

Nota Técnica 99756

Data de conclusão: 10/10/2022 11:19:02

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Vila Nova do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 3ª Vara Federal de Santa Maria.

Tecnologia 99756

CID: I83 - Varizes dos membros inferiores

Diagnóstico: Varizes dos membros inferiores; Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com coma; Gota.

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 2x ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: 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: -

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 [\(6\)](#).

Em revisão sistemática realizada pela Cochrane [\(6\)](#), 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. Como resultados gerais da revisão, há evidências de certeza moderada de que os flebotônicos provavelmente reduzem ligeiramente o edema, em comparação com o placebo; evidência de certeza moderada de que provoquem pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida; e evidências de baixa certeza de que não influenciam a cura de 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 [\(6\)](#).

Cabe citar que entre os três estudos de eficácia que embasaram o registro sanitário do medicamento, um está incluído na revisão acima [\(7\)](#), um é estudo aberto [\(8\)](#), e o outro é um estudo não comparado [\(9\)](#).

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, não havendo diferença estatisticamente significativa entre o grupos diosmina associada à hesperidina e placebo [\(10\)](#). Esse estudo foi incluído na metanálise previamente citada [\(6\)](#) 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 outubro 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 a 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. Além disso, somada à inexistência de evidências científicas robustas que subsidiem o uso da tecnologia em questão, está a ausência de informações sobre acesso pela parte autora à alternativa disponibilizada pelo SUS.

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]. UpToDate; 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-lower-extremity-chronic-venous-disease?search=varizes%20dos%20membros%20inferiores&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

2. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health*. março de 1999;53(3):149–53.

3. Zahariev T, Anastassov V, Girov K, Goranova E, Grozdinski L, Kniajev V, et al. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience. *Int Angiol*. agosto de 2009;28(4):303–10.

4. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med*. abril de 1988;4(2):96–101.

5. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg*. fevereiro de 1994;81(2):167–73.

6. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, et al. Phlebtonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 de novembro de 2020;11(11):CD003229.

7. 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.

8. [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.](#)
9. [Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. Angiology. junho de 2002;53\(3\):245–56.](#)
10. [Belczak SQ, Sincos IR, Campos W, Beserra J, Nering G, Aun R. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. Phlebology. agosto de 2014;29\(7\):454–60.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 7, ATESTMED3, Página 1), a paciente é portadora de diabetes mellitus tipo II, gota e varizes em membros inferiores, está em uso de vildagliptina 50mg associada à metformina 850mg, alopurinol 300mg e diosmina 450mg associada à hesperidina 50mg, com melhora clínica. Utilizou glibenclamida 5mg 3 vezes ao dia, sem controle adequado da glicemia. Pleiteia, em processo, os medicamentos vildagliptina associada à metformina e diosmina associada à hesperidina. Esta nota técnica versará sobre o pleito de diosmina associada à hesperidina.

As doenças venosas crônicas dos membros inferiores abrangem todo um espectro de anormalidades morfológicas e funcionais do sistema venoso. Os sintomas ou achados incluem dor, peso nas pernas, inchaço, ressecamento da pele, tensão, coceira, irritação e câibras musculares(1).

Anormalidades venosas crônicas estão presentes em até 50 por cento dos indivíduos (2–5). No entanto, as estimativas das taxas de prevalência da doença venosa crônica variam de acordo com a população estudada(1).

Função inadequada da bomba muscular, válvulas venosas incompetentes (refluxo), trombose venosa ou obstrução venosa não trombótica são causas de pressão venosa elevada (hipertensão venosa), que inicia uma sequência de alterações anatômicas, fisiológicas e histológicas levando à dilatação das veias, alterações na pele, e/ou ulceração da pele(1).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de doença venosa crônica incluem idade avançada, história familiar de doença venosa, frouxidão ligamentar, algumas condições hereditárias, estados elevados de estrogênio e gravidez. Pacientes obesos são mais propensos a serem sintomáticos como resultado de sua doença venosa(1).