

DOENÇAS DAS VEIAS E DOS VASOS LINFÁTICOS**Diosmina + Hesperidina**

(Doença venosa crônica: varizes, varicoses, edema e úlceras dos membros inferiores
/Insuficiência venosa do plexo hemorroidário)

Grupo Farmacológico: Fármacos vasoativos**Classe: Venotônico e vasculoprotetor****1. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO**

A **diosmina + hesperidina** possui eficácia e segurança no tratamento de primeira linha da doença venosa crônica de forma a justificar sua inclusão na RESME?

2. DA TECNOLOGIA ANALISADA**2.1. DESCRIÇÃO**

Segundo as informações contidas na bula do medicamento (Aché Laboratórios Farmacêuticos), o medicamento constitui-se da Fração Flavonoica Purificada sob a forma micronizada (FFPM) de diosmina e flavonoides expressos em hesperidina. De acordo com Katsenis (2005), as ações se dão de forma múltipla e em diferentes níveis, englobando tanto as alterações circulatórias como as alterações celulares, microcirculatórias e endoteliais. As suas principais ações podem ser destacadas no sistema venoso. A FFPM reduz a distensibilidade e capacidade venosa, aumenta o tônus venoso pelo prolongamento da atividade da noradrenalina parietal, contribuindo para reduzir o refluxo e o desencadeamento das reações inflamatórias subsequentes.

Efeitos hemorreológicos- A FFPM, promove redução da hipoxemia venosa, aumento da velocidade do fluxo sanguíneo e a redução do empilhamento celular e agregação de glóbulos vermelhos com diminuição da hiperviscosidade. Em consequência, ocorre a melhora da oxigenação tecidual, redução da deposição de fibrina ao redor da microcirculação e redução do acúmulo de leucócitos no endotélio capilar.

Ações sobre a circulação e microcirculação- A FFPM reduz a hiperpermeabilidade capilar e a filtração capilar anormalmente elevada, aumentando a capacidade e melhorando a hiperatividade capilar.

Sistema linfático- Promove aumento da contratilidade e na melhora da drenagem do sistema linfático, reduz a concentração proteica tecidual e pressão intralinfática, proporcionando aumento do número de capilares funcionantes.

Resposta inflamatória-, Redução da ativação leucocitária na fase de reperfusão após a isquemia. A FFPM atua na inibição da síntese de prostaglandinas e radicais livres, inibindo a ativação, empilhamento e migração leucocitários.

2.2. INDICAÇÃO PREVISTA EM BULA (Anvisa)

O medicamento é destinado ao tratamento da Doença venosa crônica, funcional e orgânica dos membros inferiores, tais como varizes, edema e sensação de peso nas pernas, estados pré-ulcerosos, úlceras de estase. É indicado no tratamento dos sintomas relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário.

3. DO AGRAVO - DOENÇA VENOSA CRÔNICA (Varizes, varicoses, edema e úlceras dos membros inferiores / insuficiência venosa do plexo hemorroidário).

A insuficiência venosa crônica (IVC) é uma doença comum na prática clínica, caracterizada pela incapacidade de manter o equilíbrio entre o fluxo sanguíneo que chega ao membro inferior e o seu retorno (BARCELOS et al., 2014). Quando se estabelece o desequilíbrio se inicia uma sucessão de eventos, cuja condição indispensável é a estase venosa, que desencadeará uma série de fenômenos morfofisiológicos, químicos, mecânicos que são os responsáveis pelo quadro clínico da IVC (MARIN, 2005). A elevação da pressão venosa, distorção valvular e irregularidades da parede venosa com estase e esvaziamento inadequado acarreta o refluxo que leva à liberação de fatores inflamatórios e disfunção endotelial. A interação dos leucócitos com o endotélio é um dos fatores mais importantes para o desencadeamento das reações inflamatórias que acompanham a IVC (MARIN, 2005).

Segundo França & Tavares (2003), a prevalência da IVC na população aumenta com a idade. De acordo com Katsenis (2005), as varicoses afetam em torno de 30% das mulheres e 15% dos homens na população adulta. As

desordens de todos os graus das veias afetam de 25 a 50%, da população adulta da Europa, sendo que de 5 a 15% dessa população é afetada pelas formas mais graves de IVC.

A IVC pode levar à formação de úlceras venosas, que constituem feridas crônicas que acometem o terço inferior das pernas, representando cerca de 70 a 90% dos casos de úlceras nos membros inferiores (SALOMÉ & FERREIRA, 2012), com significante impacto socioeconômico para pacientes, familiares e sistema de saúde como um todo (RAHMAN & ADIGUN, 2010). As úlceras venosas acometem pessoas de diferentes faixas etárias, com índices elevados de recidiva (66% dos casos), e repercutem de forma severa na deambulação dos portadores (DANTAS et al., 2013).

4. EVIDÊNCIA

De acordo com França & Tavares (2003), as drogas vasoativas, dentre elas a diosmina e hesperidina, não devem substituir o tratamento de compressão elástica, nem os hábitos de vida que melhorem a estase venosa, nem a terapêutica cirúrgica, quando corretamente indicada. Os diversos medicamentos vasoativos devem ser utilizados apenas como tratamento coadjuvante da IVC. De acordo com Marin (2005), a etiopatogenia da IVC implica principalmente fatores mecânicos e por essa razão, o seu tratamento também está melhor embasado em medidas mecânicas. Dessa forma, a utilidade dos venofármacos estaria limitada apenas ao alívio dos sintomas.

Em ensaio clínico randomizado, realizado por Cesarone et al., (2005), que comparou a eficácia de Diosmina + Hesperidina com beta-hidroxietil rutosídeos, ficou evidenciada a pequena eficácia dessas substâncias na redução dos parâmetros de insuficiência venosa crônica, com os melhores resultados sendo obtidos no grupo de pacientes que recebeu beta-hidroxietil rutosideos como tratamento. Outro ensaio clínico randomizado, realizado por Cesarone et al., (2006), também verificou a eficácia terapêutica de Diosmina+ hesperidina frente ao picnogenol e encontrou resultados semelhantes ao estudo anterior, com os melhores resultados obtidos pelo grupo de pacientes que foram tratados com picnogenol em comparação com os pacientes tratados com Diosmina+ hesperidina, notando, portanto, menor eficácia dessas últimas substâncias.

As informações disponíveis no DRUGDEX referem-se à substância diosmina isoladamente, e aloca sua recomendação na classe III, com força de evidência categoria B no tratamento das hemorroidas, cansaço nas pernas, insuficiência venosa periférica, úlceras por estase, ultrapassando assim o ponto de corte pré-estabelecido pela comissão de Farmácia e Terapêutica- CPFP, para evidência de eficácia.

Também no DRUGDEX são encontradas informações a respeito das reações adversas da diosmina, com destaque para a possível ocorrência de achados dermatológicos, tais como eczema e pitiríase rósea; achados gastrintestinais, tais como náuseas, vômitos, dor abdominal e dor epigástrica e efeitos neurológicos, tais como insônia, ansiedade, vertigens e fadiga foram reportadas como consequência do uso terapêutico dessa substância.

5. CONCLUSÃO

Os estudos apontam que a Insuficiência venosa crônica é melhor controlada por tratamentos mecânicos (compressão elástica, terapia compressiva por bota de Unna , entre outras), não havendo boa definição de evidência na eficácia dos venofármacos no tratamento da patologia.

6. RECOMENDAÇÃO

Pelo exposto esta equipe técnica não recomenda a incorporado do medicamento aqui estudado à RESME.

7. REFERÊNCIAS

BARCELOS, A.C.; SOUZA, A.M.; GARCIA, T.R.U.; APARECIDA, C.; SCUDELER, M.I.P.; CASTRO, C.G.C.; ALVAREZ, F.R.; CARVALHO, L.T. Manifestações dermatológicas da insuficiência venosa crônica. Car. Bras. Med 27(3);1-58. 2014.

CESARONE, M.R.; BELCARO, G.; PELLEGRINI, L.; DI RENZO, A.; VINCIGUERRA, G.; RICCI, A.; GIZZI, G.; IPPOLITO, E.; FANO, F.; DUGALL, M.; ACERBI, G.; CACCHIO, M. HR, O-(beta-hidroxyl) rutosides, in comparation qith diosmin + hesperidin in chronic venous insufficiency and venous microangiopathy: na independent, prospective, comparative registry study. Angiology (1): 1:8. 2005.

DANTAS, D.V.; DANTAS, R.A.N.; COSTA, I.K.F.; VASCONCELOS, G. Protocolo de assistência a pessoas com úlceras venosas: validação de conteúdo. Ver. Rene, 14(3): 588-599. 2013.

FRANÇA, L.H.; TAVARES, V. Insuficiência venosa crônica. Uma atualização. *J. Vasc. Br.*, 2(4): 318- 327. 2003.

KATSENIS, K. Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF): A review of its pharmacology effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Current Vascular Pharmacology*, 3: 1-9. 2005.

MARIN, L.A. Manejo médico de La insuficiência venosa crônica (IVC). *Ver. Med. Risaralda*, 11(1): 51-55. 2005.

RAHMAN, G.A.; ADIGUN, I.A. Epidemiology, etiology, and treatment of chronic leg ulcer: experience with sixty patients. *Ann. Afr. Med.*, 9(1): 1-4. 2010.

SALOMÉ, G.M; FERREIRA, L.M. Qualidade de vida em pacientes com úlcera venosa em terapia compressiva por bota de Unna. *Ver. Bras. Cir. Plást.* 27(3): 466-471. 2012.

Estratégia de busca				
Descritores	Base	Número de estudos	Número de estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
Diosmina Hesperidina	Drugdex Disponível em: http://www-micromedexsolution-s-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND	Não se aplica	Não se aplica	therapeutic Uses and comparisons
("diosmin"[MeSH Terms] OR "diosmin"[All Fields]) AND ("hesperidin"[MeSH Terms] OR "hesperidin"[All Fields]) AND ("venous insufficiency"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "venous insufficiency"[All Fields])	Pubmed	49	2	Obs.: últimos 10 anos para revisão. Acesso em 10/05/2015

Sistematização de Estudos selecionados				
Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Resultados	Conclusões
Cesarone et al., 2005 (Ensaio clínico randomizado)	Investigar diferenças na eficácia entre beta-hidroxil rutosídeos - (HR) e Diosmina + Hesperidina-(D+H) em pacientes com insuficiência venosa crônica-IVC.	-Fluxo na pele em repouso (RF) -Taxa de inchaço no tornozelo (RAS) -Score de sintomas análogos à IVC (edema, dor, alterações na pele, inchaço subjetivo, vermelhidão)- (ASLS)	RF ao final de 8 semanas de tratamento - Grupo HR =(-47,6%) - Grupo D+H=(- 15,7%) RAS ao final de 8 semanas de tratamento - Grupo HR =(-40,9%) - Grupo D+H=(- 12,8%) ASLS ao final de 8 semanas de tratamento - Grupo HR =(-64,8%) - Grupo D+H=(- 12,9%)	- Em comparação com o grupo controle (linha de base- D+H não reduziu significativamente os parâmetros indicativos de IVC. - HR foi mais efetivo na redução dos parâmetros indicativos de IVC, quando comparado com D+H.
Cesarone et al., 2005 (Ensaio clínico randomizado)	Investigar a eficácia clínica do pycnogenol em pacientes com insuficiência venosa crônica em comparação com a combinação de diosmina + heperidiba.	-Fluxo na pele em repouso (RF) -Taxa de inchaço no tornozelo (RAS) -Score de sintomas análogos à IVC (edema, dor, alterações na pele, inchaço subjetivo, vermelhidão)- (ASLS) -Determinação dos valores da PO₂ -Determinação dos valores da PCO₂	RF ao final de 8 semanas de tratamento - Grupo pycnogenol =(-41%) - Grupo D+H=(- 20%) RAS ao final de 8 semanas de tratamento - Grupo pycnogenol =(-35%) - Grupo D+H=(- 19%) ASLS ao final de 8 semanas de tratamento - Grupo pycnogenol =(-60%) - Grupo D+H=(- 36%) PO₂ ao final de 8 semanas de tratamento - Grupo pycnogenol =(+16%) - Grupo D+H=(+3%) PCO₂ ao final de 8 semanas de tratamento - Grupo pycnogenol =(-15%) - Grupo D+H=(- 0,9%)	O pycnogenol foi mais efetivo na redução dos parâmetros indicativos de IVC, quando comparado com D+H.

FLEBITES E TROMBOFLEBITES

Diosmina + Hesperidina

Grupo Farmacológico: Fármacos vasoativos

Classe: Venotônico e vasculoprotetor

1. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

A **Diosmina + Hesperidina** apresenta eficácia e segurança no tratamento de primeira linha das flebites e tromboflebites justificando sua inclusão na RESME?

2. EVIDÊNCIAS

O uso da **Diosmina + Hesperidina** no tratamento de flebites e tromboflebites não está previsto em bula, caracterizando, portanto uso *off label*.

A comissão permanente de farmácia e terapêutica de Mato Grosso entende que sob uma perspectiva coletiva, o fornecimento de medicamentos que configuram uso *off label* pode ser classificado como precipitado, uma vez que não há estudos comprovando eficácia e segurança para uma determinada indicação; fato este que desfavoreceu o estudo detalhado da referida droga no tratamento de flebites e tromboflebites.

3. RECOMENDAÇÃO

Não deverá ser incorporado à RESME. Uso não previsto na bula do medicamento.

4. REFERÊNCIAS

Ministério da Saúde. ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Diosmin.[Internet]. Disponível http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3183582015&pIdAnexo=2565633. Acesso em 11/06/2015.

TROMBOSE

Diosmina + Hesperidina

Grupo Farmacológico: Fármacos vasoativos

Classe: Venotônico e vasculoprotetor

1. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

A **Diosmina + Hesperidina** deve ser incluída na RESME para o tratamento de primeira linha da trombose com base em critérios de eficácia e segurança?

2. EVIDÊNCIAS

O uso da Diosmina + Hesperidina no tratamento de trombose não está previsto em bula, caracterizando, portanto uso *off label*.

A comissão permanente de farmácia e terapêutica de Mato Grosso entende que sob uma perspectiva coletiva, o fornecimento de medicamentos que configuram uso *off label* pode ser classificado como precipitado, uma vez que não há estudos comprovando eficácia e segurança para uma determinada indicação; fato este que desfavoreceu o estudo detalhado no tratamento de trombose.

3. RECOMENDAÇÃO

Pelo exposto esta equipe não RECOMENDA a incorporação da Diosmina + Hesperidina na RESME.

4. REFERÊNCIAS

Ministério da Saúde. ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Diosmin.[Internet]. Disponível http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3183582015&pIdAnexo=2565633. Acesso em 11/06/2015.

EMBOLIA VENOSA

Diosmina + Hesperidina

Grupo Farmacológico: Fármacos vasoativos

Classe: Venotônico e vasculoprotetor

1. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

A **Diosmina + Hesperidina** deve ser incluída na RESME para o tratamento de primeira linha da embolia venosa com base em critérios de eficácia e segurança?

2. EVIDÊNCIAS

O uso da Diosmina + Hesperidina no tratamento de trombose não está previsto em bula, caracterizando, portanto uso *off label*.

A comissão permanente de farmácia e terapêutica de Mato Grosso entende que sob uma perspectiva coletiva, o fornecimento de medicamentos que configuram uso *off label* pode ser classificado como precipitado, uma vez que não há estudos comprovando eficácia e segurança para uma determinada indicação; fato este que desfavoreceu o estudo detalhado no tratamento de embolia venosa.

3. RECOMENDAÇÃO

Pelo exposto esta equipe não RECOMENDA a incorporação da Diosmina + Hesperidina na RESME.

4. REFERÊNCIAS

Ministério da Saúde. ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Diosmin.[Internet]. Disponível http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3183582015&pIdAnexo=2565633. Acesso em 11/06/2015.

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho: Andrea Roledo Dias; Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Revisão Técnica: Andrea Roledo Dias; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

Consultora técnica: Andrea Roledo Dias.