

ACÇÃO DO DOBESILATO DE CÁLCIO * SOBRE A RESISTÊNCIA CAPILAR

NADYR JORGE SÁFADI
ARNALDO GONÇALVES

A retinopatia diabética, bem como as demais formas de patologias retinianas acompanhadas de hemorragias e exsudatos, constituíram sempre um pesadêlo para os oftalmólogos. A impotência no combate às suas consequências desastrosas tem sido uma quase constante na clínica diária.

Em especial nos diabéticos, se o aparecimento de antibióticos e anti-diabetógenos de síntese além da insulina, vieram alargar o tempo de vida dos enfermos, em contra-partida as alterações vasculares passaram a constituir-se no grande fantasma a atormentar médicos e pacientes.

A hiperpermeabilidade e fragilidade dos capilares tem importância fundamental na gênese exsudativo-hemorrágica e os métodos modernos de investigação, a exemplo da angiofluoresceinografia, colocam em evidência o facto.

Os experimentos de R. Sevin e J. F. Cuendet¹ com resultados favoráveis na terapêutica da retinopatia diabética com o uso do DOBESILATO DE CÁLCIO, novo medicamento angiotropo, attiraram nossa atenção para a substância, mesmo antes de seu lançamento em nosso país, mormente mostrarem estes estudos superioridade do novo sal em comparação com outras drogas em uso.

Isto pode ser evidenciado nos gráficos destes autores, a seguir:

J. M. B. del Castilho² apresenta fotograficamente resultados alentadores em 11 enfermos diabéticos, 2 altos míopes com hemorragias recidivantes e 2 trombozes vasculares.

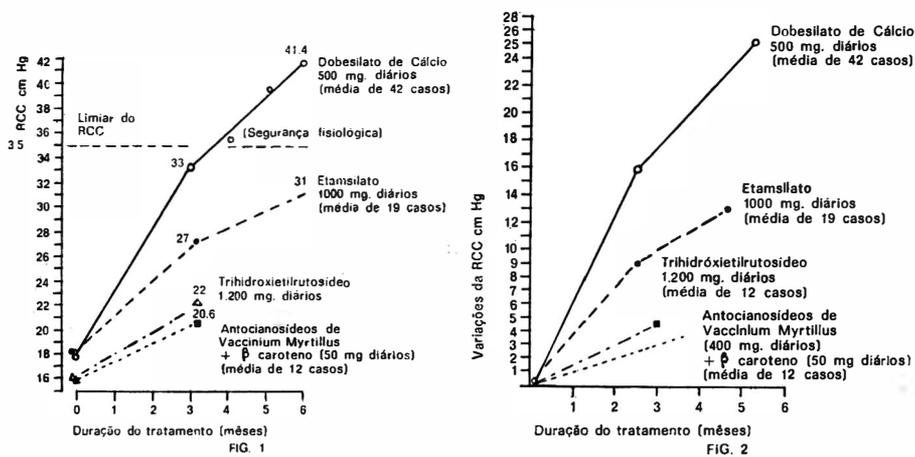
G. Offret e C. Guyot³ além dos bons resultados clínicos com 26 diabéticos rigorosamente controlados com levantamentos clínicos e biológicos em acompanhamentos que variaram de 3 meses a 2 anos, mostraram-se ainda satisfeitos com o uso preventivo de 1.000 mg de Dobesilato de Cálcio no mês que antecedeu à cirurgia de 16 diabéticos.

P. Halbron e J. J. Begue da Fundação Oftalmológica Adolphe de Rothschild⁴, utilizando 1.500 mg diários, encontraram resultados favoráveis em 100% dos casos com fragilidade capilar, além de ótima tolerância ao medicamento, em tratamentos que variavam de alguns dias a várias semanas. Infelizmente o trabalho não documenta os valores das variações.

S. Younessian⁵ em cirurgia oftalmológica afirma ter o produto uma acção anti-hemorrágica superior à da ciclonamina.

Fora da Oftalmologia já são inúmeras as pesquisas em vias de publicação, algumas com estudo duplo cego, apresentando notáveis resultados

* Doxium de Labs. Frumtost S.A.



sobre os transtornos circulatórios dos membros inferiores, como as efetuadas por W. Padrós⁶, G. Duche⁷, Meisch⁸, Cl. Truffat⁹, Pfister¹⁰, Ezio Viviani¹¹, J. Lopes Delmas¹², além da ação sobre hemorróidas estudada por Bernard Wissmer¹³ e no curso da gravidez por J. Stockhammer¹⁴ bem como nos transtornos provocados pelos anticoncepcionais¹⁵.

Além da excelente tolerância ao produto as pesquisas mostraram a ausência de alteração das constantes laboratoriais e sobre este aspecto existe um extenso trabalho realizado no Instituto de Farmacologia e Toxicologia da Universidade de Nápoles¹⁸.

Notávamos melhora clínica em alguns de nossos pacientes que usavam o produto, porém não tínhamos condições de estabelecer parâmetros referentes à fragilidade capilar, na ocasião.

O tempo médio de normalização da resistência capilar, com o uso de 500 mg diários, encontrado por Sevin e Cuendet foi de 4 meses.

Pensamos na possibilidade da redução deste tempo com doses mais elevadas, sem qualquer possibilidade de malefício aos pacientes.

Já em fase de utilização de 1.500 mg diários (6 comprimidos) como dose de ataque, tomamos ciência do trabalho de P. Halbron e J. J. Begue que se mostravam satisfeitos com tal dosagem, porém sem apresentar as variações da resistência capilar, numericamente.

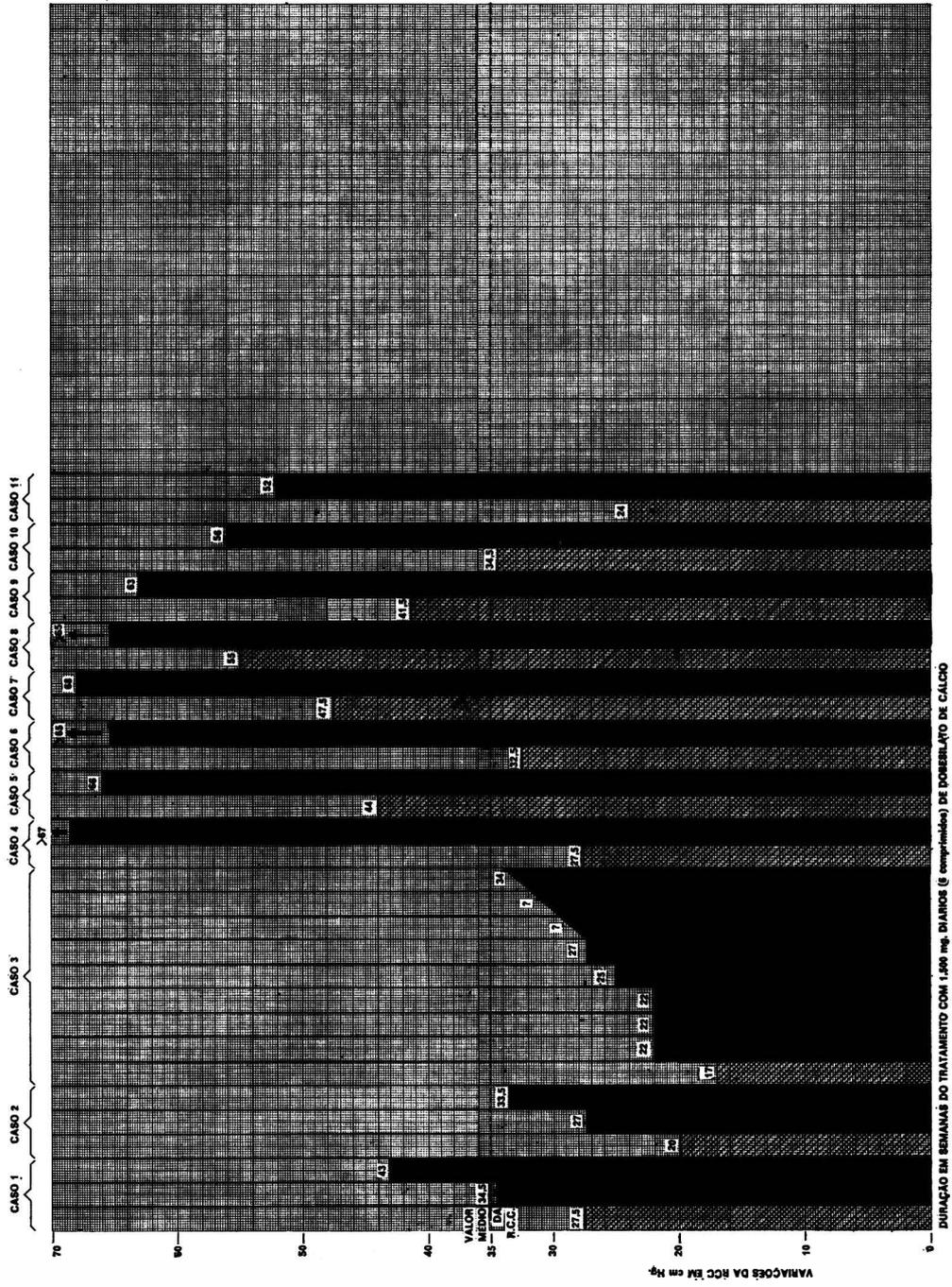
Contudo, o conhecimento de algumas pesquisas efetivas laboratorialmente nos encaminhavam para esta segurança.

Assim que J. L. Chanal, C. Guidicelli e R. Marignan¹⁹ na Faculdade de Farmácia de Montpellier estudaram a distribuição e eliminação do Dobesilato de Cálcio em animais (coelhos, camundongos e ratos) com ajuda de

CABO	SEXO	IDADE	OLHO	ACUIDADE DE NO BÍOICO	BIOMICROSCOPIA	FUNDO DE ÔLHO	TONOMETRIA EM mmHg	MOTILIDADE	ENFERMIDADES GERAIS	R.C.C. ANTES DO TRATAMENTO EM cm.Hg.	R.C. Após USO DE 4 COMPRIMIDOS DIÁRIOS (1.500 mg.) de DOBESILATO de CÁLCIO
1	F	E.P.S. 71	OD	Conta dedos a 40 cm.	CATARATA CORTICO-NUCLEAR	IMPOSSÍVEL VISUALIZAR	20	NORMAL	DIABETES SÍNDROME NEFRÓTICA ARTERIOESCLEROSE HIPERTENSÃO	27,5	43 cm Hg 2 SEMANAS
			OE	Conta dedos a 40 cm.	PTÉRGIO INTERNO, NEBULAS CORNEANAS, CATARATA SUBCAPSULAR, ECTROPIO INFERIOR INCIPENTE.	HEMORRAGIAS DISPERSAS PELA RETINA DIFÍCIL VISUALIZAÇÃO	19,5	SEQUELA DE PARALISIA FACIAL			
2	F	M.A.P. 62	OD	0,33	ESCLEROSE CORTICO-NUCLEAR DO CRISTALINO	ESCLEROSE VASCULAR SINAIS DE CRUZAMENTO HEMORRAGIAS DISSEMINADAS EXSUDATOS E HEMORRAGIAS NA REGIÃO MACULAR.	15	NORMAL	HIPERTENSÃO ARTERIAL DIABETES	20	33,5 cm Hg 2 SEMANAS
			OE	0,20	ESCLEROSE CORTICOCUCLEAR DO CRISTALINO	ESCLEROSE VASCULAR SINAIS DE CRUZAMENTO HEMORRAGIAS DISSEMINADAS EXSUDATOS E HEMORRAGIAS NA REGIÃO MACULAR, HEMORRAGIA NO VITREO.	15	NORMAL			
3	F	N.V.S. 67	OD	0,25	CATARATA CORTICO-NUCLEAR TIPO CLAVIFORME	DIMINUIÇÃO DO CALIBRE ARTERIOLAR E SINAIS DE CRUZAMENTO. MICROANEURISMAS DISSEMINADOS.	?	NORMAL	HIPERTENSÃO ARTERIAL DIABETES	17	34 cm Hg 8 SEMANAS
			OE	0,25	CATARATA CORTICO-NUCLEAR TIPO CLAVIFORME	DIMINUIÇÃO DO CALIBRE ARTERIOLAR E SINAIS DE CRUZAMENTO. MICROANEURISMAS DISSEMINADOS QUE ATINGEM A MACULA	?	NORMAL			
4	F	M.A.S. 61	OD	0,8	DISCRETA ESCLEROSE CORTICO-NUCLEAR DO CRISTALINO	NORMAL	21	NORMAL	HIPERTENSÃO DIABETES (= 10 ANOS)	27,5	Acima de 67 cm Hg 1 SEMANA
			OE	0,7	DISCRETA ESCLEROSE CORTICO-NUCLEAR DO CRISTALINO.	ALGUNS MICRO-PONTOS ESBRANQUIÇADOS DE DEGENERAÇÃO NA MACULA	20	NORMAL			
5	F	M.I.C. 26	OD	0,67	NORMAL	DISCRETA DIMINUIÇÃO DO CALIBRE ARTERIOLAR EXSUDATOS DUROS NA MACULA. EXSUDATOS ALGODONOSOS NASAIS SUPERIORES E TEMPORAIS INFERIORES. NAO FORAM VISTOS MICROANEURISMAS	11	NORMAL	DIABETES (= 13 ANOS)	44	66 cm Hg 1 SEMANA
			OE	0,67	NORMAL	DISCRETA DIMINUIÇÃO DO CALIBRE ARTERIOLAR DISCRETOS EXSUDATOS DUROS NA MACULA. NAO FORAM VISTOS MICROANEURISMAS	11	NORMAL			
6	F	M.A.D.B. 45	OD	0,67	PINGUECULA INTERNA	MODERADA DIMINUIÇÃO DO CALIBRE ARTERIOLAR COM AUMENTO DO REFLEXO DORSAL SINAIS DE CRUZAMENTO. EXSUDATOS DUROS, MICROANEURISMAS, PEDUNHAS HEMORRAGIAS SUPERFICIAIS	14	NORMAL	HIPERTENSÃO DIABETES (= 9 ANOS)	32,5	Acima de 65 cm Hg 1 SEMANA
			OE	0,67	PINGUECULA INTERNA	MESMO ASPECTO QUE NO OUTRO OLHO. POREM, MENOS ACENTUADO	14	NORMAL			
7	F	Y.C.G. 34	OD	0,8	NORMAL	ALGUNS MICROANEURISMAS E MACROEXSUDATOS NO POLO POSTERIOR, VISÍVEIS SOMENTE COM LENTE DE CONTACTO	16	NORMAL	DIABETES (= 12 ANOS)	47,5	68 cm Hg 1 SEMANA
			OE	± 0,6	NORMAL	ALGUNS MICROANEURISMAS E MACROEXSUDATOS NO POLO POSTERIOR, VISÍVEIS SOMENTE COM LENTE DE CONTACTO	16	NORMAL			
8	F	I.C. 64	OD	0,3	DISCRETA ESCLEROSE CORTICO-NUCLEAR DO CRISTALINO. PINGUECULA INTERNA	DISCRETA DIMINUIÇÃO DO CALIBRE ARTERIOLAR COM AUMENTO DO REFLEXO DORSAL SINAIS DE COMPRESSÃO NOS CRUZAMENTOS	17	NORMAL	HIPERTENSÃO ARTERIAL	55	Acima de 65 cm Hg 1 SEMANA
			OE	± 0,1	DISCRETA ESCLEROSE CORTICO NUCLEAR DO CRISTALINO. PINGUECULA INTERNA	MESMO ASPECTO DO OUTRO OLHO, ASSOCIADO A TROFÓBOSE DO RAMO TEMPORAL INFERIOR DA VEIA CENTRAL ATINGINDO A REGIÃO MACULAR	16	NORMAL			
9	F	A.D.L. 66	OD	0,1	CATARATA SUBCAPSULAR POSTERIOR	EXSUDATOS DUROS DIFUSOS NA ÁREA MACULAR	19	NORMAL	HIPERTENSÃO DIABETES (= 10 ANOS)	41,5	63 cm Hg 1 SEMANA
			OE	Luz	CATARATA SUBCAPSULAR POSTERIOR	EXSUDATOS DUROS DIFUSOS NA ÁREA MACULAR	19	NORMAL			
10	F	U.D.C. 60	OD	0,1	DISCRETA ESCLEROSE CRISTALINIANA	DIMINUIÇÃO MODERADA DO CALIBRE ARTERIOLAR ALGUNS MICROANEURISMAS, HEMORRAGIAS E RETRAÇÃO VITREA NO SETOR TEMPORAL	14	NORMAL	HIPERTENSÃO DIABETES (= 15 ANOS)	34,5	56 cm Hg 1 SEMANA
			OE	Luz Temporal	DISCRETA ESCLEROSE CRISTALINIANA	RETINOPATIA PROLIFERANTE EXTENSOS EXSUDATOS, MICROANEURISMAS E ENORME HEMORRAGIA PRE-RETINIANA NO POLO POSTERIOR.	16	NORMAL			
11	F	L.S.M. 57	OD	Vultos	CATARATA CORTICO-NUCLEAR COM MUITOS VÁCUolos	IMPOSSÍVEL VISUALIZAR	19	NORMAL	HIPERTENSÃO DIABETES	24	52 cm Hg 1 SEMANA
			OE	Luz	CATARATA SUBCAPSULAR POSTERIOR	HEMORRAGIAS E ORGANIZAÇÃO VITREAS	19	SEQUELA DE PARALISIA FACIAL			

Fig. 3

Fig. 4



carbôno radioativo (C14) mostrando que o composto após administração endovenosa é rapidamente eliminado essencialmente por via urinária, praticamente sob forma não modificada. Em menor quantidade é eliminado pelas fezes. Concluem ainda que a distribuição do produto nos órgãos é muito uniforme, parecendo em relação com a taxa sanguínea (massa sanguínea cardíaca) e não é senão transitória, pois 6 horas após a administração do produto não se encontra mais qualquer radioatividade em seus níveis.

Por outro lado A. Benakis, A. Millot, Cl. Plessas, B. Glasson¹⁶ no Laboratório de Metabolismo dos Medicamentos da Universidade de Genebra estudaram a localização, distribuição, eliminação e metabolismo do Dobesilato de Cálcio, marcado com enxôfre radioativo (S35) em camundongos, ratos e coelhos. A pureza radioquímica foi controlada por cromatografia em papel, bem como pela espectrometria U. V., mostrando um produto de atividade específica elevada cuja localização é generalizada e rápida. A cinética sanguínea é diferente, segundo a via de administração. Por via intraperitoneal a taxa decresce muito rapidamente após a administração e a meia vida sanguínea se situa entre 45 minutos e 1 hora. Por via oral a taxa sanguínea é inferior, porém o decréscimo é mais lento e a meia vida é atingida a partir da 3.^a hora, permanecendo uma taxa constante durante praticamente 8 horas. Concluem ainda os autores que as pequenas taxas obtidas quando das experiências da eliminação biliar, mostram que o Dobesilato de Cálcio não sofre um ciclo entero-hepático. O sal não sofre um importante metabolismo e parece que sua ação farmacológica seja devida ao produto imutável e não aos seus metabolitos, atribuindo-lhe uma ação localizada e específica dada sua rápida eliminação.

Sra. J. Thomas, srta. N. Dorme, sra. M. Sergeant, G. Raynaud e P. Bouvet¹⁷ em animais de laboratório não encontraram qualquer modificação importante do crescimento bem como dos exames urinários, hematológicos e histológicos com doses de até 600 mg por quilo de peso ao dia, durante 3 meses por via oral, isto é, com doses muito além das terapêuticas. No mesmo trabalho constataram que o produto além de pouco tóxico é bem absorvido pelo tubo digestivo, se opõe ao prolongamento do tempo de sangramento e à queda da adesividade plaquetária, induzidos pela injeção de Dextran.

ENSAIOS SOBRE A RESISTÊNCIA CAPILAR

Classicamente a medida de resistência capilar é determinada pela obtenção de petéquias seja por aumento da tensão intra-capilar, dificultando a circulação de retorno (Método de Compressão), seja exercendo uma pressão negativa (Método por Depressão).

Qualquer que seja a crítica, parece indubitável que o método mais preciso de aferir a resistência capilar é o por depressão, aplicado à conjuntiva bulbar através de uma ventosa.

O método adaptado por Gerard¹⁸ recebe o nome de "Capilodinamometria Conjuntival" e mede a resistência capilar conjuntival. Tem a van-

tagem de poder ser utilizado com o paciente ao biomicroscópio o que possibilita a visualização de micropetéquias em uma área transparente e de fácil acesso como é a conjuntiva bulbar.

Possuidores da ventosa elétrica para cirurgia de catarata, denominada "Erisífacos de Barraquer" verificamos apresentar a mesma as características necessárias para a determinação da capilodinamometria conjuntival. O aparelho é constituído de uma bomba produtora de vácuo que é assinalado em um manômetro anexo, graduado até um máximo de 76 cm Hg. Conectado ao aparelho por um tubo de borracha ou plástico, adapta-se uma ventosa de platina com aproximadamente 4 mm de diâmetro interno, preconizados para a medida. O controle do vácuo é determinado por um parafuso adaptado na parte posterior da ventosa ou ainda por uma cremalheira anexa ao motor. Aciona-se e desliga-se o conjunto através de um pedal interruptor, o que possibilita ao operador ficar com ambas as mãos livres para o manejo da ventosa.

A medida é realizada aplicando-se a ventosa sobre a conjuntiva bulbar pelo tempo de 1 minuto após instilação prévia de colírio anestésico, evitando-se os vasos episclerais importantes como aconselham Sevin e Cuendet. A seguir visualia-se biomicroscopicamente a área conjuntival onde foi aplicada a ventosa, à procura de petéquias.

Considerou-se como limite de ruptura capilar o aparecimento de no máximo 3 micro-petéquias. Foram desprezadas as medidas com petéquias de grande tamanho.

As aplicações foram efetuadas comparando-se a conjuntiva bulbar ao marcador do relógio e dando-se preferência primeiramente ao hemisfério superior.

Apenas as micro-petéquias dentro da área de sucção foram consideradas.

De início eram feitas medidas de aproximação no olho esquerdo e a seguir as medidas definitivas no olho direito, sem jamais repetir o lugar de aplicação da ventosa no mesmo dia.

Gerard indica como sendo de 35 cmHg o valor médio da resistência capilar conjuntival¹⁹.

CASUÍSTICA PESSOAL E CONCLUSÕES

Nossa casuística é de 11 pacientes, todos do sexo feminino, com idades variando de 26 a 71 anos (7 pacientes com mais de 60 anos) e enumerados pela ordem de início da terapêutica.

A exceção do caso 8, todos os demais são diabéticos.

Somente as duas pacientes mais jovens (casos 5 e 7) não são hipertensas.

Os casos 1 e 11 apresentam seqüela de paralisia facial esquerda.

A tensão ocular em nenhum dos pacientes ultrapassa os 20 mmHg à tonometria de aplanção (o caso 3 apresenta-se sem controle). O objetivo do trabalho não foi com relação à acuidade visual, visto o pouco tempo de seguimento, bem como a esclerose cristaliniana a dificultar em alguns casos.

As conclusões sobre as variações da resistência capilar foi o pretendido, com resultados que nos parecem úteis em outras áreas que não a Oftalmologia.

A figura 3 mostra um esboço oftalmológico geral dos 11 pacientes.

A figura 4 é um gráfico assinalando verticalmente, em centímetros de mercúrio, as variações da resistência capilar conjuntival (R.C.C.) e horizontalmente a duração em semanas do tratamento com 1.500 mg diários (6 comprimidos) de Dobesilato de Cálcio.

Os espaços com linhas intercaladas mostram os valores antes do tratamento e os espaços em negrito mostram as variações semanais com a terapêutica.

O vácuo máximo obtido com nossos erisifacos (2 aparelhos) varia entre 65 e 70 cmHg, motivo pelo qual se nota nos espaços reservados aos pacientes 4, 6 e 8 flechas verticais, indicando que não houve ruptura capilar respectivamente com 67,65 e 65 cmHg, portanto a resistência capilar encontrava-se acima destes valores, impossível de ser aferida por nossas ventosas.

Foram estudados indistintamente pacientes com resistência abaixo do valor médio de 35 cmHg (7 casos) como acima (4 casos), sendo interessante assinalar que entre estes últimos encontram-se as duas jovens (26 e 34 anos) corroborando o estabelecido de que os jovens tem maior resistência capilar.

Justamente o caso com R.C.C. inicial mais elevado é o da única paciente não diabética (caso 8).

No conjunto, os resultados nos pareceram excepcionalmente favoráveis, notando-se que em todos os casos após 1 semana de tratamento a melhora mínima foi de 25% de aumento de R.C.C., chegando em alguns casos a 50% e mesmo 100%.

O único caso que foge totalmente ao conjunto é o da paciente 3, de 67 anos, com retinopatia hipertensiva e diabética, que apresentava a menor R.C.C. inicial (17 cmHg). Mesmo assim, na primeira semana apresentou melhora de 5 cmHg (30%). A paciente encontrava-se hospitalizada e nos 12.º e 13.º dias não tomou a medicação. Ao fim da 2.ª e 3.ª semanas a R.C.C. permaneceu inalterada e só a partir da 4.ª semana voltou a melhorar lentamente, sendo que na 6.ª e 7.ª semanas não foram feitas medidas, motivo pelo qual no gráfico é representado em aclave e ao final da 8.ª semana atingiu os 34

cmHg, quando foi-lhe diminuído o tratamento para 500 mg diários (2 comprimidos) e na 17.^a semana a R.C.C. era de 49 cmHg, sendo que nos últimos dias a paciente havia reduzido a dose para 1 comprimido, sem ordem para isso. Teriam existido falhas na tomada da medicação sem nosso conhecimento?

Nos demais casos de R.C.C. baixa foram suficientes 1 ou 2 semanas para atingir-se a média de 35 cmHg ou aproximar-se muito da mesma.

Embora não faça parte do presente trabalho, podemos adiantar que após a normalização os pacientes continuam respondendo excepcionalmente bem a doses menores (2 ou 1 comprimido) diárias e, confirmando os achados de Sevin e Cuendet, com a retirada do produto há um tempo de demora para que a resistência torne a baixar. Isto parece-nos fundamental futuramente no estabelecimento de uma terapêutica fracionada, possibilitando o acesso ao medicamento de uma camada bem mais ampla da população.

Acreditamos, pelos nossos ensaios, ser possível reduzir o tempo médio de normalização da R.C.C. para 1 ou 2 semanas na maioria dos pacientes, o que é de inestimável valia não somente nos casos clínicos como profilaticamente na cirurgia desses pacientes passíveis de hemorragias.

Temos a assinalar ainda que, nos controles semanais, as petéquias e as hemorragias conjuntivais (quando do emprego excessivo do vácuo) apresentavam-se totalmente absorvidas.

Laboratorialmente não houve alterações do hemograma, uréia sangüínea e tempo de protrombina.

A tolerância ao produto foi excelente em todos os casos.

RESUMO

Com doses diárias de 1.500 mg (6 comprimidos) de Dobesilato de Cálcio é possível normalizar-se a resistência capilar na maioria dos pacientes com fragilidade capilar, no prazo médio de 1 a 2 semanas, o que além do interesse clínico é altamente favorável como profilático em cirurgia.

O produto é atóxico e excelentemente bem tolerado, não interferindo sobre o hemograma, uréia sangüínea e tempo de protrombina.

O produto após a normalização da resistência capilar conjuntival tem uma excelente ação sobre a mesma, com dosagens mínimas e acreditamos ser possível um esquema de tratamento intercalado.

SUMMARY

The authors report their experience with daily dosis of 1.500 mg of CALCIUM DOBESILATE and observe the normalization of capillary resistance within 1 to 2 weeks in most of the patients with capillary fragility, which is of great interest not only in the clinic but as prophylactic in surgery.

The drug is atoxic and well tolerated and has no influence in the hemogram, blood urea and protrombine time.

After the normalization of capillary resistance, the drug maintains an excellent action with minimal dosis.

That leads to the conclusion that a scheme of intermittent treatment is possible.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — SEVIN, R. et CUENDET, J. F.: L'action du Dobesilate de Calcium dans la Retinopathie Diabétique. Bulletins et Memoires de la Societé Française D'Ophthalmologie, 170-180 (1969).
- 2 — BENITEZ DEL CASTILLO, J. M.: Doxium y Retinopatia Diabética. 49º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmologia - Terremolinos (1971).
- 3 — OFFRET, G. et GUYOT, C.: Etude de L'Action du Dobesilate de Calcium en Ophthalmologie. Travail de la Clinique Ophthalmologique de L'HotelDieu - Pr. G.Offret (a ser publicado).
- 4 — HALBRON, P. et BEGUE J. J.: «Un Nouvel Anthemorragique en Therapeutique Ophthalmologique». Gazette Medicale de France, nº 28, de 1º de Outubro de 1971.
- 5 — YOUNESSIAN S.: «Essai Clinique du Doxibensylate de Calcium en Chirurgie Ophthalmologique». Medecine et Hygiene 26:1331, 1968.
- 6 — PADRÓS, W.: Estudio Doble Ciego de la Accion Clinica de Dobesilato de Calcio sobre los Síndromes de Insuficiencia Venosa. (Trabalho a ser publicado).
- 7 — DUCHÉ, G.: «Action du Dobesilate de Calcium dans les Troubles Circulatoires, Veineus et Lymphatiques des Membres Inferieurs Spontanés ou D'Origine Medicamenteuse. Vie Medicale 35-Novembre 1971/2.
- 8 — MEISCH: «Etude du Dobesilate de Calcium dans la Insufisance Veineuse des Membres Inferieurs» (a ser publicado).
- 9 — TRUFFAT, CL.: «Estud oClínico da Eficácia do Doxium no tratamento do Processo Varicoso». Revue Medicale Suisse Romande (a ser publicado).
- 10 — PROF. PFISTER: «Experiência Controlada de 205-MD na Insuficiência Venosa dos Membros Inferiores» (a ser publicado).
- 11 — VIVIANI, E.: «Ação do Dobesilato de Cálcio nas Flebopatias». Bolletino dei Medici della Svizzera Italiana» (a ser publicado).
- 12 — LOPEZ DELMAS, J.: «Estudio Clinico de la Accion del Dobesilato de Calcio sobre el Síndrome Ortostatico». Munchener Medizinische Wochenschrift (Edição Espanhola - a ser publicado).
- 13 — WISSMER, B. — «Le Doxium dans le Traitement des Hemorroides Internes» (a ser publicado).
- 14 — STOCKHAMMER, J.: (LAUSANE) — «Ensaio do Dobesilato de Cálcio como Venotropo, no Curso da Gravidez» (a ser publicado).
- 15 — CHANAL, J. L.; GUIDICELLI, C. et MARIGNAN, R. — «Etude a L'Aide des Radioindicateurs de la Repartition et de L'Elimination Chez L'Animal D'un Hemostatique Nouveau: Le Paradihydroxybenzene Sulfonate de Calcium». Extrait des Travaux de la Societé de Pharmacie de Montpellier. Tome XXX - Fascicule 4 - 1970.
- 16 — BENAKIS, A.; MILLOT, A.; PLESSAS, CL.; GLASSON, B.: «Localization, Distribution, Elimination et Metabolisme du Dihydroxy-2,5, benzene Sulfonate de Ca (Dobesilate de Ca.) Marqué par le S35 Chez la Souris, le rat et le Lapin. XIº Congres International de Therapeutique - Barcelona - 1971.

- 17 — Mme. J. THOMAS, Mlle. N. DORME, Mme. M. SERGANT, G. RAYNAUD et P. BOUVET: «Action du Dobesilate de Calcium sur la Resistance et la Permeabilite Cappilaires et sur le temps de Saignement et L'Adhesivite Plaquettaire Modifiés par le Dextran. Mémoire présenté à l'Académie de Pharmacie, seánce du 3 Novembre 1971.
- 18 — MARMO, E.; AMEZIO, A.; CAPUTI, A. P.; FUCCL, G. A.; IMPERATORE, A.: «Studio Sperimentale sul Dobesilato di Calcio, Farmaco ad Attivitá Capillaro-Protettrice» — Gazzetta Internazionale di Medicina e Chirurgia. Anno LXXV - Vol. LXXVI - n° 22 - 1971.
- 19 — GERARD, C.: Resistance Capillaire Conjunctivale. Etude Physiologique. Thése Nancy, 1950-1951.

Este trabalho foi realizado com o produto DOXIUM dos Laborat6rios FRUMTOST S.A.