



FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE ALTERAÇÃO NA RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

PROPOSTA DE:

- Inclusão
 Exclusão
 Substituição

DESCRIÇÃO DO PRODUTO:

- **Nome Genérico (DCB ou DCI):** diosmina + hesperidina
- **Forma Farmacêutica:** comprimidos revestidos
- **Concentração:** 450 mg + 50 mg
- **Consta da última edição da Rename?** SIM NÃO

DADOS FARMACOLÓGICOS*:

- **Grupo(s) Farmacológico(s) (ATC):** a As ações da Fração Flavonóide Purificada Micronizada (FFPM) se dão de forma múltipla e em diferentes níveis, englobando tanto as alterações circulatórias como as alterações celulares, microcirculatórias e endoteliais. As principais ações da FFPM podem ser destacadas nas suas diferentes vias de atuação:
 - a) Sistema Venoso: A combinação da elevação da pressão venosa, distorção valvular e irregularidades da parede venosa com estase e esvaziamento inadequado das veias são características anatomo-funcionais da insuficiência venosa crônica, sendo o refluxo o mecanismo básico pelo qual é mantida tanto a elevação da pressão venosa como a estase observada na microcirculação. A progressão dessa seqüência de eventos leva à redução do shear stress, liberação de fatores inflamatórios e disfunção endotelial. Diversos estudos clínicos realizados com a FFPM demonstraram seus efeitos na redução da distensibilidade venosa e na capacitância venosa, além de aumentar o tônus venoso pelo prolongamento da atividade da noradrenalina parietal, contribuindo para reduzir o refluxo e reduzir o desencadeamento das reações inflamatórias subseqüentes.
 - b) Efeitos hemorreológicos: Entre os principais efeitos hemorreológicos da FFPM, destacam-se a redução da hipoxemia venosa, o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo e a redução do empilhamento celular e da agregação dos glóbulos vermelhos com diminuição da hiperviscosidade. Em conseqüência, ocorre a melhora da oxigenação tecidual, redução da deposição de fibrina ao redor da microcirculação e redução do acúmulo de leucócitos no endotélio capilar.
 - c) Ações sobre a microcirculação: na microcirculação, a FFPM reduz a hipermeabilidade capilar e a filtração capilar anormalmente elevada, aumentando a capacitância e melhorando a hiperatividade capilar.



d) Sistema linfático: no sistema linfático, estudos com a FFPM demonstraram sua ação no aumento da contratilidade e na melhora da drenagem do sistema linfático, além de reduzir a concentração protéica tecidual e pressão intralinfática. A redução da pressão linfática proporciona o aumento do número de capilares linfáticos funcionantes.

e) Resposta inflamatória: a interação dos leucócitos com o endotélio é um dos fatores mais importantes para o desencadeamento das reações inflamatórias que acompanham a DVC, com estudos prévios tendo demonstrado a redução da ativação leucocitária na fase de reperfusão após isquemia. A FFPM atua na inibição da síntese de prostaglandinas e de radicais livres, inibindo a ativação, empilhamento e migração leucocitários. A diminuição da ativação leucocitária também é associada à menor ativação plaquetária e do Sistema Complemento e à redução da injúria endotelial, tendo sido comprovada em modelos animais a redução da liberação do CD62L e a redução dos níveis leucocitários de moléculas solúveis de adesão intercelular (ICAM-1) e vascular (VCAM-1) e a diminuição do nível plasmático do fator de crescimento endotelial (VEGF).

f) Ação antioxidativa: estudos preliminares realizados em modelos animais já haviam demonstrado a inibição da adesão leucocitária induzida por oxidação no processo de isquemia-reperfusão de maneira similar a agentes antioxidantes de ação comprovada, como o alfa-tocoferol. Em estudo com modelo animal utilizando diosminahesperidina em ratos tratados com tioacetamida por 30 dias, observou-se efeito não significativo de aumento na concentração hepática de ferro e zinco com decréscimo na concentração de cobre, com redução da capacidade oxidativa e da atividade da Superóxido Dismutase hepática H₂O₂-OCl(-)-mieloperoxidase.

• **Contra-indicações, precauções e toxicidade relacionadas ao uso deste medicamento:**

- **Contraindicações:** para pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula.
- **Precauções:** na crise hemorroidária aguda a administração do medicamento para o tratamento sintomático de crise hemorroidária aguda não substitui o tratamento específico e seu uso deve ser feito por um curto tempo. Caso os sintomas não regridam rapidamente ou se agravem, o tratamento deve ser revisto. A diosmina + hesperidina não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).
- **Efeitos adversos mais comuns:** eczema e pitíriase rósea têm sido reportados após administração oral da diosmina + hesperidina, sem frequência conhecida. Esses efeitos regridem completamente após descontinuação do medicamento.

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO:

• **Solicitações de Inclusão:**

- **Extensão do uso (dados epidemiológicos):**
- **Dose diária:** A posologia usual é de 2 comprimidos revestidos ao dia: um pela manhã e outro a noite, de preferência durante as refeições. Nas crises hemorroidárias, a dose deve ser aumentada para 2 comprimidos, 3 vezes ao dia, por 4 dias, seguido de 2 comprimidos, 2 vezes ao dia, por 3 dias.



- **Duração do tratamento:** período da doença.

O medicamento proposto pode ser comparado com outros produtos do mesmo grupo ou classe terapêutica constante da Rename?

() SIM (X) NÃO Se sim, qual(is)?

Resumo das evidências clínicas e/ou econômicas que justifiquem a solicitação (eficácia, efeitos colaterais, contra-indicações, precauções, toxicidade, custo/benefício, custo médio do tratamento, etc.), com as referências bibliográficas*: A insuficiência venosa crônica é uma doença com alta prevalência na população e quando sintomática pode causar prejuízos funcionais com implicação na qualidade de vida, nesse ínterim, a adesão ao fármaco proposto se justifica, de modo que se possa promover melhora dos sintomas para uma boa parcela da população portadora da doença. O principal objetivo da fração flavonóide purificada micronizada (FFPM) da diosmina + hesperidina é eliminar os sintomas de dor nos membros inferiores, fadiga. Entretanto, estudos sugerem que há também tem boa eficácia no tratamento de edema, úlcera venosa e na microcirculação. As outras indicações para FFPM da diosmina + hesperidina são a doença hemorróida e o tratamento acessório do linfedema. Está provado que esta substância poderia ser usada como um tratamento suplementar eficaz dos sintomas após intervenção cirúrgica para insuficiência venosa. A resolução dos sintomas venosos pós-escleroterapia foi maior nos pacientes tratados com FFPM em comparação com aqueles submetidos à escleroterapia isoladamente.

Vide estudos em anexo:

1. Bogachev VY, Boldin BV, Turkin PY. Administration of Micronized Purified Flavonoid Fraction During Sclerotherapy of Reticular Veins and Telangiectasias: Results of the National, Multicenter, Observational Program VEIN ACT PROLONGED-C1. Adv Ther. 2018 Jul;35(7):1001-1008. doi: 10.1007/s12325-018-0731-z.
2. Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Corsi M, Ledda A, Ricci A, Pellegrini L, Cesarone MR, Hosoi M, Errichi BM, Cornelli U, Cotellesse R, Agus G, Feragalli B. Management of Varicose Veins and Chronic Venous Insufficiency in a Comparative Registry with Nine Venoactive Products in Comparison with Stockings. Int J Angiol. 2017 Sep;26(3):170-178. doi: 10.1055/s-0036-1597756.
3. Eberhardt RT, Raffetto JD Chronic venous insufficiency. Circulation. 2014 Jul 22;130(4):333-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898.

DADOS DO PROPONENTE:

• **Autor(es) da solicitação (nome, cargo e lotação):**

- Izabela Dias Brugugnolli - Médica - Central de Regulação SMS
- Fernanda M. Martinez Perez - Médica - Coordenação Médica Atenção Primária em Saúde

• **Local:** Catanduva/SP

• **Data:** 23/09/2019

• **Assinatura do(s) autor(es) da solicitação:**