

Nota Técnica 88226

Data de conclusão: 03/08/2022 17:28:03

Paciente

Idade: 42 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Estrela/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Lajeado

Tecnologia 88226

CID: I87.2 - Insuficiência venosa (crônica) (periférica)

Diagnóstico: Insuficiência venosa (crônica) (periférica), Flebite e tromboflebite dos membros inferiores, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DIOSMINA + HESPERIDINA

Via de administração: VO

Posologia: diosmina + hesperidina 450mg/50mg uso contínuo. Tomar 1 cp via oral a cada 12 horas por período indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: terapia de anticoagulação/antiagregação plaquetária com varfarina, heparina sódica e ácido acetilsalicílico, além de alternativas não farmacológicas, como fisioterapia e tratamento esclerosante

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 70,91

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A diosmina é um bioflavonóide, já a hesperidina é um fitoquímico de estrutura glicosídeo-flavonóides, também chamado de vitamina P. Ambos têm atividade no sistema vascular de retorno, diminuindo a distensibilidade e a estase venosa, e na microcirculação, normalizando a permeabilidade e reforçando a resistência capilar (8).

Em revisão sistemática realizada pela Cochrane (8), atualizada em 2020, que avaliou o uso de medicamentos flebotônicos no tratamento dos sinais e sintomas da insuficiência venosa crônica, foram incluídos 56 ensaios clínicos randomizados duplo cegos nas análises quantitativas. Os resultados gerais da revisão são de que há evidências de certeza moderada de que os flebotônicos provavelmente reduzem ligeiramente o edema em comparação com o placebo; evidências de certeza moderada de que eles causem pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida; e evidências de baixa certeza de que esses fármacos não influenciam a cura da úlcera.

Os resultados da metanálise realizada pelo grupo especificamente para os 11 estudos referentes ao uso da diosmina (ou hidrosmina, fármaco com qual compartilha características) mostraram benefício marginal no uso destes fármacos versus placebo para o desfecho câimbra (risco relativo 0,83 IC95% 0,70-0,98) e inchaço dos membros (risco relativo 0,70 IC95% 0,52-0,94), sem diferença nos demais desfechos avaliados. Os autores concluem que, apesar do grande número de estudos incluídos, as evidências são frágeis, visto que há grande heterogeneidade na análise que os efeitos observados são de pequena magnitude. Ainda, dos 11 estudos, 9 relataram eventos adversos, sendo os eventos gastrointestinais os mais comuns (8).

Cabe citar que entre os três estudos de eficácia que embasaram o registro sanitário do medicamento, um está incluído na revisão acima (9), um é estudo aberto (10), e o outro é um estudo não comparado (11).

Destacamos também ensaio clínico realizado no Hospital Geral de Carapicuíba, no estado de São Paulo, no qual 127 pacientes com insuficiência venosa foram randomizados em 4 grupos: o primeiro recebeu diosmina associada à hesperidina, o segundo aminaftona, o terceiro cumarina associada à troxerrutina e o quarto, placebo. Os pacientes foram acompanhados por um mês, quando os resultados pré e pós tratamento foram comparados. No que se refere ao volume dos membros, observou-se diminuição de 100mL, ou mais, após tratamento com diosmina e hesperidina em 64,3% dos participantes, enquanto esta redução foi observada em 36,6% daqueles incluídos no grupo placebo. Também avaliou-se a qualidade de vida através de questionário que incluiu 10 dimensões para avaliação da capacidade funcional dos indivíduos. Aqueles em tratamento com diosmina e hesperidina apresentaram diferença de 11,9 a 13,8 pontos no escore de qualidade de vida, enquanto aqueles do grupo placebo tiveram variação entre 5,4 e 13,1 pontos. Estatisticamente, esta diferença foi marginalmente significativa ($P=0,055$), mas cabe ressaltar que esta medida provém de um questionário não

validado (12). Esse estudo foi incluído na metanálise previamente citada (8) apenas na análise para aminaftona, pois os outros braços do estudo apresentavam combinações de fármacos.

A associação de diosmina e hesperidina é comercializada, no Brasil, por diversos laboratórios farmacêuticos, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos na concentração de 450mg de diosmina e 50mg de hesperidina, em caixas com 60 comprimidos. Em consulta à tabela CMED em abril de 2022 e considerando os dados informados na prescrição médica foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Não foram encontradas avaliações de agências internacionais ou estudos de custo-efetividade para esta tecnologia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível melhora discreta no edema associado à condição, provavelmente sem impacto sobre tempo de fechamento de úlceras venosas, ou na qualidade de vida. Desfechos incertos a longo prazo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado o uso de diosmina associada à hesperidina no tratamento da insuficiência venosa estejam disponíveis em quantidade significativa na literatura científica, tendo sido realizados inclusive no Brasil, estes ainda têm qualidade metodológica baixa e heterogeneidade marcante, o que compromete as conclusões dos estudos individuais. Metanálise dos estudos de maior qualidade disponível demonstrou benefício apenas marginal sobre desfechos menores, sem impacto em desfechos primordiais ou em qualidade de vida.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Kabnick, LS Scovell S. Overview of lower extremity chronic venous disease [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 22 de setembro de 2020 [citado em 15 de novembro de 2020]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-lower-extremity-chronic-venous-disease>

2. Almeida MJ de, Guillaumon AT, Miquelin D, Joviliano EE, Hafner L, Sobreira ML, et al. Guidelines for superficial venous thrombosis. J Vasc Bras [Internet]. 28 de novembro de 2019 [citado 2 de agosto de 2021];18. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180105>

3. Sherry Scovell. Superficial vein thrombosis and phlebitis of the lower extremity veins - UpToDate. In: Literature review current through: Jul 2021. | This topic last updated: Feb 18, 2021. UpToDate, Waltham, MA, 2020; Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/superficial-vein-thrombosis-and-phlebitis-of-the-lower-extremity-veins>

4. Ortel T, Neumann T, Ageno W et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for

management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.2020. Disponível em:

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/19/4693/463998/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for>

5. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL, et al. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. janeiro de 2016;106(1):4–12.

6. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Waltham (MA). UpToDate; 21 Ago 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults>

7. DynaMed. Record No. T115857, Pulmonary Embolism (PE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857>.

8. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, Vargas E, Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11. Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub4.

9. Gilly, R.; Pillion, G.; Frileux, C.: Evaluation of a new vasoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a double-blind, placebo-controlled study. Phlebology 1994; 9: 67-70.

10. Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz Torun B, Kaszuba A, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. Phlebology 1999;14(4):151-7.

11. Jantet, G. "Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids." Angiology vol. 53,3 (2002): 245-56. doi:10.1177/000331970205300301.

12. Belczak, S. Q., Sincos, I. R., Campos, W., Beserra, J., Nering, G., & Aun, R. (2013). Venoactive drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. Phlebology: The Journal of Venous Disease, 29(7), 454–460. doi:10.1177/0268355513489550

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a paciente apresenta diagnóstico de insuficiência crônica periférica, flebite e tromboflebite, com histórico de dois episódios de trombose venosa profunda. Segundo o referido documento, a parte encontra-se em uso de anticoagulante oral, mas não é especificado qual é o fármaco. Pleiteia acesso aos medicamentos rivaroxabana e diosmina associada à hesperidina. Esta nota versará sobre a diosmina associada à hesperidina.

Doença venosa crônica é um termo que se refere a um amplo espectro de anormalidades venosas, usualmente de membros inferiores. Seu estágio avançado é chamado de insuficiência venosa crônica (IVC), e se caracteriza por persistente edema nas pernas e alterações na pele, com presença de úlcera venosa (UV), uma ferida profunda comumente localizada nas pernas que se manifesta a partir do escurecimento da pele, geralmente no tornozelo, e pode se estender para a perna e o pé, em casos mais graves, afetando a qualidade de vida do

paciente devido à necessidade de visitas clínicas ambulatoriais para trocas de curativos, dor crônica e odor desagradável (1).

A tromboflebite superficial, ou trombose venosa superficial (TVS), caracteriza-se pela formação de trombos dentro de veias superficiais, com suboclusão ou oclusão da luz e reação inflamatória no seu trajeto, sendo mais comum nos membros inferiores (2). O tratamento de flebite e trombose das veias superficiais na extremidade inferior inclui cuidados sintomáticos (controle da dor, redução da inflamação) para todos os pacientes e avaliação clínica seriada, que geralmente inclui ultrassom e pode incluir também anticoagulação (profilática ou terapêutica). A abordagem do tratamento difere dependendo do envolvimento de veias axiais (ou seja, safena magna, safena acessória ou veia safena parva) ou veias tributárias e da extensão do trombo (3). Alguns quadros também têm indicação de tratamento cirúrgico, principalmente quando há trombos presentes em veias varicosas (2,3).

O termo tromboembolismo venoso (TEV) inclui duas condições frequentes, que são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) (3). A TVP caracteriza-se pela formação de um trombo (coágulo) dentro de uma veia profunda, sendo mais frequente em membros inferiores (80 a 95%). As principais complicações decorrentes dessa doença são: insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica (edema e/ou dor em membros inferiores, mudança na pigmentação, ulcerações na pele) e o TEP. A incidência anual de TEV é estimada em aproximadamente 1 a 2 para cada 1000 nos Estados Unidos. A taxa de mortalidade padronizada por idade para TEP no Brasil, em 2010, foi estimada em 2,09 a cada 100.000, apresentando queda se comparada ao ano de 1989, quando era de 3,04 a cada 100.000, associada à melhora no diagnóstico e tratamento da condição (4).

Os fatores de risco para TEV incluem história prévia de doença venosa tromboembólica, idade avançada, fumo, obesidade, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, além de procedimentos cirúrgicos e imobilização prolongada (5,6). O diagnóstico inclui avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem e o tratamento constitui-se de o tratamento constitui-se de terapia anticoagulante ou trombolítica, que pode ser eventual ou contínua, a depender do risco de recorrência. Alguns casos podem requerer intervenção cirúrgica (7).