vão sendo ativados, de forma consecutiva, até ocorrer a ativação do fator X. Portanto, tanto a via intrínseca como a extrínseca culminam em uma via comum, ambas ativando o fator X. Após a ativação do fator X, a protrombina será formada, ativando, posteriormente, a trombina que irá converter o fibrinogênio em fibrina, estabilizando o coágulo por meio da formação de ligações cruzadas (FERREIRA et al, 2010).

Figura 2. Esquema geral da coagulação sanguínea a partir das vias intrínseca (plasmática) e extrínseca (tecidual).



Fonte: Bogliolo, 2011, p.154.

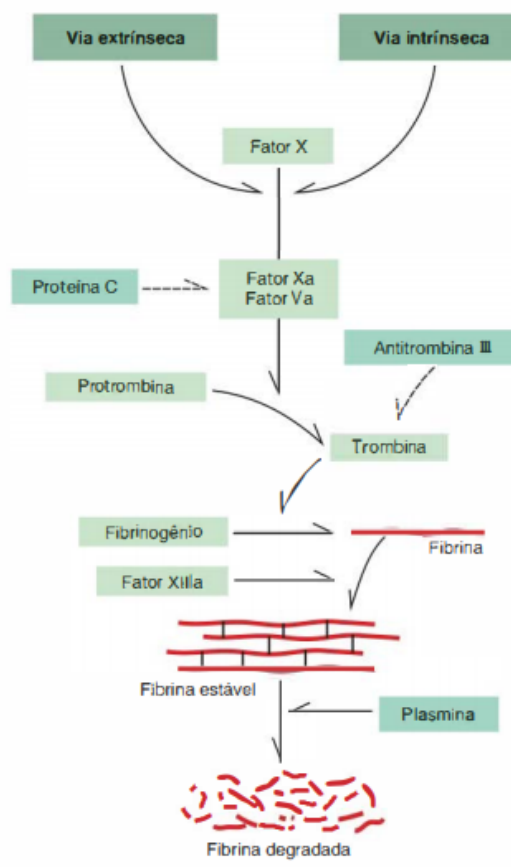
Para evitar a oclusão do vaso, o processo de coagulação deve se limitar à área onde ocorreu o dano. Uma vez iniciada a coagulação, os fatores anticoagulantes são também estimulados e assim impedem o crescimento descontrolado do coágulo ao mesmo tempo que iniciam sua dissolução.

Quatro anticoagulantes naturais impedem que haja a obstrução do vaso, sendo eles: inibidor da via do fator tecidual (TFPI), proteína S, proteína C e antitrombina. O TFPI forma um complexo (FT/FVIIa/FXa/TFPI) que irá inativar os fatores ativados durante o processo de coagulação. A proteína C, dependente de vitamina K, utiliza como cofator a proteína S, que irá promover a inativação dos cofatores pró-coagulantes dos fatores Va e VIIIa. Já a antitrombina promove a inibição da atividade da trombina, além dos fatores FIXa, FXa, FXIa e FXIIa (RODRÍGUEZ et al, 2015).

Para a desintegração do coágulo, após o vaso ser reparado, a fibrina é quebrada em fragmentos pela enzima plasmina, que circula pelo plasma na forma inativa (plasminogênio) – esse processo é denominado fibrinólise (FERREIRA et al,

2010). No entanto, se houver um desequilíbrio na homeostase, processos trombóticos podem ocorrer.

Figura 3. Sistema de fibrinólise e fatores antitrombóticos.



Fonte: Bogliolo, 2011, p.155.

Trombos são massas sólidas formados pela coagulação do sangue. Eles podem se formar nos vasos e artérias (BRASILEIRO FILHO, 2011). Os trombos arteriais ou cardíacos geralmente se iniciam nos locais de lesão endotelial, sendo a aterosclerose sua principal causa. As localizações mais comuns para os trombos arteriais são as artérias coronárias, cerebrais e femorais. Já os trombos venosos são encontrados, em geral, quando há estase venosa, com diminuição da velocidade sanguínea, facilitando a interação de fatores sanguíneos na parede venosa alterada. As veias dos membros inferiores são as mais comumente envolvidas (90% dos casos). Os trombos venosos superficiais ocorrem, normalmente, nas veias safenas, no contexto das varicosidades (KUMAR et al, 2010).

Após o desenvolvimento do trombo, o fluxo contínuo do sangue que passa pelo coágulo, provavelmente vai soltá-lo e causar seu escoamento pelo sangue. Esses coágulos que circulam livremente são conhecidos como êmbolos.

Trombos arteriais formam êmbolos que se dirigem à grande circulação e se alojam principalmente:

1. no cérebro, gerando acidente vascular cerebral isquêmico;
2. nas artérias mesentéricas, podendo provocar infarto intestinal, muitas vezes fatal;
3. baço ou rins, resultando em infartos geralmente desprovidos de consequências sérias para o paciente;
4. membros inferiores, provocando isquemia e dor; se a obstrução não é desfeita, surge necrose nas extremidades, podendo comprometer grande parte do membro afetado (BRASILEIRO FILHO, 2011).

Dos trombos venosos se destacam êmbolos, que através da corrente sanguínea podem se alojar nas artérias pulmonares, provocando embolia pulmonar. As consequências da embolia pulmonar dependem, sobretudo, do tamanho e do número dos êmbolos (BRASILEIRO FILHO, 2011). Grandes êmbolos são alojados na principal artéria pulmonar ou em seus ramos principais na bifurcação, podendo levar a uma morte súbita, em grande parte como resultado do bloqueio do fluxo sanguíneo pelos pulmões ou por insuficiência aguda do lado direito do coração. Êmbolos menores se deslocam para os vasos mais periféricos onde podem causar hemorragia ou infarto, podem ainda se deslocar para as veias dos membros inferiores, ocorrendo nas veias superficiais ou profundas da perna (KUMAR et al, 2010).

O desenvolvimento de trombose pelo uso dos COC se explica pela presença de receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos essa interação desencadeia o aumento da geração de trombina e fibrinogênio, levando a um estado de hipercoagulabilidade (BRITO et al, 2011; BRASILEIRO FILHO, 2011).

A formação de um quadro trombótico depende da associação de um fator de risco hereditário e um fator de risco adquirido. Sendo, segundo a teoria da Tríade de Virchow (séc.XIX), a trombose resultante da presença de um ou mais fatores, entre os três: lesão endotelial, anormalidades do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade . Os anticoncepcionais orais estão incluídos dentro da categoria de

hipercoagulabilidade, como um fator de risco adquirido (PADOVAN & FREITAS, 2015).

Os principais fatores hereditários associados ao desenvolvimento de trombose são o histórico familiar, portadoras do fator V de Leiden da coagulação (resistente à inativação pela proteína C), deficiência de fatores anticoagulantes como antitrombina, proteína S ou proteína C, e a mutação no gene da protrombina G20210A (MIDDELDOR, 2013).

O risco aumentado para trombose venosa (TV) foi primariamente associado ao componente estrogênico dos contraceptivos orais de forma dose-dependente. No entanto, tanto o estrogênio quanto o progestagênio presente nos COC influenciam no risco de trombose (VIEIRA et al, 2007).

O etinilestradiol induz o aumento da síntese hepática de trombina, dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e a redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S, proteína C e antitrombina) e dos ativadores do plasminogênio tissular na parede dos vasos (responsáveis por converter a proenzima plasminogênio em plasmina, que é uma enzima fibrinolítica). Em relação aos estrogênios naturais estradiol e valerato de estradiol, sucessores do etinilestradiol, mostraram menor grau de alteração da hemostasia sanguínea do que o etinilestradiol (ROTT, 2012).

Os progestagênios, por possuírem afinidade não só aos receptores de progesterona, mas também aos receptores de outros esteroides, como estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides, são capazes de modular o efeito do estrogênio na hemostasia. Sendo assim, o risco para TV depende não só da dose de estrogênio utilizado, mas também do progestagênio escolhido para a associação (VIEIRA et al, 2007).

Os COC que contêm os progestagênios noretisterona (1ª geração), levonorgestrel, ou norgestimato (2ª geração), com maior efeito androgênico, ou seja, parecido com hormônios masculinos e menor poder estrogênico, são os que apresentam o risco mais baixo de TV, e aqueles que contêm acetato de ciproterona (1ª geração), desogestrel ou gestodeno (3ª geração), ou drospirenona (4ª geração) possuem maior risco, pois possuem um menor efeito androgênico e maior poder estrogênico. Com relação aos progestagênios isolados, chamados de minipílulas, não geram um aumento significativo de risco para TV (MACEDO, 2001).

Em relação ao tempo de uso dos COC, os riscos são maiores no primeiro ano, devido à exposição a um novo fator desencadeante, a hipercoagulabilidade (PADOVAN & FREITAS, 2015). Contudo, esse fato não ocorre em todas as mulheres, havendo uma clara associação entre fatores predisponentes já existentes, como a genética favorável a eventos vasculares, idade mais avançada e tabagismo.

Assim como para TV, o uso de COC também está associado à elevação do risco para trombose arterial (TA). Esse risco está diretamente relacionado à dose do componente estrogênico, mesmo que em baixa dosagem. Ao contrário da TV, o tipo de progestagênio associado ao etinilestradiol não modifica de forma significativa o risco de trombose arterial (ESHRE, 2006).

Os riscos de complicações trombóticas arteriais são maiores em mulheres que fazem uso de COC e possuem fatores de risco vascular adicionais, como hipertensão, diabetes, obesidade, fumo e enxaquecas. Vale ressaltar que a TA é menos frequente na idade reprodutiva que o TV (01 caso de TA para cada 5-10 casos de TV) (GIROLAMI et al,2007).

Além disso, os anticoncepcionais combinados promovem a supressão do LH, resultando na inibição da biossíntese de androgênios e na estimulação da SHBG (proteína ligadora de hormônios sexuais), que se liga aos androgênios livres e leva à queda dos androgênios biologicamente ativos. Essa fração livre é a parte ativa que tem a característica anabólica proteica generalizada sobre o organismo. Com a diminuição dos androgênios livres (ativos), há também uma redução do anabolismo proteico (PRIMO et al, 2017).

Com a síntese proteica reduzida, mais proteínas serão quebradas. Essas, quando em excesso, podem ser convertidas em ácidos graxos e armazenadas como triacilgliceróis, o que gera alterações nas vias metabólicas lipídicas (NELSON & COX, 2014). Algumas investigações apontam essas alterações como determinante para o risco de aterosclerose – marcador inicial de diversas doenças cardiovasculares, caracterizadas pelo acúmulo progressivo de lipídios, células inflamatórias, células musculares lisas e tecido conjuntivo na íntima das artérias de médios e grandes calibres (BARTER et al. 2006).

Em concordância, outros estudos mostram que usuárias de AHO apresentaram maiores níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, índice HDL-c/LDL-c e PCR-us que as não usuárias. As usuárias de anticoncepcionais de média dose apresentaram maiores níveis de dímero D do que as não usuárias e

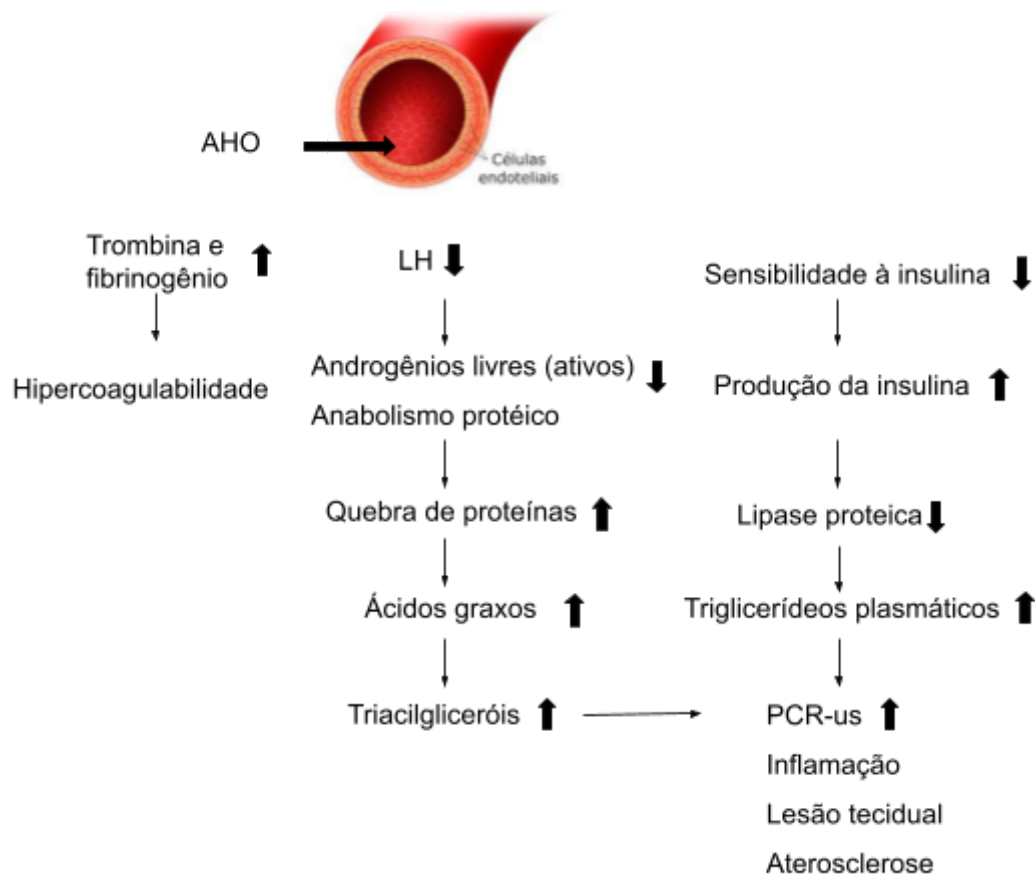
maiores níveis de triglicerídeos do que as usuárias de anticoncepcionais de baixa dose. Triglicerídeos, PCR-us e dímero D apresentaram correlação positiva uns com os outros, o que, além de provocar alterações no peso, pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e tromboembólicas devido a alterações no perfil lipídico e hemostático . A PCR-us é uma proteína que tem seu nível aumentado quando os vasos sanguíneos ficam inflamados, sendo possível medir o risco cardiovascular por meio dela (GUEDES et al 2018).

Estudos feitos em ratos demonstram que o estrógeno influencia nos receptores de insulina e causa deterioração do metabolismo dos carboidratos e queda na sensibilidade da insulina (GONZÁLEZ et al, 2002). O decréscimo da sensibilidade se dá conforme a ação das progestinas, hormônios sintéticos encontrados nos AHO que tentam mimetizar a ação da progesterona e reduzem a sensibilidade à insulina, o que desencadeia alterações metabólicas que vão desde o aumento dos triglicerídeos de jejum até ao aumento da inflamação vascular. (MARTINS, 2009).

Essas mudanças provocam acréscimo da produção da insulina para manter a glicemia em níveis adequados e o suprimento da glicose na célula muscular. O aumento nos níveis da insulina circulantes provoca a diminuição da atividade da lipase proteica e, conseqüentemente, a diminuição na captação e utilização dos triglicerídeos pelo tecido muscular. Isso eleva a quantidade dos triglicerídeos plasmáticos e, portanto, da VLDL e LDL circulantes (QUINTÃO et al, 2011). O aumento da retenção de LDL-c e VLDL-c à parede arterial aumenta a permeabilidade endotelial, facilitando a adesão de monócitos ao endotélio. Esse mecanismo pode induzir a lesão endotelial, assim como o aumento da insulina, que pode provocar aumento da PCR-us (SANTOS et al, 2016).

Figura 4. Alterações na homeostasia sanguínea pelo uso de AHO.

AHO- Anticoncepcionais hormonais orais, LH- Hormônio luteinizante.



Fonte: Autor.

2.1.2 Anticoncepcional ideal

Os COCs mais antigos, que contêm progestagênios de 1° ou 2° geração (noretisterona, levonorgestrel, ou norgestimato) têm ação androgênica, ou seja, parecida com hormônios masculinos e, por isso, podem aumentar oleosidade da pele, acne e hirsutismo. Por outro lado, esses COCs podem elevar a libido e apresentam um menor risco para trombose (PADOVAN & FREITAS, 2015).

Já os COCs de 3° e 4° geração (desogestrel, gestodeno, drospirenona) possuem uma ação antiminerlocorticóide e antiandrogênico, diminuindo o inchaço provocado pelos anticoncepcionais, regulam a oleosidade da pele, e conseqüentemente a acne, e também o aparecimento de pelos no rosto, mas elevam o risco para trombose (ELGER et al, 2003).

No caso das minipílulas, que são apenas progestagênios isolados, não geram um risco significativo para trombose, porém, possuem eficácia diminuída (RATHKE

et al., 2001), podem levar a alterações na menstruação e estão associadas a piora do quadro de acne em mulheres que já sofrem com o problema (M.D SAÚDE).

As minipílulas seriam a melhor opção para mulheres com predisposição a eventos trombóticos, mas no caso do uso do anticoncepcional para o tratamento de acne ou irregularidade da menstruação esse já não seria o mais recomendável. Dessa forma, os COC de 3° e 4° geração são os mais indicados para os casos de acne e hirsutismo, já os de 1° e 2°, para a queda de libido. Sendo assim, cada caso deve ser avaliado e considerados os benefícios e desvantagens de cada tratamento, conforme o quadro geral da paciente.

2.2 Castanha-da-índia

Aesculus hippocastanum L., conhecida popularmente como castanha-da-índia, pertence à família Hippocastanaceae, é natural dos Bálcãs, região do Cáucaso e do leste asiático, mas é hoje encontrada dispersa em todo o mundo. Seu rápido crescimento, fácil adaptação ao solo, clima e altitude, e sua excelente resistência às condições ambientais, ajudaram nessa dispersão. As partes usadas para fins medicinais são as sementes que devem estar secas e maduras (SIRTORI, 2001).

Figura 5 – Castanheiro-da-índia, seu fruto e sementes.

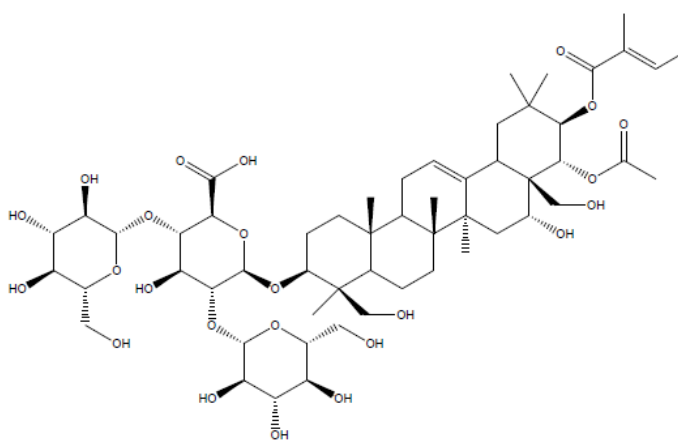


Fonte: google imagens.

O castanheiro-da-índia é uma árvore caducifolia originária da Península Balcânica, que pode chegar a 36 metros. Suas flores são brancas ou rosas com pequenas manchas vermelhas. As folhas são grandes, formando de cinco a sete folhetos e a fruta é redonda com uma casca espessa, verde e espinhosa, contendo uma semente marrom brilhante chamada de castanha (COSTA et al., 2016).

A composição química da espécie é variada, encontrando-se: saponinas, flavonóides, taninos, óleos, vitaminas (B, K1, C, pró-vitamina D), entre outros compostos químicos, sendo seu constituinte químico principal a escina (Figura 5), uma mistura natural de saponinas triterpênicas. Saponinas são glicosídeos de esteróides ou de terpenos policíclicos; são estruturas com caráter anfifílico, parte da estrutura com característica lipofílica (triterpeno ou esteróide) e outra hidrofílica (açúcares). Essa característica determina a propriedade de redução da tensão superficial da água e suas ações detergentes e emulsificantes (SCHENKEL et al., 2001).

Figura 6 – Estrutura química da escina.



Fonte: google imagens.

A escina existe em duas formas, α e β , sendo a β escina sua forma ativa. A esse componente químico são atribuídas propriedades venotônica, vasoprotetora, anti-edematosa e anti-inflamatória, sendo a sua indicação clínica para o tratamento da insuficiência venosa, fragilidade capilar, varizes, edemas periféricos, flebites, peso e dor nas pernas e hemorroidas, todas suportadas por investigações experimentais (SIRTORI, 2001).

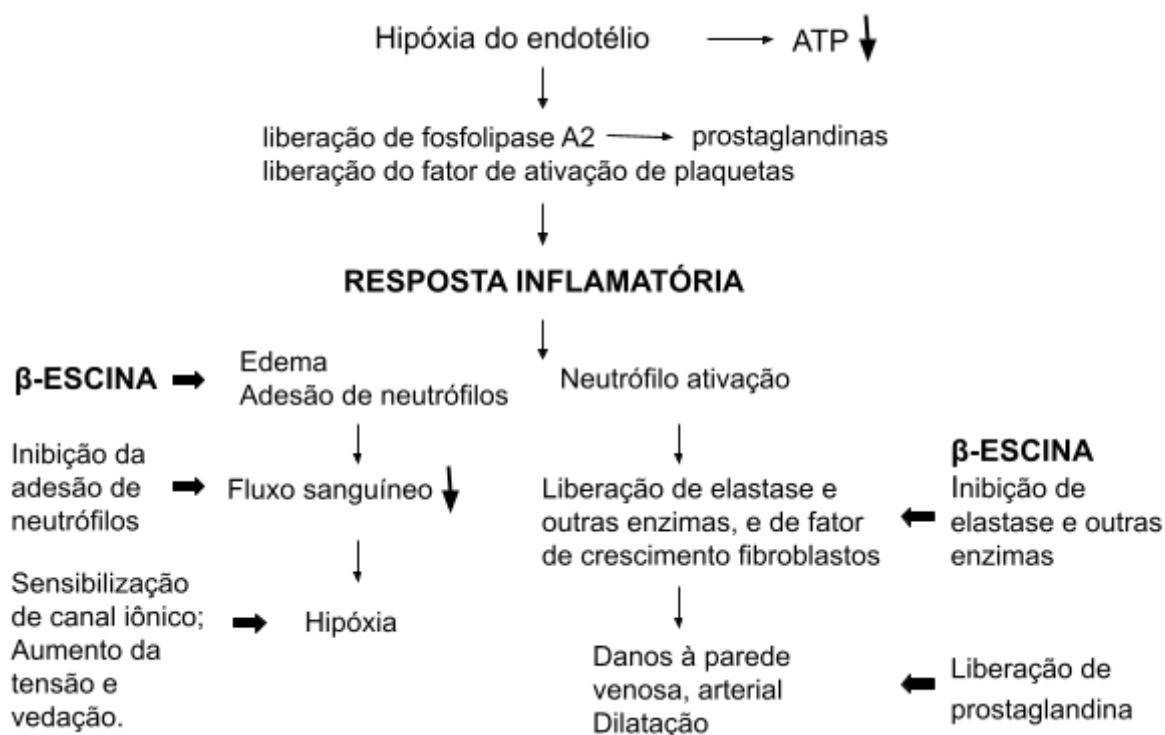
Essas propriedades se devem a um mecanismo molecular identificado como permeabilidade vascular seletiva, que permite uma maior sensibilidade dos canais

de cálcio aos íons, o que leva ao aumento da tensão e vedação dos mesmos e, como resultado, a uma diminuição da inflamação causada pela hipóxia do endotélio venoso ou arterial, diminuindo assim a fragilidade e a permeabilidade dos capilares. Essa ação resulta na ativação da circulação sanguínea e melhora da microcirculação, favorecendo o retorno venoso e prevenindo acidentes vasculares, estase venosas, espasmos vasculares e tromboflebitis (SIRTORI, 2001).

Sua ação normalizadora sobre a fragilidade e permeabilidade capilar inibe a transudação, o que evita a formação de processos exsudativos; agindo seletivamente sobre os mesmos processos, quando já formados, caracterizando, assim, poderosa ação anti-inflamatória e antiedematosa. Outro mecanismo relacionado seria o aumento da liberação de prostaglandinas (produtos endógenos com potente ação antiagregação plaquetária) nas veias, antagonistas de serotonina e histamina (ARAÚJO, 2008).

Qualquer lesão no endotélio resulta em liberação da fosfolipase A2 pelos leucócitos, responsável pela liberação de precursores inflamatórios, metabólitos oxidativos, tóxicos e enzimas lisossomais (elastase, colagenase). Ela também leva ao aumento da atividade da hialuronidase que degrada o ácido hialurônico, o principal constituinte do endotélio capilar, e ao aumento da atividade de outras enzimas responsáveis pela degradação dos proteoglicanos, resultando na violação da integridade das paredes dos vasos sanguíneos, no aumento da permeabilidade capilar e da fragilidade. A β -escina inibe o aumento da atividade da fosfolipase A2 nas células endoteliais lesadas, bem como a adesão de leucócitos ao endotélio hipo-oxigenado (WETZEL et al., 2002). Assim, inibe a desagregação de proteoglicanos.

Figura 7 – Mecanismos de ação da Escina.



Fonte: SIRTORI C.R., 2001.

A ação da β -escina pode ser notada nas veias do plexo hemorroidário, e também por vasoconstrição por redução da permeabilidade capilar. As hemorroidas são também varizes, porém em localização muito mais delicada e dolorosa que as dos membros inferiores, e também podem ser tratadas com a β -escina, que alivia a dor.

De acordo com M. Dudek-Makuch, e E. Studzińska-Sroka (2015), há evidências de que a castanha-da-índia é mais eficaz do que o placebo e, também, tão eficaz quanto a terapia de compressão dos membros inferiores com meias elásticas e os medicamentos à base de rutosídeo. Portanto, como monoterapia, a castanha-da-índia pode ser uma alternativa apropriada para o tratamento sintomático de pacientes com insuficiência venosa crônica.

O extrato de semente de castanha-da-índia é, atualmente, o medicamento mais prescrito na Alemanha para o tratamento da insuficiência venosa crônica, incluindo edemas, dor, câibras, sensação de peso nas pernas, prurido, veias varicosas, e síndrome pós-trombótica, em doses diárias equivalentes a 30-150 mg de escina em preparações líquidas ou sólidas para administração oral. (SALVIANO E FIOCCH, 2013).

A utilização da β -escina pode ser por via oral ou tópica; por via oral, as doses diárias usuais são de 250 a 312 mg/dia (dividida em duas vezes ao dia) do extrato padronizado contendo 16 a 20% de glicosídeos triterpênicos (equivalente a 100 mg de escina); Topicamente, aplica-se o gel (contendo 2% de escina) nas regiões afetadas de duas a três vezes ao dia (MEMENTO, 2016).

Após ingestão do fitoterápico podem ocorrer, em casos isolados, prurido, náuseas e desconforto gástrico. Não deve ser usada durante a gravidez, amamentação, nem por crianças, caso de insuficiência hepática, insuficiência renal, lesões da mucosa digestiva em atividade ou durante a utilização de remédios anticoagulantes, pois pode potencializar o efeito (MEMENTO, 2016).

2.2.1 Castanha-da-índia e anticoncepcional

Visto que o uso de contraceptivos hormonais orais leva a um quadro de hipercoagulabilidade, devido a alterações no perfil lipídico e hemostático, com aumento de mediadores da inflamação e dos níveis de trombina, e redução dos inibidores naturais da coagulação, esses são diretamente associados ao desenvolvimento de quadros trombóticos venosos ou arteriais.

Sendo a escina, composto presente nas sementes da castanha-da-índia, uma mistura de saponinas triterpênicas, essa possui uma propriedade de redução da tensão superficial da água e uma ação detergente e emulsificante, contribuindo para diminuição dos níveis de colesterol no sangue e no fígado.

Além disso, sua porção ativa, a β -escina, tem uma ação normalizadora sobre a permeabilidade e fragilidade vascular, inibe a ação dos mediadores da inflamação, como a fosfolipase A2, e aumenta a liberação de prostaglandinas com ação antiagregação plaquetária, que reduz processos inflamatórios, favorece o fluxo sanguíneo, previne tromboflebitis, estase venosas e lesão endotelial.

Dessa maneira a β -escina se caracteriza como um agente em potencial para o tratamento coadjuvante ao uso dos contraceptivos hormonais orais, reduzindo o efeito negativo do uso desse medicamento sobre a homeostasia sanguínea.

3 METODOLOGIA

A presente pesquisa se propõe a ser uma revisão sistemática da literatura acerca de estudos de revisão bibliográfica, estudos in vivo, estudos in vitro, estudos de caso e estudo laboratorial sobre o uso da castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.) no tratamento de distúrbios circulatórios. O objetivo da revisão sistemática é ajudar a entender melhor o assunto estudado e, assim, levar essas informações para a prática cotidiana, melhorando, desse modo, a qualidade dos cuidados ao paciente.

Os dados foram coletados a partir de um levantamento das produções científicas e demais materiais produzidos acerca do tema. A busca foi conduzida por meio de levantamento bibliográfico nas seguintes bases de dados eletrônicas: Google acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Periódicos CAPES, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores: “castanha-da-índia” e “*Aesculus hippocastanum*”. A busca e seleção dos artigos foi realizada entre 02 de abril de 2021 e 5 de abril do mesmo ano, incluindo todos os artigos encontrados na estratégia escolhida sem restrição quanto ao ano de publicação.

Como critérios de inclusão têm-se: englobar a temática; em língua portuguesa; publicação no formato de artigo científico; e publicações relacionadas aos objetivos propostos pelo presente estudo. Foram excluídas do estudo as produções que não englobavam a temática.

Inicialmente realizou-se uma leitura exploratória com base no título, no resumo, nos métodos (categoria de estudo), nos resultados e nas conclusões, para avaliar se o artigo consultado interessava à pesquisa segundo os itens de inclusão descritos. Foi realizada uma leitura investigativa dos artigos selecionados, com o objetivo de analisar as conclusões dos pesquisadores quanto ao tema.

Figura 8 - Fluxograma da Revisão da Literatura.



Fonte: Autor da pesquisa, 2021.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram analisados 26 artigos, a partir dos critérios de inclusão, observando principalmente, o título, a metodologia, os objetivos e as conclusões. 5 artigos atenderam aos critérios de inclusão, dentre eles: 1 de revisão bibliográfica, 2 de estudos qualitativos e quantitativos, 1 de estudo “in vivo” e 1 de estudo “in vitro”. Os artigos foram organizados de acordo com a metodologia adotada, como podemos observar nos Quadros 1, 2, 3 e 4.

No Quadro 1, observa-se que, conforme a revisão bibliográfica realizada, a castanha-da-índia é tão eficaz quanto a terapia de compressão dos membros inferiores com meias elásticas e os medicamentos industrializados, sendo uma excelente escolha para o tratamento de insuficiência venosa. Ela ainda ativa a circulação sanguínea e favorece o retorno venoso, prevenindo acidentes vasculares, estase venosa, espasmos vasculares e tromboflebites. O estudo ainda reforça a necessidade de um rigoroso controle de qualidade na produção de medicamentos à base de castanha-da-índia para garantir a qualidade, segurança e eficácia destes produtos.

Quadro 1. Artigo com metodologia de revisão bibliográfica.

Título, autor(s) e ano de publicação	Objetivo	Conclusões
<p><i>Aesculus hippocastanum</i> (Castanha-da-índia): Descrição botânica, potencial terapêutico e controle de qualidade - Uma revisão. SOUZA, L. J.; MOMESSO, L. S. 2018.</p>	<p>Realizar um levantamento sobre a espécie medicinal <i>A.hippocastanum</i>, bem como seu potencial terapêutico e avaliar controle de qualidade.</p>	<p><i>Aesculus hippocastanum</i> é uma escolha favorável no tratamento da insuficiência venosa crônica, além de ser um produto natural e que apresenta menos efeitos adversos, e ter preço mais acessível que os medicamentos industrializados. Destaca-se também a importância do Controle de Qualidade na produção de medicamentos à base de castanha-da-índia para garantir a qualidade, segurança e eficácia destes produtos.</p>

Fonte: Autor da pesquisa, 2021.

No quadro 2, podemos verificar dois artigos que relatam um estudo qualitativo e quantitativo de amostras da castanha-da-índia.

Quadro 2. Artigos com metodologia de estudos qualitativos.

Título, autor(s) e ano de publicação	Objetivo	Conclusões
<p>Qualidade de amostras comerciais preparadas com <i>Aesculus hippocastanum</i> L. (castanha-da-Índia) MARTINS,E. L. P. BRANDÃO, M. G.L. 2006.</p>	<p>Analisar amostras de droga vegetal rasurada e em pó, extrato seco, cápsulas contendo pó vegetal e extrato, e comprimidos de castanha-da-Índia adquiridas no mercado nacional.</p>	<p>As análises confirmaram a autenticidade e pureza de todas as amostras. A escina foi detectada, mas os teores foram muito variáveis, havendo assim, a necessidade de melhoria na manipulação de fitoterápicos, de forma a promover a utilização adequada desses medicamentos.</p>
<p>Ação terapêutica da castanha da Índia, com seu ativo saponina. BERTASSO, A.P. et al. 2008.</p>	<p>Demonstrar métodos biológicos de identificação e caracterização das saponinas, uma das frações terapêuticas da castanha-da-índia através de hemólise e índice de espuma.</p>	<p>A castanha-da-índia apresenta entre seus diversos princípios ativos a saponina escina, que apresenta propriedades biológicas como a hemólise dos glóbulos vermelhos e ação emulsificante, sendo o teste do índice de espuma importante. Isso dá a castanha-da-índia ação terapêutica anti-edematosa, varizes dentre outras.</p>

Fonte: Autor da pesquisa, 2021.

Os dois estudos confirmam a eficácia da castanha-da-índia, que possui ação anti-inflamatória, atividades antiedematosa, e venotônica, sendo eficaz para o tratamento de insuficiência venosa crônica, varizes, dores nos membros inferiores e hemorroidas.

O primeiro artigo analisou 24 amostras de drogas vegetais e preparações farmacêuticas com castanha-da-índia, a partir das quais verificou-se a autenticidade (caracterização organoléptica, macroscópica e microscópica), a pureza

(determinação de matéria estranha, água e cinzas totais), a presença e o teor de escina. Todas as amostras apresentaram características organolépticas, macroscópicas, microscópicas e de pureza conforme as especificações para *Aesculus hippocastanum L.* Todas as amostras analisadas, exceto cápsulas e comprimidos, apresentaram teor de água dentro dos limites permitidos. Em relação ao teor de cinzas totais, foram obtidos valores no limite especificado. Já a escina, princípio ativo da castanha-da-índia, foi detectada em todas as amostras, no entanto, os teores foram muito variáveis, estando alguns abaixo do especificado na bibliografia. O conjunto desses resultados atesta que os produtos comerciais preparados com a castanha-da-Índia são autênticos e apresentam boas condições de pureza, porém há necessidade de um melhor controle de qualidade, de modo a obter amostras com um teor de escina padronizado.

O segundo artigo demonstra métodos biológicos para a identificação e caracterização das saponinas, através de hemólise e índice de espuma. A saponina escina é a fração da castanha-da-índia responsável pelas suas propriedades biológicas como a hemólise dos glóbulos vermelhos e ação emulsificante, sendo sua identificação e caracterização importantes.

No Quadro 3, com estudo “in vivo”, observaram-se relevantes melhoras dos membros dos pacientes que possuíam insuficiência venosa crônica, tratados com extrato seco de castanha-da-índia.

Quadro 3. Artigo com metodologia de estudo “in vivo”.

Título, autor(s) e ano de publicação	Objetivo	Conclusões
Eficácia e segurança do extrato seco da semente de castanha-da Índia no tratamento da insuficiência venosa crônica de membros inferiores. PARIS, C.A.M.; SOARES, R.M.B. 1993.	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, paralelo do uso de extrato seco de castanha-da-índia (Venostasin Retard) na insuficiência venosa crônica dos membros.	O extrato seco de castanha-da-índia (Venostasin Retard) foi eficaz no tratamento da insuficiência venosa crônica dos membros, apresentando elevados níveis de segurança e tolerância.

Fonte: Autor da pesquisa, 2021.

A avaliação do uso da castanha-da-índia, descrito no artigo, foi um estudo “in vivo”, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, paralelo ao uso de extrato seco de castanha-da-Índia (Venostasin Retard) na insuficiência venosa crônica dos membros. Nessa pesquisa, 51 pacientes foram inscritos, divididos em dois grupos, ativo (N = 25) e placebo (N = 26), e receberam tratamento por 20 dias. Os seguintes parâmetros foram avaliados: telangiectasia, edema perimaleolar, disestesia, congestão vascular, sangramento, dermatite ocre, ulceração, queimação, sensação de chumbo nos pés, incapacidade de esforço e outros como dores ou prurido. Quase todos esses parâmetros apresentaram melhora estatisticamente significativa ou forte tendência de melhora no grupo ativo, exceto telangiectasia, edema perimaleolar e ulceração. Os efeitos adversos foram pouco frequentes e leves. Em conclusão, o extrato seco de castanha-da-índia (Venostasin Retard) foi eficaz no tratamento da insuficiência venosa crônica dos membros, apresentando elevados níveis de segurança e tolerância.

No Quadro 4 podemos observar um estudo “in vitro” comparativo entre a castanha-da-índia e fármacos sintéticos de ação anticoagulante.

Quadro 4. Artigo com metodologia de estudo “in vitro”.

Título, autor(s) e ano de publicação	Objetivo	Conclusões
<p>Estudo da ação de fármacos sintéticos antitrombóticos e da castanha da índia (<i>Aesculus Hippocastanum L.</i>) em modelos in vitro sobre a coagulação sanguínea. BRESSAN, B. et al. 2020.</p>	<p>Estudo realizado em testes in vitro, para comparar a eficácia da castanha-da-índia, heparina e a varfarina na coagulação sanguínea, no qual foi avaliado a velocidade de ação dos fármacos, conforme os exames de tempo de protrombina(TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada(KPTT).</p>	<p>Os resultados obtidos foram satisfatórios, a castanha-da-índia comparada a amostra controle no exame de KPTT aumentou 8 segundos, mostrando seu efeito anticoagulante, e apesar de não ter a mesma eficácia da heparina e da varfarina, essa se mostrou bastante eficiente, com valores bem próximos.</p>

Fonte: Autor da pesquisa, 2021.

Nesse estudo foram realizados testes “in vitro” de tempo de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (KPTT), para comparar a

velocidade de ação e eficácia da castanha-da-índia, heparina e a varfarina na coagulação sanguínea.

De acordo com os resultados, ficou explícito que apesar de possuir valores mais baixos em relação a heparina e a varfarina, a castanha-da-índia extrato seco mesmo em doses usuais mostrou-se eficaz e benéfica. Nos resultados obtidos, a castanha-da-índia, comparada a amostra controle, aumentou 8 segundos no exame de KPTT e 3 segundos no de TAP, mostrando seu efeito anticoagulante. Contudo, seriam necessários outros testes, principalmente de dosagens, que devem ser evidenciados para que se aumente a comprovação de eficácia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados comprovam os efeitos da castanha da-índia sobre a homeostasia, tendo uma ação venotônica, vasoprotetora, anti-edematosa e anti-inflamatória eficiente no tratamento de diversos distúrbios circulatórios, como insuficiência venosa, flebite e hipercoabilidade, entre outros.

Além disso, apresenta uma qualidade compatível com diversos medicamentos industrializados, apresentando a vantagem de ser um fitoterápico, possuindo menos efeitos colaterais, risco de toxicidade e um valor de mercado, em geral, mais acessível.

No entanto, apesar de suas propriedades farmacológicas já serem bem estabelecidas, existe a necessidade de um estudo mais minucioso a respeito de seus mecanismos de ação, e um controle de qualidade mais eficiente e rígido da sua manipulação, a fim de definir a quantidade correta de seu ativo, de forma a promover a sua utilização adequada.

Além disso, visto que a castanha-da-índia atua diminuindo o estado de hipercoabilidade e os níveis de colesterol, a escina, seu ativo, é um agente em potencial para o tratamento dos distúrbios homeostáticos causados pelo uso dos anticoncepcionais hormonais orais. Ainda é necessária uma investigação científica mais aprofundada acerca dessa combinação, tanto para comprovar sua eficiência, nesse caso, como para averiguar a compatibilidade entre os dois medicamentos.

6 REFERÊNCIAS

ACCAME, M.E.C. *Terpenos III: triterpenos y esteróides*. Panorama Actual Del Medicamento, v.25, n.240, p.124-130, 2001.

ANVISA. Memento fitoterápico. 1. ed. Brasília, 2016.

ARAÚJO, C. B. F. *Síntese de derivados solúveis de β escina e algumas avaliações físico-químicas e biológicas*. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

BAHAMONDES, L. et al. Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 303-309, 2011.

BARTER P.J. et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirtyperson/ten-country panel. *J Intern Med*. 2006; 259(3): 247-58. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01616.x. Acesso: 17 abr. 2021.

BERTASSO, A.P. et al. Congresso nacional de extensão universitária, 2.; Encontro de atividades científicas da UNOPAR, 11., 2008, Londrina. *ANAIS... LONDRINA: UNOPAR*, 2008. Ação terapêutica da castanha da Índia, com seu ativo saponina.

BRASILEIRO FILHO, G. BOGLIOLO, *Patologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, 151-181p.

BRITO, M.B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C.S. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, São Paulo, v. 96, n. 4, p. 81-89, 2011.

CAÑIGUERAL, S.; VANACLOCHA, B. *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 4. ed., Barcelona: Masson, 2003. 1091p.

COSTA, L.J.L. et al. Influence of excipients on mixtures containing high amount of dry extract from *Aesculus hippocastanum* L. *Revista Fitos*, Rio de Janeiro, v. 10, p. 469-485, 2016. Disponível em: . Acesso: 27 de abr. de 2021.

DUDEK-MAKUCH, M. ; STUDZIŃSKA-SROKA, E.. Castanha da Índia - eficácia e segurança na insuficiência venosa crônica: uma visão geral . *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 25, n. 5, p. 533–541, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X15001003?via%3Dihub>>. Acesso: 28 de abr. de 2021.

ELGER, W. et al. *Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone*. *Steroids*. v. 68, n. 10-13, nov. 2003, 891-905p.

ESHRE CAPRI. WorkShop GROUP. Hormones and cardiovascular health in women. *Human Reproduction Update*, v. 12, n. 5 sep./oct. 2006, 483-497p.

FERREIRA, C.N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* V. 3, n. 5, p. 416-421. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>. Acesso em: 17 ago. 2021.

FERREIRA,L.F.; D'AVILA, A.M.F.C.; SAFATLE, G.C.B. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. *FEMINA* 2019; 47(7): 426-32.

FRIGHETTO, M.; BRANDELERO, E. .; BRESSAN, B. Estudo da ação de fármacos sintéticos antitrombóticos e da castanha da índia (*aesculus hippocastanum* l.) em modelos in vitro sobre a coagulação sanguínea. *Seminário de Iniciação Científica e Seminário Integrado de Ensino, Pesquisa e Extensão*, [S. l.], p. e24945, 2020.

GIROLAMI, A. et al. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 24, n. 2, oct. 2007, 169-174p.

GONZÁLEZ C et al. *Role of 17 β -estradiol administration on insulin sensitivity in the rat: implications for the insulin receptor*. *Steroids*. 2002; 67(1314):993-1005.

GUEDES J.V.M. et al. Avaliação de perfil lipídico, proteína C reativa ultrasensível e dímero D de usuárias de diferentes tipos de contraceptivos orais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2018; 54(1):14-20. <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20180002> . Acesso: 17 de abr. 2021.

KUMAR, V. et al. Robbins e Cotran - *Patologia Bases Patológicas das Doenças*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 115-133 p.; 714p.

MACEDO, C. S. V. *Efeitos do implante contraceptivo de etonogestrel sobre o sistema hemostático de mulheres hípidas*. Ribeirão Preto, 2001, 48f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2001.

MARTINS W.P. et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2009; v.31, nº 3. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000300002> . Acesso: 18 de abr. de 2021.

MARTINS, E.L.P; BRANDÃO, M.G.L. Qualidade de amostras comerciais preparadas com *Aesculus hippocastanum L.* (castanha-da-Índia). *Rev. bras. farmacogn.*, João Pessoa, v. 16, n. 2, p. 224-229, julho de 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000200016>. Acesso em: 02 abr. 2021.

MIDDELDOR, P.S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *Journal of thrombosis and haemostasis*, Oxford. V. 11 (suppl), p. 180-191. 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.12266> . Acesso em: 19 abr. 2021.

M.D. SAÚDE. MINIPÍLULA - Tipos, como tomar, prós e contras • *MD.Saúde*. Disponível em:

https://www.mdsaude.com/ginecologia/anticoncepcionais/minipilula/#Efeitos_colaterais . Acesso: 17 de abr. 2021.

MOREIRA F.F.B. et al. A eficácia do rastreamento de trombofilias antes da prescrição de métodos contraceptivos. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*. 2016. 15 (1):91-95.

NELSON D.L., COX M.M. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.

PARIS, C.A.M.; SOARES, R.M.B. Eficácia e segurança do extrato seco da semente de castanha-da Índia no tratamento da insuficiência venosa crônica de membros inferiores. *Rev. bras. med*; 50(11): 1563-5, nov. 1993. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-131438> . Acesso: 04 de abr. 2021.

PADOVAN, F. T.; FREITAS G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. v. 9, n. 1, dez./2014-fev./2015, 73-77p.

PAZ, E. C. M.; DITTERICH, R.G.O. Conhecimento das mulheres sobre os métodos contraceptivos no planejamento familiar. *Revista Gestão & Saúde*. Curitiba, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2009.

PRIMO W.Q.S.P., CORRÊA F.J.S., BRASILEIRO J.P.B. *Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília*. 2ª ed. Brasília, DF: Luan Comunicação; 2017.

QUINTÃO E.C.R., NAKANDAKARE E.R., PASSARELLI M. *Lípides: do metabolismo à aterosclerose*. São Paulo: Sarvier; 2011.

RATHKE, A.F. et. al. Contracepção hormonal contendo apenas progesterona. *Revista Adolescência Latinoamericana*, v. 2, n. 2, p. 90-96, 2001.

RANGEL, M.; BRAGANÇA, F. C. R. Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais. *Rev. Bras. Pl Med.*, Botucatu, v.11, n.1, 2009. p.100-109. Disponível em: . Acesso em: 9 ago. 2014.

RODRÍGUEZ, D.M. et al. *Transtornos de la hemostasia en la enfermedad hepática crónica*. CCM. V. 19, n.1, p. 98-118. Mar. 2015.

ROTT, H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Current Opinion in Obstetrics and gynecology*. v. 24, n. 4, aug. 2012.

SALVIANO, P.A.; FIOCCHI, C.C.Associação medicamentosa flebotrópica* no tratamento sintomático de varizes e hemorróidas - atualização bibliográfica.14/02/2013. Revista Brasileira de Medicina.

SANTOS A.C.N. et al. Proteína C reativa em usuárias de contraceptivo oral: fatores relacionados e risco cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4): 320-5 p.

SCHENKEL, E.P. et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3 ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS/Ed. UFSC, 2001. cap.27, p.597-619.

JARDIM, P.M.S. Plantas Medicinais E Fitoterápicos -Guia rápido para a utilização de algumas espécies vegetais - Projeto PPSUS 2a Ed. Brasília, 2016.

SIRTORI, C.R. Aescin: Pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacological Research* . V. 44, n. 3, p 183-193, 2001.

SOUZA, L. J.; MOMESSO, L. S. *Aesculus hippocastanum (castanha-da-índia): descrição botânica, potencial terapêutico e controle de qualidade - UMA REVISÃO*. 2018. Disponível em: http://www.cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2018/pdf/10_15.pdf . Acesso: 03 de abr. de 2021

SOUZA R.B.; ANDRADE F.A. Efeitos do uso prolongado de contraceptivos hormonais. *In: 8ª amostra de Produção Científica da Pós-Graduação Lato Sensu da PUC Goiás*; 2013. Goiás, Goiânia. p. 1-15.

VIEIRA, C. S.; OLIVEIRA, L. C. DE; SÁ, M. F. S. Hormônios femininos e hemostasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. v. 29, n. 10, 538-547 p, oct. 2007.

WETZEL, D. et al. Escin/diethylammonium salicylate/heparin combination gels for the topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *British Journal of Sports Medicine*, v.36, n.3, p.183-188, 2002.