



Monografia

Flebodia®
Diosmina 600 mg



GROSS

Sumário

Introdução	03
1. Conceitos básicos	04
2. Doença Venosa Cronica dos membros inferiores	05
3. Diagnóstico	07
4. Tratamento	07
5. Os flavonoides e a diosmina	08
6. Farmacologia da diosmina	09
7. O produto - Flebodia®	10
8. Estudos clínicos	12
9. Características farmacológicas e adesão terapêutica	22
10. Informações técnicas Flebodia®	24
11. Conclusão	26
12. Bibliografia	27

Introdução

O Laboratório Gross, com mais de 90 anos de história, é um dos laboratórios farmacêuticos mais tradicionais do país. Somos uma empresa 100% nacional, reconhecida pela classe médica na promoção, comercialização e divulgação de medicamentos diferenciados no mercado. Disponibilizamos recursos terapêuticos que promovem a saúde e o bem-estar, além do comprometimento contínuo de atender às normas de qualidade vigentes, preservando o meio ambiente e assegurando a qualidade de vida da sociedade.

Temos o compromisso de oferecer aos médicos e pacientes acesso a novos fármacos, resultados de pesquisas internacionais, ampliando a possibilidade de tratamentos com soluções exclusivas, eficientes e benefícios diferenciados dos que existem no mercado. Nosso portfólio atualmente é composto por diuréticos, suplementos vitamínicos, antissépticos urinários, neuroregeneradores, medicamentos para dor, dermocosméticos e produtos para higiene oral.

Nossos produtos têm abordagem focada em especialidades como ginecologia, clínica geral, ortopedia e pediatria, tornando o Gross um parceiro estratégico para empresas estrangeiras interessadas no mercado farmacêutico brasileiro. O Gross é representante oficial de laboratórios internacionais conceituados, como o francês IPRAD e o espanhol Lacer. Baseado em sua tradição com inovação, o Gross firmou uma recente parceria com o Laboratório Innothera, uma indústria francesa com 100 anos de mercado, especialista em doenças venosas crônicas, com um portfólio amplo, desde o diagnóstico precoce ao tratamento, e que está presente em 60 países.

Com essa parceria, lançaremos no mercado brasileiro um medicamento com fórmula exclusiva e tecnologia inovadora, que é o escopo desta monografia - **FLEBODIA®**. Expandindo assim nossa atuação para uma nova especialidade médica: **a angiologia**.

A Doença Venosa Crônica (DVC) tem sido um dos maiores desafios para os especialistas em angiologia, devido à elevada prevalência dos casos e aos problemas associados à adesão terapêutica, visto se tratar de um distúrbio crônico e incurável. Novos métodos trouxeram contribuições de grande significado ao arsenal terapêutico, que também segue em constante evolução sob o aspecto farmacêutico.

Flebodia® representa um avanço no manejo da DVC por ter demonstrado eficácia e segurança nos estudos clínicos, com diferenciais inovadores e interessantes, acrescentando conforto e adesão à rotina medicamentosa diária dos pacientes.

A DVC também chamada de IVC (Insuficiência Venosa Crônica) apresenta uma alta prevalência mundial, tendo, porém, uma grande variedade de incidência, dependendo dos fatores considerados. Quando é levada em conta a presença de varizes dos membros inferiores, a prevalência mundial pode chegar a 73% em mulheres e a 56% em homens, enquanto no Brasil a sua prevalência é de até 63% em mulheres e até 40% em homens¹.

Ao longo desta monografia, serão abordadas a patologia DVC, bem como os diferenciais de Flebodia, o medicamento exclusivo que estamos lançando no mercado brasileiro.

Laboratório Gross



1. Conceitos básicos

1.1. Drenagem venosa dos membros inferiores

O sistema venoso dos membros inferiores é responsável pelo retorno de sangue venoso de pés, pernas e coxas. Ele é composto por vasos venosos e válvulas, que confluem desde vênulas (capilares venosos) até a veia cava inferior e daí ao coração. Sua organização pode ser descrita através dos assim chamados **sistema venoso superficial** e **sistema venoso profundo**.

1.1.1 Sistema venoso superficial

Composto de vênulas, veias reticulares e veias safenas (grande veia safena e pequena veia safena). As veias reticulares drenam para as veias safenas, bem como para o sistema venoso profundo através das veias perforantes.

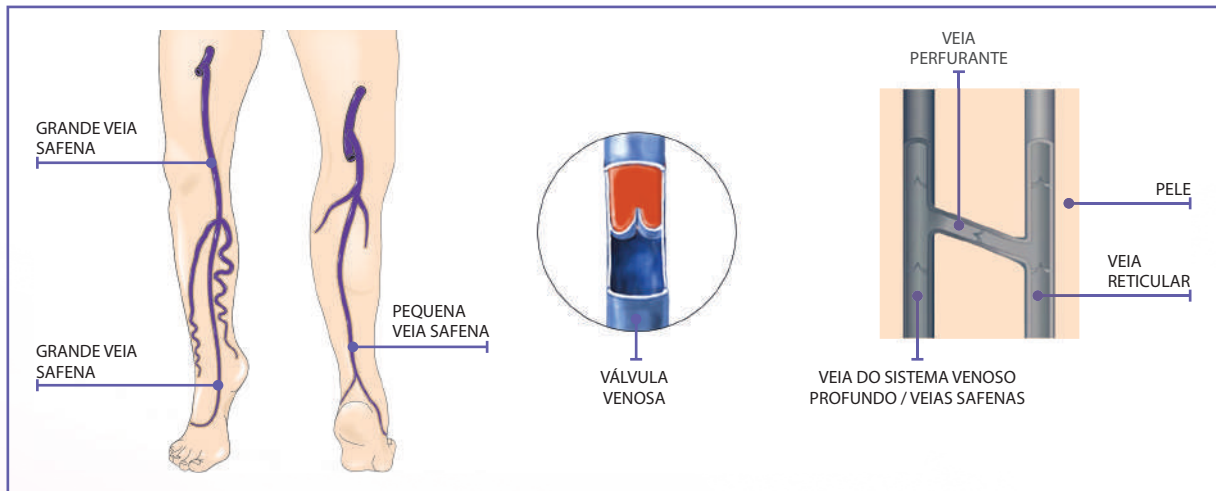


Figura 1

1.1.2. Sistema venoso profundo

Entende-se ser todas as veias situadas em profundidade em relação à aponevrose (membranas achatadas de constituição semelhante a dos tendões) no plano muscular. As veias profundas acompanham as artérias do mesmo nome.

As veias do sistema venoso profundo estão detalhadas na figura 2.

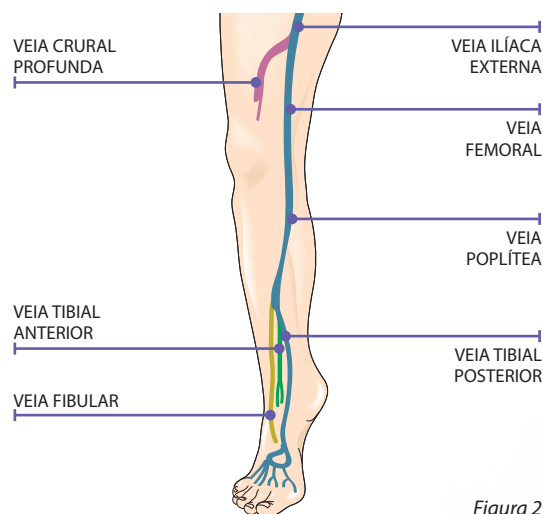


Figura 2

2. Doença Venosa Crônica dos membros inferiores

2.1. Definição, causas e fatores predisponentes

A DVC de membros inferiores é definida como a incompetência do sistema venoso superficial, sistema venoso profundo, veias perforantes e válvulas venosas em fazer fluir o sangue de volta ao coração. Há diversas causas e fatores predisponentes para este distúrbio, tais como fragilidade valvular ou parietal venosa de natureza genética, fatores laborais (posição ortostática ou ortopneica por tempo prolongado), fatores hormonais (gravidez), obesidade e sedentarismo.

2.2. Instalação da doença

A estase sanguínea venosa irá se complicar com hipertensão venosa, edema e problemas de vascularidade sanguínea devido a compressão arterial extrínseca. Estas alterações irão se traduzir como sintomas clínicos de dor (distensão parietal vascular), sensação de peso em pernas (edema), câibras noturnas (compressão vascular arterial secundária ao edema circunjacente) e pigmentação na pele (extravasamento sanguíneo). O comprometimento pode se originar no sistema venoso profundo, estendendo-se ao sistema venoso superficial; limitar-se ao sistema venoso superficial ou ser localizado em um vaso específico. De toda forma, a incompetência de uma veia e/ou válvula poderá levar a hipertensão de todo o sistema venoso tributário àquela veia, complicando-se com sua dilatação e varicosidade. A classificação CEAP é a mais utilizada para graduar a gravidade desta síndrome:



C0 - A DVC compromete clinicamente o sistema venoso superficial, não havendo sinais externos da síndrome.

Figura 3



Figura 4

C1 - Compromete as veias reticulares, que se mostram como aranhas vasculares. Pode haver comprometimento inicial do sistema venoso profundo, porém sem sinais semióticos externos.



Figura 5

C2 - Há comprometimento clínico das veias reticulares sob a forma de varizes (varicosidades), bem como alterações das veias perforantes e do sistema venoso profundo (porém ainda sem sinais semióticos externos).



Figura 6

C3 - Há comprometimento estrutural dos vasos perforantes e do sistema venoso profundo; a alteração neste último se expressa externamente como edema, que pode mesmo obscurecer as varizes. A visualização do sistema venoso profundo irá requerer o uso de técnicas de ultrassonografia.

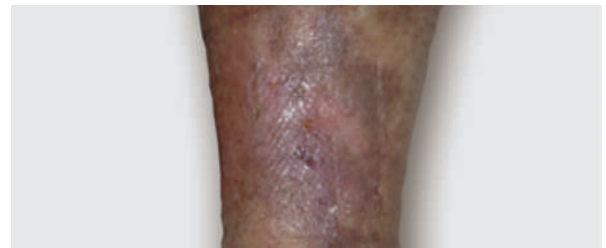


Figura 7

C4 - O edema se organiza como um edema 'duro'; a ruptura das varicosidades acarreta pigmentação ou irritação de pele.

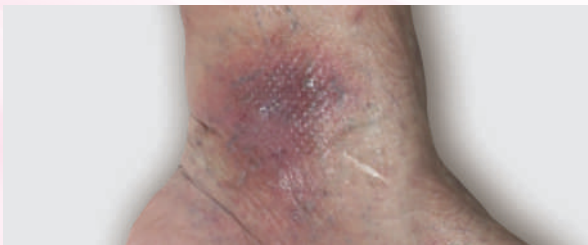


Figura 8

C5 - Distúrbios de vascularização dérmica consequentes ao edema crônico causam comprometimento estrutural da pele, com sangramento e formação de úlceras (que todavia ainda cicatrizam).



Figura 9

C6 - Há úlcera venosa ativa, isto é, que não é capaz de cicatrizar espontaneamente.

3. Diagnóstico

O diagnóstico é realizado através de exame clínico e ultrassonográfico, sendo o ecodoppler a modalidade mais utilizada.

O exame vai identificar tortuosidades e dilatações parietais vasculares, incompetência valvular e problemas de refluxo sanguíneo, bem como apontar os locais de acometimento, tanto no sistema venoso superficial quanto no sistema venoso profundo.

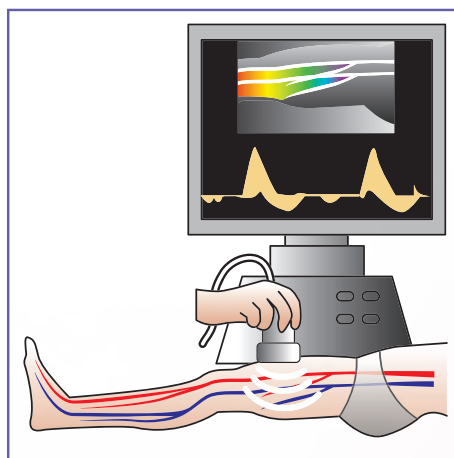


Figura 10

4. Tratamento

A abordagem do tratamento para DVC pode consistir em métodos mais conservadores e também em estratégias mais modernas.

Como métodos conservadores, podemos destacar o uso de meias compressivas; a elevação das pernas, que promove o retorno venoso e alivia o edema e o uso de produtos tópicos, como produtos dermatológicos cicatrizantes e hidratantes, além dos curativos oclusivos para as úlceras venosas.

Os flavonoides são considerados a opção farmacológica mais moderna para o tratamento da DVC, alvo desse material.

Tendo atualmente, diosmina + hesperidina como a principal opção de tratamento medicamentoso.

4.1. Medicações venoativas ou flebotônicas

Segundo a diretriz de DVC da SBACV, os estudos disponíveis de medicações venoativas ou flebotônicas, incluindo metanálises, indicam que, em pelo menos dois pontos, a utilização dos flebotônicos pode contribuir para o tratamento da doença venosa, são eles: a diminuição do edema e o controle dos sintomas relacionados à doença venosa crônica em seus diversos graus de apresentação clínica.

Os flavonoides são substâncias amplamente utilizadas e que possuem essas propriedades farmacológicas. Suas características serão descritas adiante.

4.2. Tratamentos invasivos

Técnicas endovasculares percutâneas

Correspondem à ablação vascular através de técnicas de escleroterapia, laser ou radiofrequência (térmica). Estes estímulos causam lesão ao endotélio vascular, deflagrando cicatrização local e oclusão. Seu objetivo é obstruir permanentemente os vasos cronicamente insuficientes e impedir o refluxo sanguíneo (o sangue venoso que passaria pelo ponto ocluído seria desviado para outras veias competentes). Um cateter endovascular é inserido através da pele e guiado por US até o ponto específico a ser tratado.

Limitações destas técnicas são:

- Persistência do refluxo venoso
- Deflagramento de trombose local
- Equimoses de pele
- Dor local no pós-procedimento

Cirurgia

A abordagem cirúrgica consiste na remoção da grande veia safena associada às grandes veias varicosas. Tem sido cada vez mais substituída pelas técnicas endovasculares percutâneas, sendo suas indicações a presença de aneurismas venosos e história de tromboembolismo da grande veia safena. Hematoma local e lesão neural periférica são suas complicações.

5. Os flavonoides e a diosmina

Os flavonoides correspondem a uma classe química de derivados de plantas, caracterizados por um esqueleto composto de 15 átomos de carbono formando dois anéis fenil e um anel heterocíclico oxigenado, representado na figura 11.

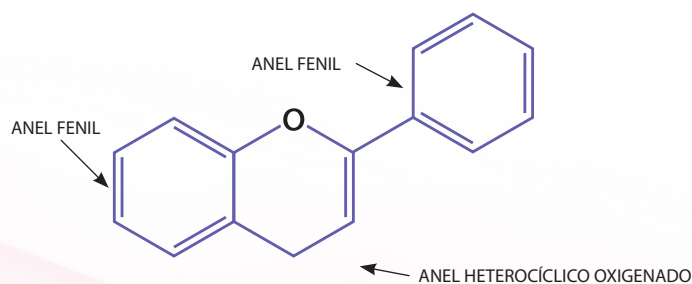


Figura 11

Há mais de 60 substâncias flavonoides conhecidas, sendo três exemplos ilustrados na figura 12, cada um representando uma classe de flavonoide.

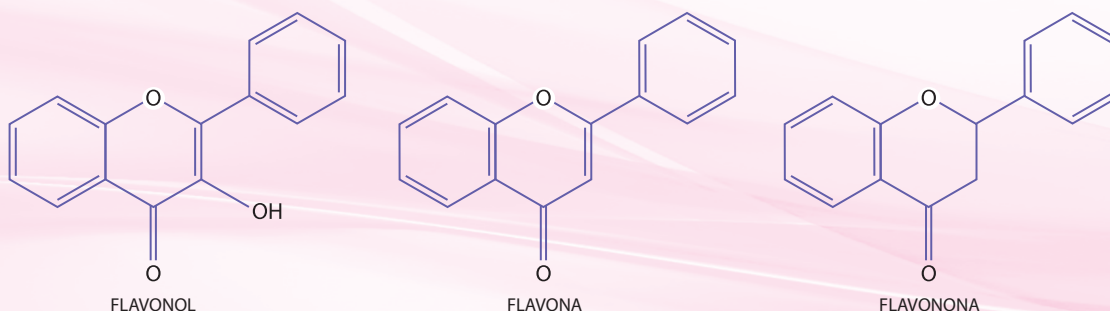


Figura 12

Diosmina

A diosmina é um flavonoide pertencente à classe das flavononas e é considerada, farmacologicamente, a substância mais ativa dos flavonoides.

Nos estágios iniciais de crescimento da laranja doce, ainda verde, é extraída a hesperidina. A partir de uma semi-síntese química através da desidrogenação da hesperidina é obtida a diosmina.

A fórmula estrutural da diosmina é exemplificada na Figura 13 (difere da hesperidina apenas na dupla-ligação de um de seus anéis heterocíclicos - assinalado).

FÓRMULA ESTRUTURAL DA DIOSMINA

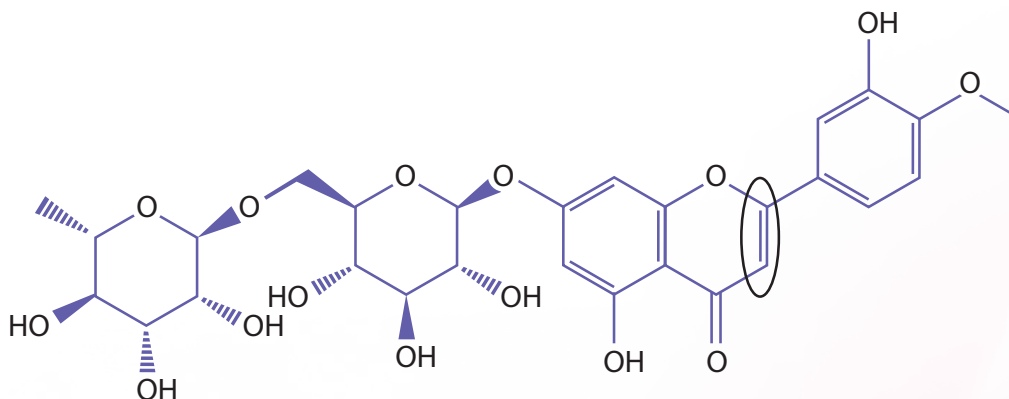


Figura 13

6. Farmacologia da diosmina

6.1. Farmacodinâmica no âmbito da Doença Venosa Crônica

A diosmina é classificada como um agente venotônico e vasculoprotetor, sendo os seguintes mecanismos de ação conhecidos:

- Aumento da venoconstrição com diminuição da distensibilidade e permeabilidade vasculares
- Aumento da drenagem linfática e aumento do número de vasos linfáticos funcionais
- Redução da interação leucócito-endotelial com:
 - Redução de manifestações inflamatórias capilares
 - Diminuição da permeabilidade vascular

6.2. Farmacocinética

São dados farmacocinéticos da diosmina:

- Convertida em diosmetina pelo epitélio intestinal e pela flora bacteriana intestinal, sendo absorvida sob esta última forma
- Tempo de absorção de 2h
- C_{max} 5h
- Meia-vida de 11h

- Tempo de distribuição tissular máxima (veias cava e safena, rins, fígado e pulmões) de 9h (persistência por 96h)
- Taxa de excreção urinária de 79%

6.3. Dose ótima: 600 mg de diosmina

O estudo Boisnic et al., 2023, apresentado no Congresso da Sociedade Francesa de Medicina Vascular, demonstrou que a dose de 600 mg de diosmina reduz de forma eficiente a inflamação e os fatores estressantes que provocam as alterações vasculares da DVC, e da crise hemorroidária. Além disso, essa dosagem apresenta uma capacidade protetora contra essas alterações vasculares. **Foi comprovado que a dose diária de 600 mg de diosmina atinge o máximo efeito anti-inflamatório e antioxidante** para aliviar os sintomas da DVC. Sendo evidenciado que o aumento da dosagem (diosmina micronizada 900 mg) não é capaz de aumentar esses efeitos e, assim, não traz benefícios clínicos adicionais. Por isso, a dosagem de 600 mg de diosmina do Flebodia® é considerada a **dose ótima** diária para o alívio dos sintomas da DVC.

6.4. Indicações

- Tratamento sintomático funcional da DVC
- Tratamento sintomático funcional de crise hemorroidária aguda

6.5. Segurança

São reações adversas descritas (todas com frequência estável no uso crônico e raramente responsáveis por interrupção do tratamento): desconforto gástrico, diarreia, insônia e letargia. Pode haver reações de hipersensibilidade. Não há interações medicamentosas descritas com diosmina, tampouco desta última com o álcool. O risco de uso durante a gravidez deve ser ponderado pelo médico assistente, pois não há estudos de segurança com o fármaco neste período. Não é conhecido se diosmina é eliminada pelo leite materno.

7. O Produto - Flebodia®

É a primeira diosmina isolada do mercado brasileiro, desenvolvida e produzida pelo laboratório francês Innothera. Está presente em 60 países e agora disponível no Brasil através da parceria com o laboratório Gross.

Flebodia® representa um avanço no tratamento da DVC por ter demonstrado eficácia e segurança nos estudos clínicos, com diferenciais interessantes, acrescentando conforto e adesão à rotina medicamentosa diária dos pacientes.

7.1. Diferenciais de tecnologia na obtenção da diosmina isolada e formulação final

A diosmina presente na formulação do Flebodia® é isolada, ou seja, mais pura que os medicamentos atualmente disponíveis no mercado, que são à base de uma mistura de flavonoides (diosmina + hesperidina).

Nos processos de obtenção da diosmina, a hesperidina é seu precursor. A hesperidina é obtida a partir da casca da laranja, conforme descrito no tópico 5 e no esquema da figura 14.

O processo de fabricação do laboratório Innothera segue em etapas de purificação, para retirada do todo o resíduo (hesperidina) e obtenção da diosmina na sua forma mais pura.

As formulações atualmente disponíveis no mercado, são a base de uma mistura de flavonoides, devido a uma conversão química incompleta da hesperidina em diosmina, sendo a hesperidina considerada como uma impureza (figura 14). A diosmina esta registrada na farmacopeia europeia, ao contrario da hesperidina.

Ao longo do tempo foram estudadas 3 gerações de diosmina:

A 1ª geração tem um alto percentual de hesperidina, resquício resultante do processo de conversão.

A diosmina de 2ª geração é conhecida como Fração Flavonoica Purificada Micronizada (FFPM). Os fármacos que utilizam essa geração de diosmina na formulação, apresentam um percentual significativo de hesperidina como resquício resultante do processo de síntese.

Já a diosmina de 3ª geração, é resultante de um refinamento no processo de conversão. A purificação completa da diosmina ocorre devido à tecnologia exclusiva, que a transforma em diosmina semissintética pura, sem resquícios de hesperidina.



Figura 14 - Processo de obtenção da Diosmina mais pura.

7.2. Tamanho e revestimento

O comprimido de Flebodia® apresenta tamanho reduzido quando comparado aos medicamentos disponíveis no mercado (13mm de diâmetro vs 24mm de comprimento). De acordo com estudo clínico, o Flebodia® é 5x mais fácil de deglutir comparado a outros medicamentos com comprimido maior, o que facilita também a adesão ao tratamento.

Além disso, Flebodia® possui a tecnologia Film-coated, um revestimento diferenciando, que garante boa tolerabilidade em relação ao sabor, sem deixar gosto residual e, associada ao formato e tamanho do comprimido, contribui para facilitar a deglutição.



8. Estudos clínicos

8.1. Efeitos anti-inflamatório e antioxidante do principal metabólito da diosmina, em diferentes concentrações, na microcirculação da pele

Foi realizada a avaliação do potencial anti-inflamatório e antioxidante da diosmina, através do seu principal metabólito, diosmetina-3-O- β -D-glicuronídeo, utilizando explantes de pele humana saudáveis, mantidos vivos em cultura de órgãos.

As amostras de pele foram submetidas, separadamente, a estimulações que mimetizaram as condições fisiopatológicas da DVC:

1. Inflamação: exposição a uma substância P (SP) com efeito inflamatório, dado pelo aumento da secreção do marcador inflamatório interleucina 8 (IL-8) e pela vasodilatação.

2. Estresse oxidativo: exposição à radiação UVB, que provoca aumento da liberação de radicais livres, levando a maior produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e de dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPDs - ligação covalente entre as bases de pirimidina do DNA).

Após as estimulações, a diosmetina-3-O- β -D-glicuronídeo foi adicionada ao meio, em diferentes concentrações para tratamento:

• 300 pg/mL		
• 900 pg/mL		
• 2.700 pg/mL	→	600 mg (pura)
• 8.500 pg/mL	→	450 mg (micronizada)
• 17.000 pg/mL	→	900 mg (micronizada)

Concentrações estimadas a partir da dose oral de diosmina

A análise criteriosa dos resultados apontou que os efeitos anti-inflamatório e antioxidante atingiram o seu potencial máximo com a concentração de 2.700 pg/mL do metabólito, que é equivalente ao pico de concentração plasmática estimado após a ingestão oral de 600 mg de diosmina semissintética e pura.

O efeito anti-inflamatório foi observado de maneira significativa através dos seguintes parâmetros:

- Redução de 49,6% no nível de IL-8 (interleucina 8).
- Diminuição de até 48,6% no diâmetro do lúmen capilar.
- Redução de até 33,5% na quantidade de capilares dilatados.

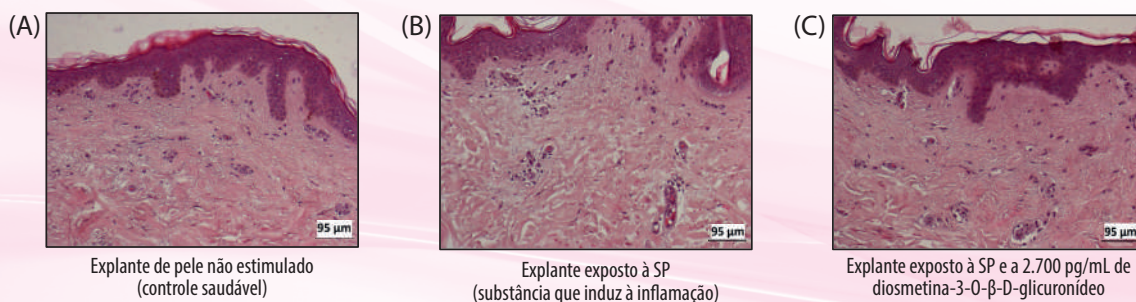


Figura 15 - Análise imuno-histoquímica dos fragmentos de explantes de pele. Foi observado um efeito vasoconstritor da diosmetina-3-O- β -D-glicuronídeo (2.700 pg/mL), possibilitando a reorganização do tecido. Adaptado de Boissic et al., 2023.

A diosmetina-3-O- β -D-glicuronídeo, equivalente à dose de 600 mg de diosmina pura, demonstrou efeito vasoconstritor, retomando as características dos tecidos saudáveis

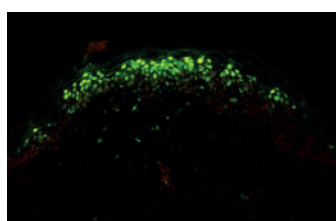
O **efeito antioxidante** foi demonstrado através da proteção contra o estresse oxidativo, pela:

- Redução de 52% no número de células com presença de dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPD), que significa a redução da produção de uma estrutura molecular que reflete danos diretos ao DNA.
- Inibição de 48,6% na liberação de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), o que reflete a redução de radicais livres que promovem o estresse oxidativo e danificam o DNA.

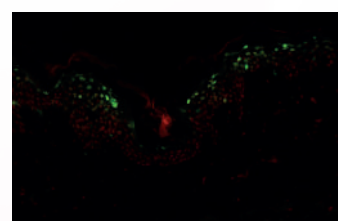
IMUNOFLUORESCÊNCIA COM MARCAÇÃO (VERDE) PARA DÍMEROS DE PIRIMIDINA DE CICLOBUTANO (CPD)



Explantes de pele não estimulados



Explantes expostos à UVB



Explantes expostos à UVB e a 2.700 pg/mL de diosmetina-3-O- β -D-glicuronídeo

Figura 16 - Efeito protetor antioxidante da diosmetina-3-O- β -D-glicuronídeo (2.700 pg/mL). Visualização por imunofluorescência de fragmentos de explante de pele. É possível observar que a quantidade de células com estímulo (marcação verde) foi reduzida em mais da metade com o tratamento. Adaptado de Boisnic et al., 2023.

Não foram observados efeitos adicionais com concentrações mais altas do metabólito.

Dessa forma, conclui-se que o aumento da dosagem ou o uso de diosmina micronizada não fornecem alívio adicional nos sintomas da DVC.

Os autores concluíram que 600 mg de diosmina semissintética e pura, presente na formulação do Flebodia®, é a concentração adequada para os efeitos máximos anti-inflamatório e antioxidante, com um papel protetor na fisiopatologia da DVC, sendo uma dose ótima diária recomendada para o tratamento.

8.2. Flebodia® (diosmina 600mg) vs Daflon® (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg) na Doença Venosa Crônica (DVC)⁸

Estudo único e randomizado no qual uma amostra de indivíduos portadores de DVC foi selecionada, baseando-se nos seguintes critérios:

- Nível de gravidade C0-C3 (classificação CEAP)
- Graduação de 20 a 60 mm na EAV de intensidade de sintomas de membros inferiores

Esta amostra foi dividida em dois subgrupos, sob os respectivos esquemas (ambos em uma vez ao dia por um período de 6 meses):

- Grupo D (nD=57), diosmina 600 mg (Flebodia®)
- Grupo D/H (nD/H=57), diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg (Daflon®)

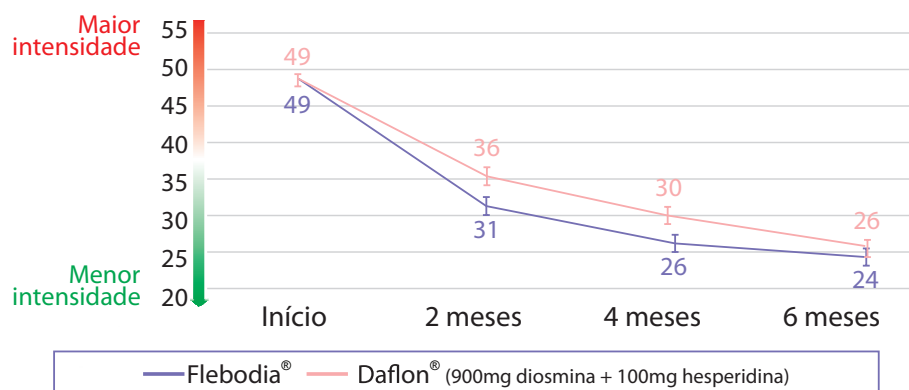
Foi observada uma redução de aproximadamente 50% na intensidade dos sintomas em ambos os grupos. Com base na EVA, a partir do mês 2, é possível observar uma redução significativa na

intensidade dos sintomas venosos no grupo D (Flebodia®), em comparação ao grupo D/H (Daflon®) (p=0,007). No mês 4, os sintomas venosos também foram menos intensos no grupo D comparado ao grupo D/H (p=0,059). No mês 6, os dois grupos foram comparáveis para sintomas venosos, com sintomas menos intensos para o grupo D. A dificuldade em deglutir os comprimidos foi significativamente menor no grupo D em comparação ao grupo D/H (9,4mm e 54,7mm aos 6 meses, respectivamente; p<0,0001). A segurança geral dos dois medicamentos do estudo foi satisfatória.

O objetivo do estudo foi superado. Além de demonstrar não inferioridade, no 2º mês o grupo tratado com diosmina 600 mg (Flebodia) apresentou maior redução da intensidade dos sintomas, associada à maior facilidade na deglutição do comprimido.

Facilidade de deglutição 5X maior!

ANÁLISE DOS SINTOMAS VENOSOS



A intensidade dos sintomas venosos melhorou significativamente em ambos os grupos.
Redução de aproximadamente 50%!

Já no segundo mês, o grupo D (Flebodia®) apresentou significativa redução em comparação com o grupo D/H (Daflon®) (p=0,007)

Figura 17

DIFICULDADE DE DEGLUTIÇÃO

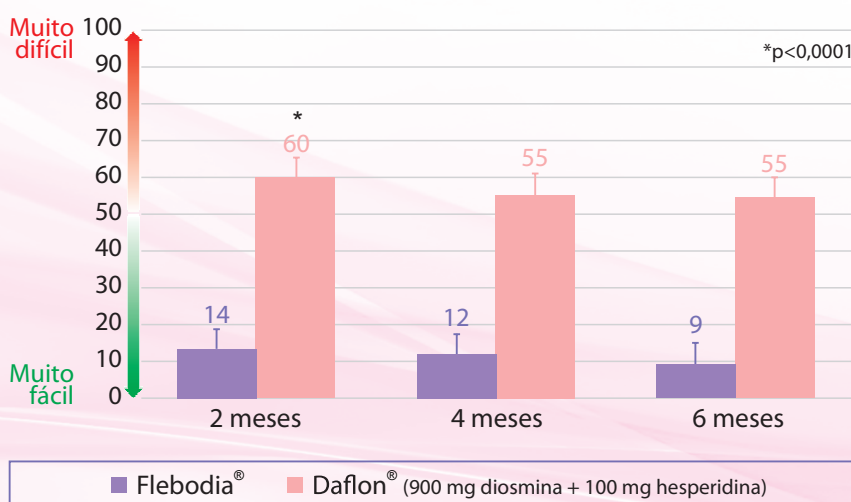


Figura 18

8.3. Avaliar a eficácia de Flebodia® 600 mg/dia nos sintomas da Doença Venosa Crônica (DVC); qualidade de vida; satisfação pelos pacientes e médicos⁹.

Estudo observacional, prospectivo, multicêntrico. Foram incluídos 868 pacientes (693 [79,8%] mulheres e 175 [20,2%] homens) com idade entre 25-75 anos com Doença Venosa Crônica (DVC), Classes CEAP C0, S-C3, por 2 meses.

Os investigadores avaliaram a eficácia, medindo as alterações na circunferência da panturrilha ao longo do tempo (volume maleolar); alterações na gravidade dos sintomas da Doença Venosa Crônica ao longo do tempo medidos através da EVA (formigamento, câibras, inchaço, dor e peso nas pernas); qualidade de vida (pontuação CIVIQ); satisfação em %, excelente, boa, satisfatória, ruim, muito ruim.

Foram observadas alterações positivas estatisticamente significativas ao longo do tempo, em relação à frequência e gravidade de todos os sintomas da DVC avaliados pela EVA.

A frequência de peso nas pernas mostrou diminuição estatisticamente significativa de 97,6% no início do estudo para 73,0% após 2 meses de tratamento.

A frequência de dor diminuiu de 84,5% para 55,3% dos casos, queixas de inchaço nas pernas de 83,9% para 56,8%, queixa de câibra de 71,2% para 35,7% e formigamento de 63,4% para 34,1%.

Em termos de qualidade de vida, os pacientes tiveram um aumento de 36%. O estudo demonstrou alto nível de satisfação (excelente+boa) de médicos e pacientes com o medicamento: 92% pacientes e 93% médicos.

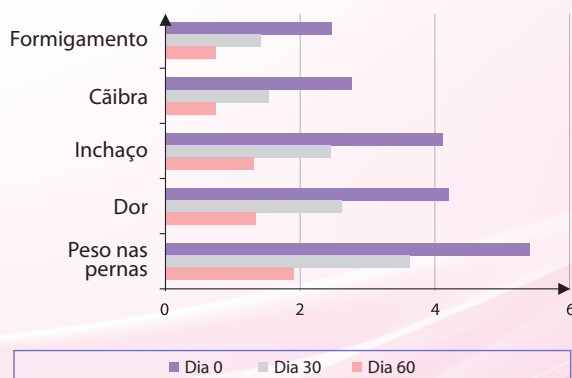
Os autores concluíram que o resultado do tratamento de dois meses com diosmina 600 mg (Flebodia®) em pacientes com DVC (classes CEAP C0, S-C3) foi avaliado por pacientes e médicos como “bom” ou “excelente” em 90% dos casos.

O uso de diosmina como monoterapia ou como parte da terapia combinada para DVC (classes CEAP C0, S-C3) resulta na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, na eliminação de sintomas venoespecíficos ou na sua gravidade, redução de inchaço.

O regime terapêutico para diosmina (600 mg, uma vez ao dia) foi seguido em 98% dos casos, sugerindo alto nível de adesão a essa modalidade de tratamento.

O perfil de alta segurança do Flebodia® 600 mg foi confirmado neste estudo.

ALTERAÇÃO DOS SINTOMAS VENOSOS



CIVIQ MÉDIO, DIMINUIÇÃO DA PONTUAÇÃO

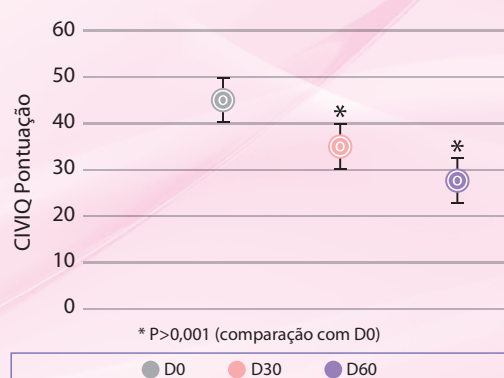
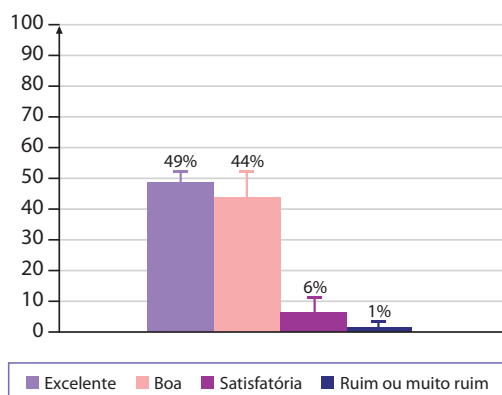


Figura 19

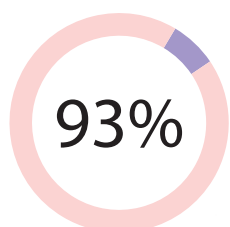
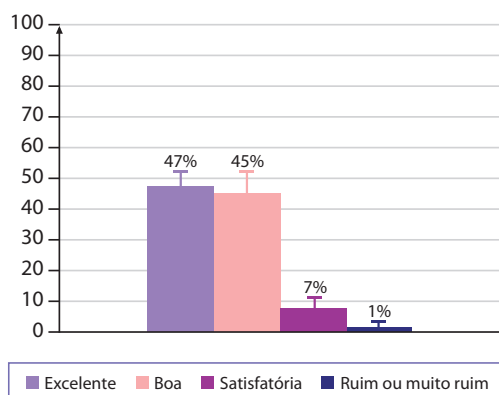
Após 2 meses, Flebodia® 600 mg melhorou em 36% a qualidade de vida dos pacientes com DVC (C0, S-C3).

Satisfação do tratamento de médicos e pacientes

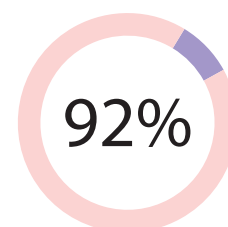
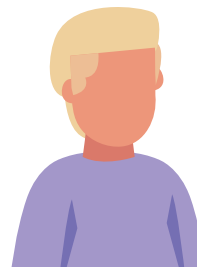
AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO DO MÉDICO AO TRATAMENTO



AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO DO PACIENTES AO TRATAMENTO



Satisfação dos médicos

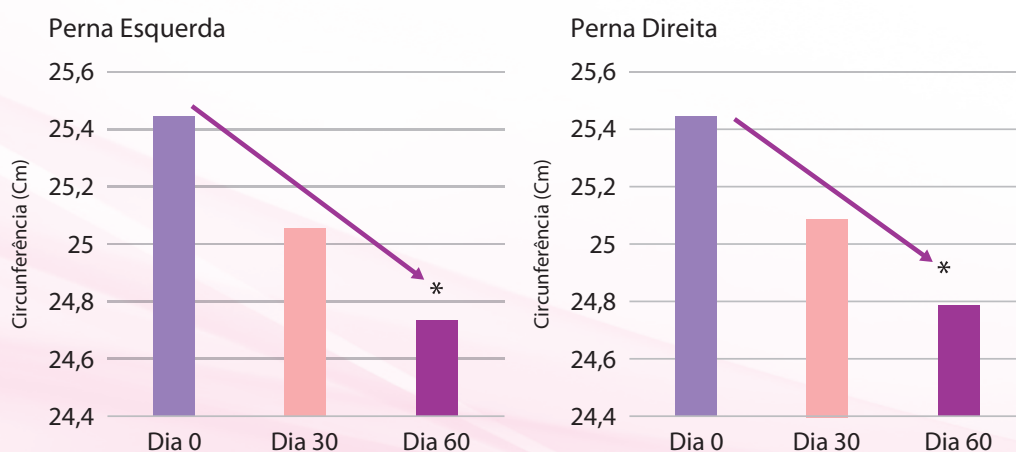


Satisfação dos pacientes

98% dos pacientes seguiram todas as recomendações do médico sobre o regime e dosagem de Flebodia® 600 mg

Figura 20

Alterações na circunferência da panturrilha ao longo do tempo (refletindo o volume maleolar)



A circunferência da panturrilha foi medida no nível mais estreito acima dos tornozelos.

* $p < 0,001$ em comparação ao D0

n=866

Figura 21

- Da visita nº 1 à visita nº 3, a circunferência média da panturrilha (perna esquerda ou perna direita) diminuiu cerca de 0,7 cm.
- Não há diferença significativa entre a perna direita e a perna esquerda.

Nos pacientes que sofrem de DVC (estágios C0, S-C3 da classificação CEAP), o Flebodia® 600 mg diminuiu significativamente a circunferência, sugerindo um efeito anti-edematoso

8.4. Terapia com diosmina por um ano (600 mg) em pacientes com Doença Venosa Crônica - resultados e análises¹⁰

Os investigadores avaliaram a diosmina em 4 diferentes grupos de 256 pacientes: 168 mulheres (66%); 88 homens (34%) portadores de DVC em membros inferiores, da seguintes forma:

- Grupo I (edema sem complicações flebíticas) (nI=105)
- Grupo II (circunferência maleolar >2 cm e varizes reticulares predominantes) (nII=80)
- Grupo III (exacerbação de DVC preexistente com tensão subfascial) (nIII=36)
- Grupo IV (síndrome pós-tromboflebítica e lesões tróficas refratárias) (nIV=35)

Foram resultados:

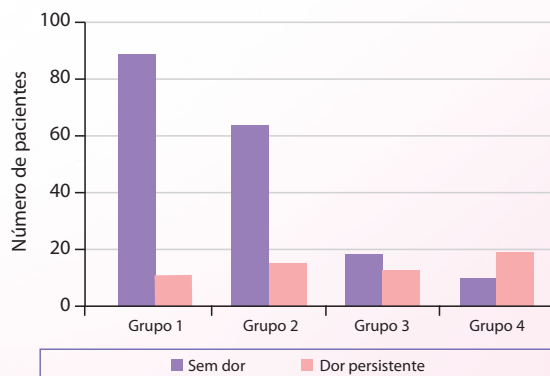
- Todos os grupos, melhora da dor e do edema (D60) ($p < 0,0001$)
- Grupos I e II, melhora mais acentuada do edema
- Grupos III e IV, melhora mais acentuada da dor à deambulação (D60)

O início da cicatrização é claramente visível em 7h. Houve boa tolerância à diosmina em todos os grupos.

Flebodia® administrado na dose de 1 comprimido por dia é eficaz no manejo da dor, peso e inchaço, reduzindo-os.

Quando usado por um período mais longo (2 ½ à 3 meses) e combinado com procedimentos cirúrgicos de rotina ao tratamento, teve um bom efeito sobre alterações tróficas graves. Os autores constataram o efeito restaurador positivo da diosmina na DVC.

REDUÇÃO DO EDEMA



REDUÇÃO DA DOR

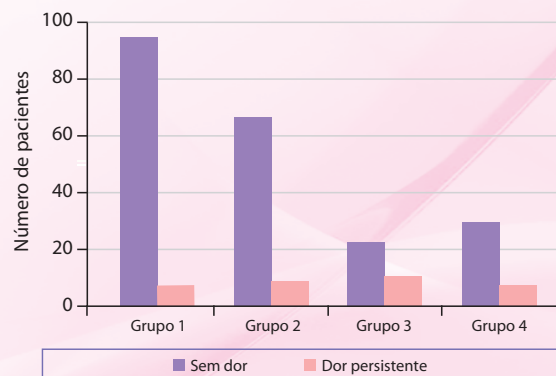


Figura 22

- Grupo 1: edema da perna, mas sem complicações flebíticas, sintomas subjetivos - sensação de tensão da perna.
- Grupo 2: circunferência da perna maior em mais de 2cm e variedades predominantemente reticulares.
- Grupo 3: exacerbação de DVC existente com tensão subfascial na perna.
- Grupo 4: achados patomorfológicos em PTPS (síndrome pós-flebite) e lesões tróficas refratárias.



Paciente de 54 anos, com tratamento cirúrgico e recebendo Flebodia® para cicatrização por 60 dias.

O início da cicatrização é claramente visível em 7h.
A área de epiteliação também foi claramente vista.

Figura 23

8.5. Tratamento medicamentoso de Doença Venosa Crônica usando diosmina semissintética - um estudo prospectivo¹¹

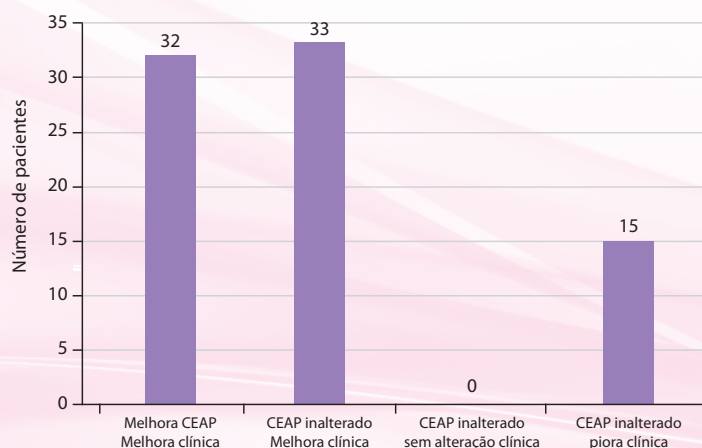
Os autores testaram diosmina 600 mg ao dia, por 30 dias, em uma amostra de portadores de DVC que nunca haviam utilizado nenhum método terapêutico. Foi relatado melhora em todas as variáveis de eficácia estudadas (graus de significância estatística discriminados, respectivamente):

- Sinais clínicos (dor, edema, sensação de peso e aperto) ($p < 0,001$)
- Qualidade de vida (performance física, social e psicológica) ($p < 0,001$)
- Estadiamento CEAP ($p < 0,0001$)

Eles verificaram que a DVC é um pouco mais frequente entre mulheres do que entre homens, que acomete mais a perna esquerda que a direita e a idade média foi de $52,3 \pm 10,5$ anos. Os pacientes com DVC estão basicamente envolvidos em profissões com carga estática e com histórico familiar positivo. Após o tratamento, os valores numéricos de alguns dos sinais clínicos foram estatisticamente menores em comparação aos valores anteriores à administração de Flebodia®: edema (0,94: 1,50), dor (1,10: 1,84), sensação de peso (1,20: 1,96) e aperto (1,14: 1,78). Parâmetros de qualidade de vida física, social e psicológica melhoraram significativamente ($p < 0,0001$), acompanhada de um estágio CEAP significativamente melhor ($p < 0,0001$) da DVC (3,00: 3,40). Os parâmetros bioquímicos não foram alterados significativamente.

Concluíram que a administração de Flebodia® durante 30 dias resulta em melhora significativa dos sinais clínicos, qualidade de vida e estágio CEAP da DVC.

EFEITO DO FLEBODIA® NOS ESTÁGIOS DO CEAP E NOS SINTOMAS CLÍNICOS



A melhora clínica dos sintomas foi registrada em 65 de 80 pacientes (81, 25%)

Figura 24

8.6. Estudo observacional para avaliar a eficácia do Flebodia® no tratamento de hemorroidas hemorrágicas não prolapsadas¹²

Os autores avaliaram a eficácia do Flebodia® no tratamento de hemorroidas hemorrágicas não prolapsadas em 60 pacientes (30 homens e 30 mulheres).

Flebodia® 3 comprimidos/dia por 5 dias + fitoterápico laxativo. Depois de 5 dias permaneceram por 3 meses com o fitoterápico.

O desfecho avaliado foi o período de interrupção do sangramento. Em 3,2 dias, o sangramento foi definido como interrompido.

Os autores concluíram que o uso de Flebodia® pode ser um método eficiente, seguro e não invasivo para o tratamento de hemorroidas hemorrágicas não prolapsadas.

TEMPO DE INTERRUÇÃO DO SANGRAMENTO

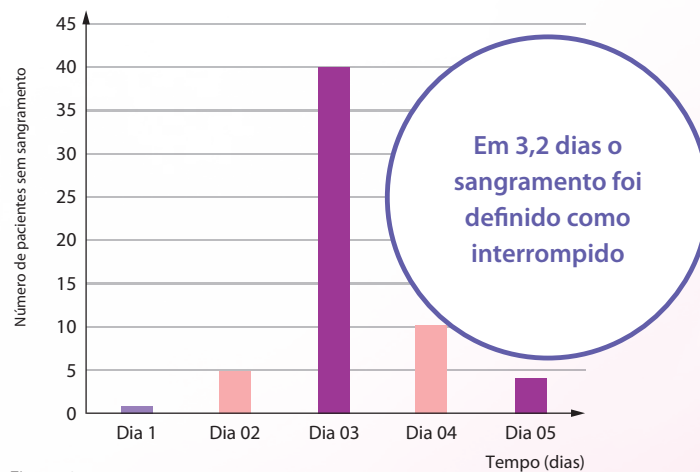


Figura 25

8.7. Avaliação da influência da diosmina semissintética e da diosmina + hesperidina sobre sintomas de Doença Venosa Crônica do membro inferior¹³

Estudo randomizado duplo cego, multicêntrico em 119 mulheres entre 20 e 60 anos, para comparar a efetividade clínica de Flebodia® (600 mg de Diosmina/dia) vs combinação de diosmina + hesperidina (450 mg + 50 mg, 2x ao dia), nos sintomas de Doença Venosa Crônica (estágio 0-3), durante 1 mês.

Os desfechos foram autoavaliação do paciente com EVA em D0, D7, D14, D21 e D28 (6 sintomas funcionais medidos na EVA: sensação de inchaço da panturrilha, peso nas pernas, cansaço nas pernas, calor nas pernas, dor nas pernas, câibras musculares noturnas nas pernas).

A análise detalhada dos resultados demonstrou que os dois medicamentos agiram de forma semelhante na redução dos sintomas. No entanto, foi observada uma tendência a reduzir mais intensamente as câibras noturnas no grupo tratado com Flebodia®. Sendo essa redução, significativa em 14 semanas.

Durante as quatro semanas de observação, Flebodia® comprovou reduzir os sintomas relacionadas à insuficiência venosa dos membros inferiores.

CÃIBRA NOTURNA NAS PERNAS

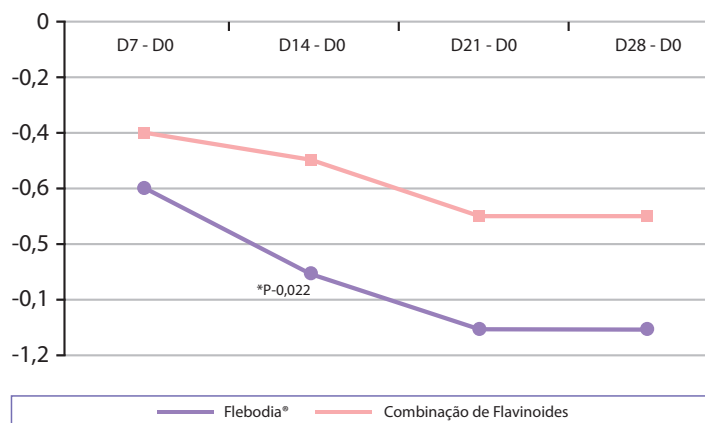


Figura 26

Foi observado uma tendência a reduzir mais intensamente as cãibras noturnas no grupo tratado com Flebodia®. Sendo essa redução significativa em 14 semanas.

8.8. Estudo clínico comparativo de dose única diária de 600 mg de diosmina semissintética versus duas doses diárias de combinação de 500 mg de flavonoides (900 mg de diosmina)¹⁴

Estudo duplo-cego em que uma amostra de mulheres portadoras de DVC sob contracepção oral foi randomizada entre dois grupos, ambos em uma tomada ao dia, por 30 dias:

- Grupo diosmina (nd=34)
- Grupo de flavonoides (nf=35)

Houve melhora na variável de eficácia de autoavaliação semanal de dor pela paciente em ambos os grupos, de forma comparativa ao início do estudo ($p < 0,0001$).

Não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os grupos nas seguintes variáveis de eficácia:

- Índice de sintomas funcionais avaliados pelo médico
- Autoavaliação semanal de dor pela paciente
- Avaliação geral feita pelo médico e pela paciente

O percentual dos pacientes "satisfeitos" e "muito satisfeitos", no grupo Flebodia® foi maior, com 58,9 % vs 48,6 % para a combinação de flavonoides 500 mg, 2x dia. A tolerabilidade foi boa em ambos os grupos. Os autores concluíram que a eficácia e a tolerância de diosmina foi comparável às dos flavonoides.

EFICÁCIA GLOBAL

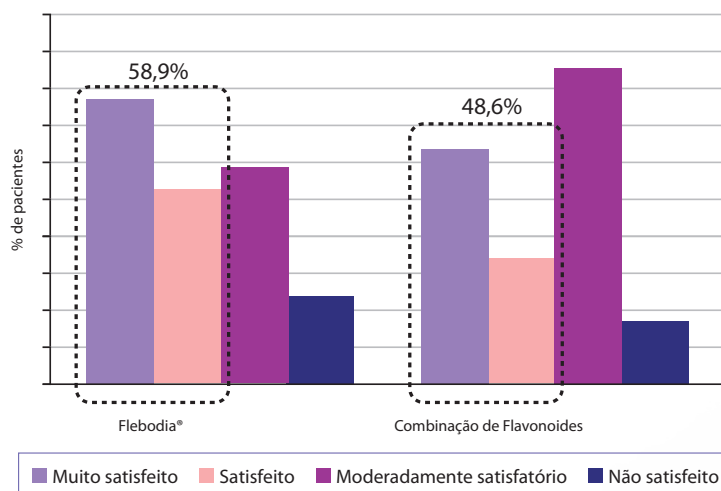


Figura 27

8.9. O papel da diosmina semissintética nas crises hemorroidárias agudas¹⁵

Estudo prospectivo, multicêntrico, duplo cego, randomizado de Flebodia® vs placebo em 94 pacientes com trombose hemorroidária externa relacionada a tratamento médico ou crise hemorroidária congestiva interna.

Teve como objetivo avaliar a eficácia de 1.200 mg a 1.800 mg de diosmina semissintética (DH) no tratamento da sintomatologia funcional em crises agudas de hemorróidas, administradas sob a apresentação de comprimido de 600 mg.

O estudo teve duração de 7 dias. Administração de 3 doses diárias (3 comprimidos ou 1.800 mg de diosmina no grupo DH) durante os primeiros 4 dias, durante as refeições (manhã, tarde e noite). Durante os 3 dias seguintes, 2 doses diárias (2 comprimidos ou 1.200 mg de diosmina no grupo DH), durante as refeições (manhã e noite).

Os desfechos avaliados foram dor e edema / status congestivo em D0 e D7 (critérios principais), pontuação global dos outros sinais em D0 e D7, avaliação geral do investigador em D7, início do desaparecimento da crise.

A comparação intergrupos mostra uma diferença significativa a favor do grupo DH nos principais critérios ($p = 0,017$), no tempo do alívio da dor relatado ($p = 0,042$) e na avaliação global do investigador ($p = 0,039$).

Os autores concluíram que a DH melhora a intensidade dos principais sintomas devido à crise hemorroidária.

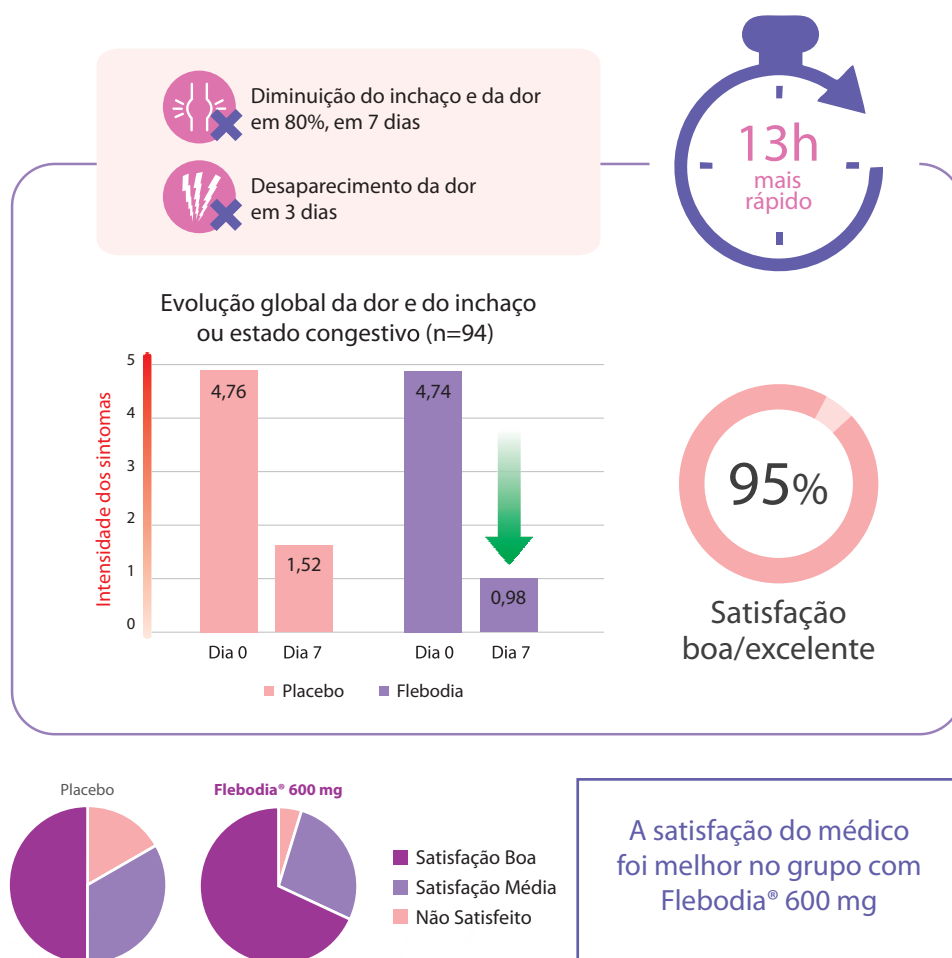


Figura 28

9. Características farmacológicas e adesão terapêutica

Assumindo o fato de que a DVC é um distúrbio que provavelmente demandará procedimentos terapêuticos - inclusive medicamentosos - por toda a vida do paciente, estendemos nossa análise sob o aspecto de complacência terapêutica a formas farmacêuticas, sob configurações específicas.

9.1. Tamanho, formato e outros atributos físicos de comprimidos e cápsulas - Guia para a indústria²

Guia para a Indústria no qual a FDA aborda potenciais problemas relacionados à complacência dos pacientes a tratamentos por via oral, atribuíveis ao tamanho de formas farmacêuticas, além de outros parâmetros físicos. Esta agência relata que mais de 16 milhões de pessoas nos EUA têm problemas em deglutir formas farmacêuticas e que o seu tamanho é citado como a principal razão associada a esta dificuldade.

9.2. Propriedades de comprimidos que causam disfagia e fracasso terapêutico³

Estudo que objetivou determinar a que extensão comprimidos difíceis de deglutir poderiam afetar a adesão de pacientes a tratamentos por via oral, através de um questionário (n=99). Foram resultados (por proporção de entrevistados):

- Utilizaram técnicas especiais para poder engolir a forma farmacêutica: 50%
- Associaram dificuldade em deglutir a comprimidos grandes: 20%
- Se queixaram dos comprimidos extra-grandes (23 mm) e prefeririam fracionar a sua tomada em 2 ou mais comprimidos ao invés de tomá-los: 80%.

Os autores concluíram que órgãos regulatórios e a indústria farmacêutica podem melhorar tais aspectos através da elaboração e do licenciamento de medicações por via oral que melhorem a adesão.

9.3. Efeito do tamanho de comprimidos na facilidade de engolir e manusear entre idosos fragilizados⁴

Estudo que objetivou determinar o efeito do tamanho de comprimidos sobre a facilidade de deglutição (n=73) através da determinação de seu tamanho pelos próprios participantes e do uso do RSST (teste de deglutição repetitiva de saliva - ferramenta que mede habilidade em deglutir). Os autores relataram que o tempo necessário para a simulação de tomada do medicamento foi significativamente relacionado ao tamanho dos comprimidos ($p < 0,01$).

9.4. Dificuldades em engolir formas farmacêuticas orais sólidas em uma população de prática clínica geral: prevalência, causas e relação com formas farmacêuticas⁶

Estudo que objetivou avaliar a prevalência de dificuldade em deglutir formas farmacêuticas sólidas, através de questionários preenchidos por pacientes (np=1051) e médicos (nm=54). Foram resultados (por proporção de entrevistados):

- Relataram dificuldade em engolir comprimidos e cápsulas: 37,4% (74,6% destes associaram esta dificuldade ao tamanho da forma farmacêutica);
- Médicos que alteraram a prescrição ou que deram orientação no sentido de facilitar a deglutição: 64,8%.

Os autores concluíram que os médicos não deveriam descartar dificuldades de deglutição de formas farmacêuticas sólidas, de tal forma a evitar não somente a não-adesão ao tratamento, como também modificações medicamentosas inapropriadas.

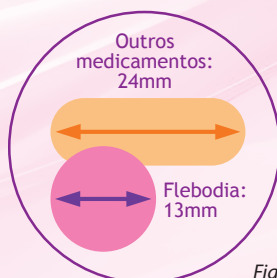


Figura 29

10. Informações técnicas Flebodia®¹⁶

Flebodia® é apresentado em comprimidos revestidos contendo 600 mg de diosmina pura (caixa com 30 comprimidos).

10.1. Indicações

Flebodia® é indicado para casos de Doença Venosa Crônica funcional e orgânica, como pernas pesadas, dor, inquietação das pernas ao deitar.

E no tratamento dos sintomas funcionais relacionados à crise hemorroidária aguda.

10.2. Características Farmacológicas

Propriedades Farmacocinéticas

Flebodia® funciona como venotônico e como agente vasculoprotetor, induzindo a vasoconstrição, aumentando a resistência vascular e reduzindo a permeabilidade vascular.

Flebodia® apresenta rápida absorção, desde 2 horas após a administração. A concentração máxima é alcançada após 5 horas.

A distribuição é de baixa intensidade com exceção dos rins, fígado, pulmões e especialmente veia cava e veia safena, onde os níveis sempre são maiores que nos outros tecidos. Esta ligação preferencial de diosmina e/ou seus metabólitos ao tecido venoso aumenta até 9 horas após a administração e persiste durante 96 horas.

A eliminação é majoritariamente urinária (79%), excreção fecal (11%) e biliar (2,4%), com ciclo enterohepático.

Propriedades venotônicas demonstradas em farmacologia clínica

- Aumento da ação de vasoconstrição da adrenalina, noradrenalina e serotonina sobre as veias superficiais da mão e sobre uma veia safena isolada.
- Aumento do tônus venoso demonstrado pela medida da capacidade venosa usando a técnica da pletismografia por oclusão venosa; redução da estase venosa.
- Efeito venoconstritor dose dependente
- Redução da pressão venosa média, tanto ao nível superficial, como profundo; demonstrado por um estudo duplo-cego contra placebo controlado por Doppler.
- Aumento da pressão sanguínea sistólica e diastólica na hipotensão ortostática pós-operatória
- Atividade depois de uma safenectomia.

Propriedades vasculoprotetoras

- Aumento da resistência capilar, efeito dependente da dose administrada.

10.3. Contraindicações

Flebodia® não deve ser usado em pacientes com história de alergia a um ou mais componentes da fórmula.

10.4. Advertências e precauções

A administração de Flebodia® para o tratamento sintomático de hemorroida aguda não substitui o tratamento específico de outros distúrbios anais e o seu uso deve ser feito por um curto tempo.

Se os sintomas não desaparecerem rapidamente, deve-se proceder a um exame proctológico e o tratamento deve ser revisto.

Em razão de ausência de dados extensos sobre a passagem deste medicamento para o leite materno, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Este medicamento tem eficiência máxima associado a hábitos saudáveis.

Evitar sol, calor, repouso prolongado, peso em excesso. Caminhada e meias apropriadas melhoram a circulação sanguínea.

Este medicamento contém um agente azoico, vermelho cochonilha A, e pode induzir reações alérgicas.

Este medicamento poderá ser utilizado durante a gravidez somente se necessário, de acordo com orientação médica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

10.5. Interações medicamentosas

Não há relatos de interações medicamentosas com a substância ativa do produto Flebodia®.

10.6. Reações adversas

Os principais eventos adversos/reações adversas à Flebodia® estão relacionados como se segue:
Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): problemas digestivos menores que raramente precisam interromper o tratamento.

10.7. Posologia e modo de usar

Flebodia® deve ser administrado por via oral, com um copo de água.

Posologia recomendada

- Doença Venosa Crônica: 1 comprimido por dia, antes do café da manhã.
- Crise Hemorroidária aguda: 2 a 3 comprimidos por dia, durante as refeições.

10.8. Superdose

Nenhum caso de overdose com Flebodia® foi reportado até o momento.

10.9. Cuidados de armazenamento do medicamento

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 °C).

Características físicas e organolépticas

- Flebodia® se apresenta em comprimidos revestidos redondos de cor rosa.

11. Conclusão

O Laboratório Gross, baseado em sua tradição com inovação, firmou uma recente parceria com o Laboratório Innothera, uma indústria francesa especialista em doenças venosas crônicas, com um portfólio amplo, desde o diagnóstico precoce ao tratamento e que esta presente em 60 países.

Com essa parceria, estamos trazendo Flebodia®, a primeira diosmina isolada e mais pura do mercado brasileiro, com fórmula exclusiva. Produto com tecnologia inovadora, com estudos robustos de eficácia e segurança no tratamento dos sintomas da DVC, demonstrando superioridade aos tratamentos disponíveis no mercado.

A DVC tem sido um dos maiores desafios em angiologia, tanto devido à elevada prevalência, quanto aos problemas associados à adesão terapêutica, visto se tratar de um distúrbio crônico e incurável. Por isso, novas tecnologias que beneficiam os pacientes em longo prazo são interessantes para a saúde e bem estar desses pacientes.

Flebodia® é a evolução no tratamento da DVC!

12. Bibliografia

1. Marques Lins, E., Barros, J.W., Appolônio, F., Cavalcanti Lima, E., Barbosa Junior, M., and Anacleto, E. (2007). Perfil epidemiológico de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de varizes de membros inferiores Epidemiologic profile of the patients underwent varicose vein surgery of the lower limbs. *J. Vasc. Bras.* 11, 301–304.
2. FDA (2015). Size, shape and other physical attributes of generic tablets and capsules. U.S. Dep. Heal. Hum. Serv. Food Drug Adm., 1–7.
3. Fields, J., Go, J.T., and Schulze, K.S. (2015). Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure. *Curr. Ther. Res. - Clin. Exp.* 77, 79–82.
4. Miura H, Kariyasu M. Effect of Size of Tablets on Easiness of Swallowing and Handling Among the Frail Elderly. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2007 Sep; 44(5): 627-33.
5. Overgaard AB, Højsted J, Hansen R, et al. Patients' Evaluation of Shape, Size and Colour of Solid Dosage Forms. *Pharm World Sci.* 2001 Oct; 23(5): 185-8.
6. Schiele, J.T., Quinzler, R., Klimm, H.D., Pruszydlo, M.G., and Haefeli, W.E. (2013). Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: Prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 937–948.
7. Boisnic S, Branchet MC, Quioc-Salomon B, Doan J, Delva C, Gendron C. Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Diosmetin-3-O- β -d-Glucuronide, the Main Metabolite of Diosmin: Evidence from Ex Vivo Human Skin Models. *Molecules.* 22 de julho de 2023;28(14):5591.
8. Steinbruch, M., Nunes, C., Gama, R., Kaufman, R., Gama, G., Suchmacher Neto, M., Nigri, R., Cytrynbaum, N., Brauer Oliveira, L., Bertaina, I., et al. (2020). Is Nonmicronized Diosmin 600 mg as Effective as Micronized Diosmin 900 mg plus Hesperidin 100 mg on Chronic Venous Disease Symptoms? Results of a Noninferiority Study. *Int. J. Vasc. Med.* 2020.
9. Yu et al. Multicenter observational study of Phlebodia 600 in treatment of patients with CEAP class C0-C3 chronic venous diseases. *Angiol Sosud Khir.* 2018;24(1):107-114.
10. Batchvarov IV et al. ONE-YEAR DIOSMIN THERAPY (600 MG) IN PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY – RESULTS AND ANALYSIS. *J Biomed Clin Res* 2010; 3(1): 51-54.
11. Maksimovic ZV et al. Medicamentous Treatment of Chronic Venous Insufficiency Using Semisynthetic Diosmin--A Prospective Study. *Acta Chir Iugosl* 2008;55(4):53-9.
12. D. Kecmanovic, M. Pavlov, M. Ceranic, et al : The use of PHLEBODIA in the management of bleeding non-prolapsed hemorrhoids. *Acta Chir Jugosl*, 2005, 14 : 115 - 116.
13. Maruszynski M, Staszkiwicz W, Andzisk P. A double blind, randomized study evaluating the influence of semisynthetic diosmin, and purified micronized flavonoid fraction (diosmin + hesperidin), on symptoms of CVI of the lower limb. *Przedlad Phlebologiczny*, 2004; 12(3) : 89 - 95.
14. Henriët JP. Functional Venous Insufficiency: Comparative Clinical Trial of Single Daily Dose of Diovenor® 600 mg versus Two Daily doses og a Combination of 600 mg of Flavonoids (900 mg of Diosmin). *Phlebologie* 1995;48:285-290.
15. Chauvenet; Libeskind. The role of hemisybthetic diosmin in acute hemorrhoidal crisis. *French review of gastroenterology* 1994; 303:3-8
16. Bula Flebodia® para profissionais de saúde; Laboratório Gross S . A .



SAC: 0800-7097770 | sac@gross.com.br