



UnB | HUB

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

Ministério da
Educação

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

USO DE DIOSMINA ORAL NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA – SÉRIE DE CASOS

Residente de Dermatologia: Vanessa Queiroz Bastos

Orientadora: Prof^a Dr^a Carmen Dea Ribeiro de Paula

BRASÍLIA – DF, 2024



UnB | HUB

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

Ministério da
Educação

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

USO DE DIOSMINA ORAL NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA – SÉRIE DE CASOS

Trabalho de conclusão do curso
Residência Médica – Dermatologia HUB

Residente de Dermatologia: Vanessa Queiroz Bastos

Orientadora: Prof^a Dr^a Carmen Dea Ribeiro de Paula

BRASÍLIA – DF, 2024

ABREVIATÓES

DA: Dermatite atópica

HUB: Hospital Universitário de Brasília

SUS: Sistema único de saúde

AhR: Receptor Aril hidrocarboneto

MTX: Metotrexato

CP: Comprimido

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

EASI: *Eczema area and severity index*

DLQI: *Dermatology life quality index*

PCDT: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas

IL: Interleucina

ANVISA: Agência nacional de vigilância sanitária

FDA: *Food and drug administration*

HUB: Hospital Universitário de Brasília

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	05
2. OBJETIVOS.....	06
3. METODOLOGIA.....	07
4. RESULTADOS	
4.1. Paciente zero.....	09
4.2. Paciente 01.....	10
4.3. Paciente 02.....	11
4.4. Paciente 03.....	14
4.5. Paciente 04.....	16
4.6. Paciente 05.....	19
4.7. Paciente 06.....	22
4.8. Paciente 07.....	25
4.9. Paciente 08.....	26
4.10. Paciente 09.....	29
4.11. Paciente 10.....	30
4.12. Paciente 11.....	31
4.13. RESUMO	33
5. DISCUSSÃO	34
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

ANEXO

RESUMO

A dermatite atópica é uma condição de alta prevalência, principalmente na infância. Usualmente regride na adolescência mas pode persistir até a vida adulta. As manifestações clínicas variam de formas leve e intermitentes a apresentações graves associadas a complicações e a grande impacto na qualidade de vida. (1)(2)(3) Medicamentos atualmente aprovados em bula para o manejo da dermatite atópica apresentam boa resposta clínica, porém possuem custo elevado e/ou efeitos imunossupressores consideráveis. A diosmina é um flavonóide aprovado pela ANVISA e pelo FDA para o tratamento de insuficiência venosa crônica periférica e doença hemorroidária, e seu perfil de segurança está estabelecido para pacientes a partir dos 18 anos. Apresenta ação agonista do receptor aril hidrocarboneto, receptor envolvido na fisiopatologia da dermatite atópica. Estudos *in vitro* e em modelo animal sugerem papel da ativação desse receptor na recuperação da barreira cutânea. O presente relato consiste em uma série de casos em pacientes adultos diagnosticados com dermatite atópica que fizeram uso da Diosmina para avaliação de resposta terapêutica. É, até o momento, o primeiro relato de uso da medicação em humanos com essa finalidade.

Palavras chave: Dermatite atópica; Diosmin; Receptor aril hidrocarboneto

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a high prevalence condition, specially at a young age. Usually improves as the patient gets older but can persist until adulthood. It can present as mild intermittent symptoms but can also manifest as a severe condition with high impact on life quality and association with multiple complications. Therapies approved for the treatment of atopic dermatitis results in improvement of the skin but have high costs and/ or considerable immunosuppression effects. Diosmin is a flavonoid approved by ANVISA and by FDA for treatment of peripheral venous chronic insufficient and hemorrhoidal disease, and its safety has been stablished for adult patients. It acts as an aryl hydrocarbon receptor agonist, which is involved in the pathophysiology of Atopic Dermatitis. In vitro and animal models suggests a role in the activation of the receptor in repairing the skin barrier. This report consists in a series of cases of adult patients diagnosed with atopic dermatitis treated with Diosmin. It is, until the moment, the first publication of use of the medication in humans with this purpose.

Key words: Atopic dermatitis; Diosmin; Aryl hydrocarbon receptor.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma dermatose com prevalência de 10 a 30% na infância. A maior parte dos casos regride durante a adolescência, podendo persistir na vida adulta. (1) (2) (3) Durante muito tempo a única medicação indicada em bula para o Eczema atópico foi a Ciclosporina, imunossupressor evitado como tratamento prolongado devido a riscos de efeitos adversos graves. Novas medicações como o Dupilumabe - inibidor das interleucinas 04 e 13, e os inibidores da JAK tem se mostrado promissoras no tratamento da dermatite atópica. (3) No entanto, são medicações de custo elevado e que ainda não estão disponíveis no SUS. Além disso, os inibidores da JAK apresentam efeitos imunossupressores consideráveis. (3) A Diosmina é um medicamento aprovado pela ANVISA (na forma de Diosmina + Hesperidina) para o manejo de insuficiência venosa crônica com a posologia usual de 450+50 mg duas vezes ao dia. A medicação apresenta poucos efeitos colaterais e não possui contraindicações. (4) Entre os mecanismos de ação da droga está a ativação do receptor Aril Hidrocarboneto, que está envolvido na patogênese da dermatite atópica. (5) O uso para essa condição é justificado por estudo in vitro e em modelos animais. (6)(7) Apesar de crianças e adolescentes representarem a subpopulação na qual a dermatite atópica é mais prevalente, o Diosmin não é liberado para menores de 18 anos. Por esse motivo, o atual relato não incluiu pacientes desta faixa etária. Apresentamos uma série de casos incluindo 11 pacientes adultos com diagnóstico clínico de dermatite atópica que fizeram uso de Diosmin. Foram acompanhados no Hospital Universitário de Brasília entre 2023 e 01/2024.

OBJETIVOS

Principal

Avaliar a resposta terapêutica ao uso de Diosmina+Hesperidina, medicação de baixo custo, não imunossupressora e com bom perfil de segurança, em pacientes com diagnóstico de Dermatite Atópica.

Secundários

Avaliar tolerância da medicação nos pacientes selecionados.

Avaliar alterações laboratoriais durante o período de tratamento.

Relatar o primeiro uso em humanos da medicação para essa condição

METODOLOGIA

1. Seleção de pacientes
 - a. População alvo
 - i. Pacientes adultos com diagnóstico de dermatite atópica atendidos no ambulatório do Hospital Universitário de Brasília.
 - b. Critérios de inclusão
 - i. Maiores de 18 anos
 - ii. Diagnóstico clínico de dermatite atópica
 - iii. Concordância em participar da intervenção por meio de assinatura do **TCLE** (Anexo I)
 - c. Critérios de exclusão
 - i. Não concordância em participar
 - ii. Não assinatura do TCLE
 - iii. Uso de outra terapia sistêmica específica para tratamento da condição, tais como: Metotrexato, Fototerapia, Ciclosporina, Dupilumabe, Inibidor de JAK
2. Intervenção
 - a. Medicação: Diosmin (Diosmina + Hesperidina) 450 + 50 mg 02 comprimidos duas vezes ao dia OU Diosmin 900 + 100 mg 01 comprimido duas vezes ao dia
 - i. Laboratório ACHE
 - ii. Medicação fornecida pela equipe, sem custo para o paciente
 - iii. Medicação custeada pelos pesquisadores
 - b. Antihistamínicos: Dextroclorfenamína e Loratadina, visto que são disponíveis por meio do Sistema Único de Saúde.
 - c. Corticoesteróide tópico: Dexametasona creme 01 mg/g, disponível por meio do Sistema Único de Saúde
 - d. Emoliente da mesma marca fornecido 01 vez por mês para o paciente, sem custo – Cetaphil loção.
 - i. Prescritos antihistamínicos e corticoesteróide tópicos disponíveis pelo SUS e fornecida medicação e emoliente como tentativa de padronização entre os pacientes
 - ii. Paciente tem liberdade para escolher outras medicações e hidratantes que lhe forem preferíveis, com exceção do Diosmin.
 - e. Orientações gerais de banho e hidratação cutânea
 - i. Banhos rápidos, uma vez ao dia, sabonete em pouca quantidade e apenas em áreas específicas
 - ii. Hidratação múltiplas vezes ao dia, incluindo após o banho
3. Seguimento
 - a. Programada intervenção por 08 semanas
 - b. EASI calculado por meio do aplicativo *Dermavalue* disponível para ANDROID e IOS, de preferência aplicado pelo mesmo examinador

- c. **DLQI** preenchido pelo paciente a cada retorno (Anexo II)
- d. Registro fotográfico realizado em cada retorno
- e. Pesquisa ativa de efeitos adversos
- f. Solicitação de exames laboratoriais a cada retorno
 - i. Hemograma completo
 - ii. Ureia e Creatinina
 - iii. Transaminases
 - iv. Enzimas canaliculares
 - v. Sódio e Potássio séricos
- g. Fornecimento de número de telefone em caso de dúvidas ou necessidade

RESULTADOS

Paciente zero:

E.R.C., 52 anos, sexo masculino.

Avaliado pela primeira vez: 17/01/2023

EASI 23,1

Prescrevo Diosmina+Hesperidina 400 + 50 mg 01 cp de 12 em 12 horas

Evolução

31/01/2023: 08 dias de Diosmin, EASI 21. Iniciado MTX 10 mg/semana e aumentada a dose de Diosmin para 02 cps de 12 em 12 horas.

28/02/2023: Percebeu melhora importante. EASI 5,80

Paciente não fez parte da série de casos pois não foi fornecida a medicação e foi realizado o tratamento em associação com o Metotrexato. Utilizado como base para estabelecer a dose a ser utilizada no estudo, tendo em vista que no estudo com murinos (6) a resposta foi percebida após 02 semanas da introdução da medicação.

Paciente 01:

M.A.R.A., 22 anos, sexo feminino. DA desde a infância.

Antecedentes:

Nega outras comorbidades

Terapias prévias:

Fototerapia UVB 100 sessões (2017-2018) com melhora temporária.

Metotrexato entre 2016 e 2017, suspenso por alteração das transaminases:

Azatioprina, não sabe precisar o tempo de uso, melhora apenas parcial.

Primeira avaliação: 24/02/2023

Queixa-se de exacerbação da dermatite atópica há 01 mês em mãos, fossa poplíteia, região cervical e fossa cubital

Exame físico:

Placas liquenificadas em fossa cubital, com áreas de escoriação

Placas eritematodescamativas em quirodáctilos de mão direita

Placas liquenificadas em fossa poplíteia, região cervical e região esternal

Xerodermia difusa, descamação furfurácea discreta em dorso e fronte

Scores:

EASI: 8,20

DLQI: 07

Conduta:

Paciente incluída no estudo

Evolução:

28/02/2023: Paciente retorna. Refere que fez uso de Diosmin por cerca de 02 semanas e, por perceber pouco efeito, suspendeu por contra própria.

Paciente 02:

C.P.X., 22 anos, sexo feminino. Diagnóstico de DA aos 02 anos

Antecedentes:

Pai com asma
Mãe com rinite alérgica
Irmã com DA

Terapias prévias:

Nega

Primeira avaliação: 23/05/2023

Refere exacerbação do quadro no último mês com surgimento de lesões muito pruriginosas em região cervical e membros superiores.

Exame físico:

Pele hidratada
Placa eritematosa extensa em fossa cubital esquerda com placas menores em antebraço esquerdo - Sem descamação
Placa eritematosa menor em fossa cubital direita
2 Placas eritematosas em região cervical: uma a direita e outra a esquerda
- Componente de dermatite de contato? Paciente nega uso recente de perfume
Pequena placa circunscrita em região posterior de antebraço direito

Score

EASI 3,1
DLQI 21/30

Conduta

Paciente incluída no estudo.

Evolução

07/06/2023: Notou piora inicial das lesões – acentuação do prurido e do eritema. Associou à introdução da medicação, por isso reduziu, por conta própria, para 01 cp de 12 em 12 horas após 01 semana de uso, com resolução do quadro. Paciente diz que, em comparação a última consulta, se sente melhor. Houve melhora do eritema. Surgimento de micropápulas eritematosas em 4^a quirodáctilo direito com escoriação, sugestiva de disidrose. Refere 01 episódio de diarreia no D1 da medicação e queixa-se de tontura e náuseas no dia de ontem, autolimitada.

EASI 1,8
DLQI 06/30

Conduta

Manutenção da medicação na dose reduzida

04/07/2023: Paciente refere estar bem, nega surgimento de novas lesões. Refere redução de prurido em fossa poplítea. Nega uso de pomadas ou antialérgicos. Uso regular do Diosmin e da loção hidratante fornecida.

Scores

EASI 0,6

DLQI 01/30

Conduta

Manutenção da medicação

08/08/2023: Não houve surgimento de novas lesões e que teve redução da hiperpigmentação residual. Nega outras queixas. Uso regular do diosmin e do creme hidratante. Não fez uso de outros medicamentos, não houve necessidade de uso de antialérgicos.

Scores

EASI 0

DLQI 0/30

Conduta

Suspendo diosmin.

TABELA 01: Evolução CPX

SCORES	23/mai	07/jun	04/jul	08/ago
EASI	3,1	1,8	0,6	0
DLQI	21	6	1	0



IMAGEM 01: CPX 23/05

IMAGEM 02: CPX 04/07



IMAGEM 03: CPX 23/05

IMAGEM 04: CPX 04/07

Paciente 03:

M.A.S. sexo feminino, 19 anos. DA desde a infância, exacerbada desde setembro/2022.

Antecedentes:

Dermatite de contato. Patch test (16/12/2022): Positivo + para cloreto de cobalto e trietanolamina

Sem outras comorbidades

Terapias prévias:

Deflazacort por 06 meses (suspendo em 05/2023)

Primeira avaliação: 30/05/2023

Placas eritematosas, liquenificadas e descamativas, com escoriações e fissuras, em todo o corpo, incluindo região perioral, cervical e mamas.

Scores:

EASI 24

DLQI 20/30

Conduta:

Paciente inserida no estudo

Evolução

13/06/2023: Cefaleia no 5ª dia após introdução da medicação, autolimitada. Notou início da melhora da pele entre D3 e D4 e melhora importante entre D8 e D9: Redução do eritema, do ressecamento e facilidade de movimentação do pescoço (anteriormente limitada devido a fissuras). Melhora do prurido, sem necessidade de antihistamínicos. Paciente diz estar muito feliz com o tratamento, com o humor melhor. Estava desmarcando compromissos e “só queria ficar em casa” antes, por conta da pele. Fez uso de dipropionato de betametasona pomada por 02 dias.

Score

EASI 8,5

DLQI 03/30

04/07/2023: Piora do quadro 07 dias antes da consulta com acometimento de rosto, fossa poplíteia, fossa cubital e glúteos. Refere também piora do prurido no período. Associou a estresse emocional e a viagem recente para local com poeira.

Score

EASI 15,1

DLQI 16/30

Conduta

Introdução de Metotrexato devido a acometimento extenso.
Manutenção do Diosmin por desejo da paciente

TABELA 02: Evolução MAS

SCORES	30/mai	13/jun	04/jul
EASI	24	8,5	15,1
DLQI	20	3	16



IMAGEM 05: MAS 30/05 **IMAGEM 06:** MAS 13/06 **IMAGEM 07:** MAS 04/07



IMAGEM 08: MAS 30/05 **IMAGEM 09:** MAS 13/06 **IMAGEM 10:** MAS 04/07

Paciente 04:

H.S.R., 27 anos, sexo masculino. DA desde os 5-6 anos de idade com necessidade de internação na infância.

Antecedentes:

Internação no HUB entre 04 e 07/06/2023 devido a erupção variceliforme de kaposi (eczema herpético)

Nega outras comorbidades.

Medicações em uso:

Aciclovir profilático

Sem tratamentos prévios específicos para DA

Primeira avaliação: 13/06/2023

Xerodermia com eritema e descamação furfurácea difusa: MMII, tórax, abdome, dorso, MMSS, região cervical posterior

Escoriações em MMII e MMSS

Placas e manchas eritematosas em toda a face cervical e tórax superior e ombro D - Lesões em cicatrização

Placas eritematosas atróficas em asa nasal D

Sem sinais de infecção secundária no momento

Scores:

DLQI 04/30

EASI 23.6

Conduta:

Paciente inserido no estudo

Evolução:

04/07/2023: Uso irregular da medicação (esqueceu por 04 dias). Não percebeu efeitos adversos. Queixa-se de prurido. Refere piora das lesões em aréolas, face, fossa poplíteia, axilas e mãos.

Scores:

DLQI 06/30

EASI 25,6

Conduta:

Manutenção da medicação, retorno em 07 dias para reavaliação devido a piora significativa

11/07/2023: Retornou o uso de diosmin 2 cps 12/12 horas. Refere melhora parcial do eritema, da descamação e da xerose, persistindo com prurido.

Scores:

DLQI 03/30
EASI 18,9

01/08/2023: Manutenção do prurido. Melhora da descamação e do eritema.

Scores:

DLQI 03/30
EASI 15,3

Conduta:

Suspensão do Diosmin e Introdução de Metotrexato devido a extensão do acometimento, mesmo com a melhora parcial.

TABELA 03: Evolução HSR

SCORES	13/jun	04/jul	11/jul	01/ago
EASI	23,6	25,6	18,9	15,3
DLQI	4	6	3	3



IMAGEM 11: HSR 16/05



IMAGEM 12: HSR 01/08

Paciente 05:

S.N.C., 25 anos, sexo masculino. DA desde os 05 anos de idade.

Antecedentes:

Nega outras comorbidades.

Terapias prévias:

Metotrexato + Fototerapia com melhora parcial porém com diarreia diária.

Primeira avaliação: 04/07/2023

Placa eritematodescamativa em região perioral, lábios e pálpebras.

Placas eritematodescamativas escoriadas em toda a circunferência cervical.

Pequenas placas discretas em região lombar/glúteo, algumas manchas hiperpigmentadas de aspecto residual

Placa eritematodescamativa infiltrada ~01 cm em axila D.

Pequenas placas eritematosas em fossa poplíteia

Scores:

EASI 6,4

DLQI 16/30

Conduta:

Paciente inserido no estudo

Evolução:

01/08/2023: Prurido controlado parcialmente com os antialérgicos. Percebeu melhora das lesões em face. Resolução da placa em pálpebras

Score:

EASI 6.0

DLQI 15/30

Intercorrências: Intertrigo por cândida em axila direita – diagnóstico clínico, prescrito miconazol creme.

15/08/2023: Paciente sentiu melhora em face e cervical, tanto das lesões quanto do prurido. Sem alterações no resto do corpo. Negou efeitos adversos. Desejou manter a medicação mesmo após fim das 08 semanas.

Score:

EASI 6,1

DLQI 15/30

29/08/2023:

Score:

EASI 4,5

DLQI 10

TABELA 04: Evolução SNC

SCORES	04/jul	01/ago	15/ago	29/ago
EASI	6,4	6	6,1	4,5
DLQI	16	15	15	10



IMAGEM 13: SNC 04/07

IMAGEM 14: SNC 29/08



IMAGEM 15: SNC 04/07



IMAGEM 16: SNC 29/08



IMAGEM 17: SNC 04/07



IMAGEM 18: SNC 29/08

PACIENTE 06:

B.A.O., 28 anos, sexo masculino. DA desde os 22 anos de idade, exacerbação há 02 anos.

Antecedentes:

Asma desde a infância

Rinite alérgica desde a infância

Medicações em uso:

Prednisona 05 mg – uso irregular por contra própria

Fluoxetina 40 mg

Diprosone pomada esporadicamente

Primeira avaliação: 07/08/2023

Score:

EASI 14.1

DLQI 09

Conduta:

Paciente inserido no estudo

Evolução:

05/09/2023: Refere melhora das lesões de face e região cervical. Mantém lesões em MMII, abdome, pruriginosas. Uso de Loratadina no período, sem melhora do prurido. Uso de creme hidratante 02 vezes ao dia. Fez uso de Dexametasona em lesões em MMSS, com melhora. Descamação importante em pálpebras

Score:

EASI 10,4

DLQI 05/30

Conduta:

Mantenho Diosmin

prescrevo tacrolimo 0,1% em palpebras

19/09/23: Melhora das lesões e do prurido. Refere estar fazendo uso de dexametasona 1x/dia nas lesões novas ou inflamadas. Não chegou a comprar tacrolimo 0,1% para região periorbital. Usando cetaphil creme 2x/dia.

Score:

EASI 9.8

DLQI 3/30

03/10/2023: Paciente retorna 15 dias após consulta anterior, relata melhora geral das lesões e prurido, dorme a noite inteira. Redução da descamação periorbitária

Score:

EASI 9.2

DLQI 2/30

24/10/2023: Paciente manifestou desejo de manutenção da medicação pois sentiu que melhorou “75%”

Score:

EASI 3,7

DLQI 2/30

TABELA 05: Evolução BAO

SCORES	07/ago	05/set	19/set	03/out	24/out
EASI	14,1	10,4	9,8	9,2	3,7
DLQI	9	3	3	2	2



IMAGEM 19: BAO 07/08

IMAGEM 20: BAO 24/10



IMAGEM 21: BAO 07/08



IMAGEM 22: BAO 24/10

Paciente 07:

L.J.F.O. 18 anos, sexo feminino. DA desde 2018.

Antecedentes:

Internação prévia no HUB por eritrodemia esfoliativa

Nega outras comorbidades

Terapias prévias:

Ciclosporina com efeito adverso de hiperplasia gengival.

Upadacitinibe de 05 a 08/2023 com excelente resposta – aguarda judicialização

Primeira avaliação: 12/09/2023

Surgimento gradual de novas lesões após suspensão do Upadacitinibe. Nega prurido

Descamação periorbitária bilateralmente. Pápulas eritematosas com descamação em dorso das mãos e pés

Pápulas eritematosas em colo

Pápulas foliculares em todo o abdome - ceratose pilar

Pápulas eritematosas agrupadas formando placas eritematosas infiltradas com descamação em fossas cubitais bilateralmente.

Escoriações em dorso superior

Score:

EASI 06

DLQI 07. Nega prurido no momento

Evolução:

26/09/2023: Paciente refere cefaleia e náuseas após introdução da medicação, suspendeu uso após 07 dias.

Informação adicional: Paciente persistiu com cefaleia mesmo após a suspensão da medicação, com resolução das náuseas.

Paciente 08:

G.V.C, 32 anos, sexo feminino. DA desde os 17 anos.

Antecedentes:

Rinite alérgica

Medicações em uso:

Metilprednisolona tópica

Bilastina

Hixizine

Terapias prévias:

Ciclosporina 400mg por cerca de 03 meses - suspensa após efeitos adversos – hipertensão.

Fototerapia UVB - 20 sessões – não notou melhora

Primeira avaliação: 22/09/2023

Placas eritematosas, liquenificadas e com escoriação em fossas cubitais, punhos, mãos, joelhos, face posterior de coxas e tornozelo D

Placa liquenificada em região periorbital, com descamação

Xerodermia

Score:

EASI 10,2

DLQI não foi registrado

22/09/2023: Notou melhora parcial das lesões de pele, mantém prurido intenso. Em terapia proativa com aceponato de metilprednisolona 01 mg/g, duas vezes na semana. Fez uso de Bilastina no período.

Score

EASI 5,3

DLQI 22/30

31/10/2023: Refere manutenção de prurido intenso que atrapalha sua qualidade de vida. Diz que acredita que lesões reduziram de tamanho, que seus colegas e familiares perceberam melhora do quadro cutâneo, mas que os sintomas não mudaram. Diz que sente muito prurido e dor na região das lesões, mesmo que não evoluam com feridas. Paciente chora durante a consulta e aparenta estar ansiosa. Diz também que houve problemas familiares que aumentaram seus sintomas ansiosos. Queixa-se de anedonia. Relata “espinha” dolorosa em região medial de coxa direita há 03 dias – Abscesso.

Score

EASI 6.0

DLQI 24/30

Conduta

Realizada drenagem cirúrgica e prescrita Cefalexina.

Início metotrexato devido a persistência dos sintomas

Mantenho Diosmin - Paciente deseja continuar o tratamento pois sentiu que houve melhora.

Informação adicional: Paciente retorna em 05/12 para consulta de seguimento. Diz que desde que suspendeu o Diosmin, no dia 22/11/23, teve piora importante do quadro cutâneo.

TABELA 06: Evolução GVC

SCORES	22/set	17/out	31/out
EASI	10,2	5,3	6.0
DLQI	-	22	24

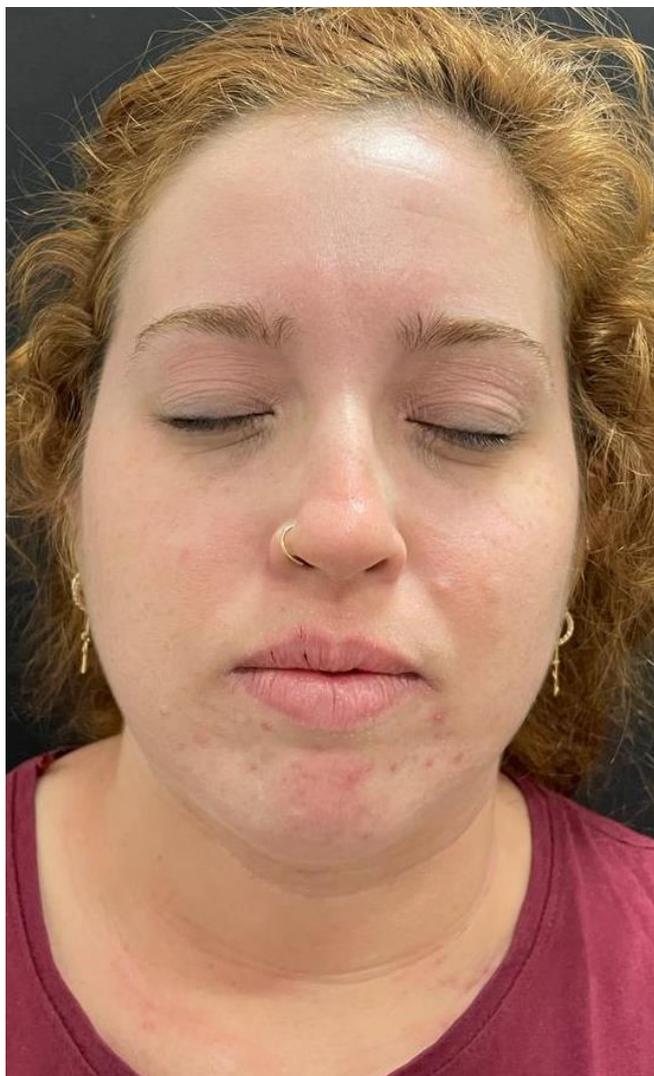


IMAGEM 23: GVC 22/09



IMAGEM 24: GVC 31/10



IMAGEM 25: GVC 22/09



IMAGEM 27: GVC 31/10

Paciente 09:

K.A., 18 anos, sexo masculino. DA desde os 11 anos de idade.

Terapias prévias:

Metotrexato com melhora apenas parcial

Primeira avaliação: 03/10/2023

Score:

EASI 3,2

DLQI 01/30

Evolução:

17/10/2023: Retorna hoje referindo melhora das lesões e da xerodermia. Nega efeitos colaterais ao Diosmin

Score:

EASI 2,4

DLQI 1/30

31/10/2023: Diarreia há 01 semana + náuseas com duração de 01 dia. Suspendeu a medicação por 02 dias e depois voltou o uso. Refere redução das lesões e do prurido desde o início do Diosmin. Refere piora do quadro de dermatite no último domingo, associou a contato com cloro.

Score:

EASI 4.1

DLQI 04/30

28/11/2023: Refere piora na pele desde a última consulta, refere ter ficado 04 dias sem a medicação. Paciente recebeu quantidade de Diosmin para apenas 15 dias e retorna 30 dias após consulta anterior. Disse que ainda não acabaram os comprimidos – uso irregular.

Score:

EASI 0,7

DLQI 03

TABELA 07: Evolução KA

SCORES	03/out	17/out	31/out	28/nov
EASI	3,2	2,4	4,1	0,7
DLQI	1	1	4	3

Paciente 10:

G.C.S.L., 27 anos, sexo masculino. DA desde os 04 meses de vida, exacerbação há 01 ano

Antecedentes

Rinite alérgica

Primeira avaliação: 03/10/2023

Placas eritematosas, infiltradas com exulceração, em flancos

Pápulas eritematosas com escoriações em região proximal de membros superiores e fossas poplíteas

Placas eritematosas coalescentes em região de tórax anterior até cervical e face medial de coxas, além de lombar e axilas

Eritema difuso em face, com descamação fina

Score:

EASI 11.6

DLQI não foi registrado

Evolução

17/10/2023: Refere estabilidade das lesões após 15 dias do uso do Diosmin, está em uso de Loratadina e Dexametasona creme esporadicamente.

Score:

EASI 5.9

DLQI 14/30

21/11/2023: Refere piora das lesões cutânea principalmente em colo na última semana, mas que melhorou com uso de dexametasona. Fazendo uso de diosmin regularmente desde outubro, relata não ter tido melhora.

Score

EASI 5.6

DLQI 16/30

05/12/2023: Paciente refere que desde a última consulta lesões pioraram, com surgimento de lesões em glúteos. Não sentiu nenhuma melhora com o Diosmin, nega também efeitos adversos.

Score

EASI 6.9

DLQI 14

TABELA 08: Evolução GCSL

SCORES	03/out	17/out	21/nov	05/dez
EASI	6	5,9	5,6	6,9
DLQI	-	14	16	14

Paciente 11:

M.H.S.S., 55 anos, sexo feminino. DA desde a infância.

Antecedentes:

Asma eosinofílica, DM II, HAS, Dislipidemia

Medicações em uso:

Polifarmácia: Montelucaste, Prednisona 20 mg (uso irregular por conta própria), Mepolizumabe (Anti IL5), Hixizine, Levocetirizina

Primeira avaliação: 08/11/2023

Fina placa eritematosa com descamação em fossa cubital E associada a escoriações. Lesão similar porém menor em fossa cubital D
Descamação, eritema e escoriação em sulco nasolabial bilateralmente
Discreta placa eritematosa em região lombar

Scores:

DLQI 17/30

EASI 04

Evolução:

21/11/2023: Cefaleia nos primeiros dias - 07 dias - fez uso de Dipirona e Ibuprofeno, depois melhorou. Refere melhora da pele no período. Em uso de dexametasona creme esporadicamente.

Scores:

EASI 3,3

DLQI 15

05/12/2023:

Scores:

EASI 1,2

DLQI 8

09/01/2024: Paciente refere piora das lesões em axilar e em fossas cubitais associada a prurido após o natal (suspensão do Diosmin em 19/12/2023). Queixa-se também de prurido ocular. Fez uso de Prednisona com melhora do quadro. Mantém uso de Prednisona de forma irregular conforme sintomas cutâneos ou respiratórios.

TABELA 09: Evolução MHSS

SCORES	08/nov	21/nov	05/dez
EASI	4	3,3	1,2
DLQI	17	15	11



IMAGEM 28: MHSS 08/11

IMAGEM 29: MHSS 05/12

RESULTADOS - RESUMO

TABELA 10: Resumo

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Idade	22	22	19	27	25	28	18	32	18	27	55
EASI inicial	8,2	3,1	24	23,6	6,4	14,1	6	10,2	3,2	6	4
EASI final	-	0	15,1	15,3	4,5	3,7*	-	6,0	0,7	6,9	1,2
DLQI inicial	7	21	20	4	16	9	7	-	1	14	17
DLQI final	-	0	16	3	10	2	-	24	3	14	8
Tempo de uso	02 semanas	11 semanas	05 semanas	07 semanas	08 semanas	09 semanas	01 semana	06 semanas	08 semanas	09 semanas	04 semanas
Efeito adverso	Nega	Diarreia D0 Náusea D14 Prurido Eritema	Cefaleia D5	Nega	Nega	Nega	Cefaleia Náuseas	Nega	Diarreia D21 Náusea D21	Nega	Cefaleia D0 a D7
Percepção	Sem efeito	Melhora	Melhora	Melhora	Melhora	Melhora	-	Melhora	Dúvida	Sem efeito	Melhora
OBS		Reduziu dose		Manteve prurido			Cefaleia persistiu	Manteve prurido	Uso irregular		

Total de 11 pacientes avaliados.

Idade entre 18 a 55 anos.

Mediana de idade: 25 anos.

Tempo de uso variou de 01 a 11 semanas.

02 pacientes suspenderam medicação por conta própria: Uma por falta de efeito, outra por efeito adverso de cefaleia e náusea.

03 pacientes referiram episódios de náuseas, 02 desses pontualmente e auto limitada.

03 pacientes referiram episódios de cefaleia, 01 suspendeu medicação, 01 apresentou apenas um dia, auto limitada e outra durante os primeiros 07 dias de uso, aliviada com analgésico comum, com posterior resolução.

OBS: Paciente que suspendeu a medicação persistiu com cefaleia.

07 pacientes referiram melhora do quadro cutâneo.

02 observaram melhora nas lesões de pele porém manutenção do prurido.

04 pacientes desejaram manter a medicação mesmo após o fim do estudo.

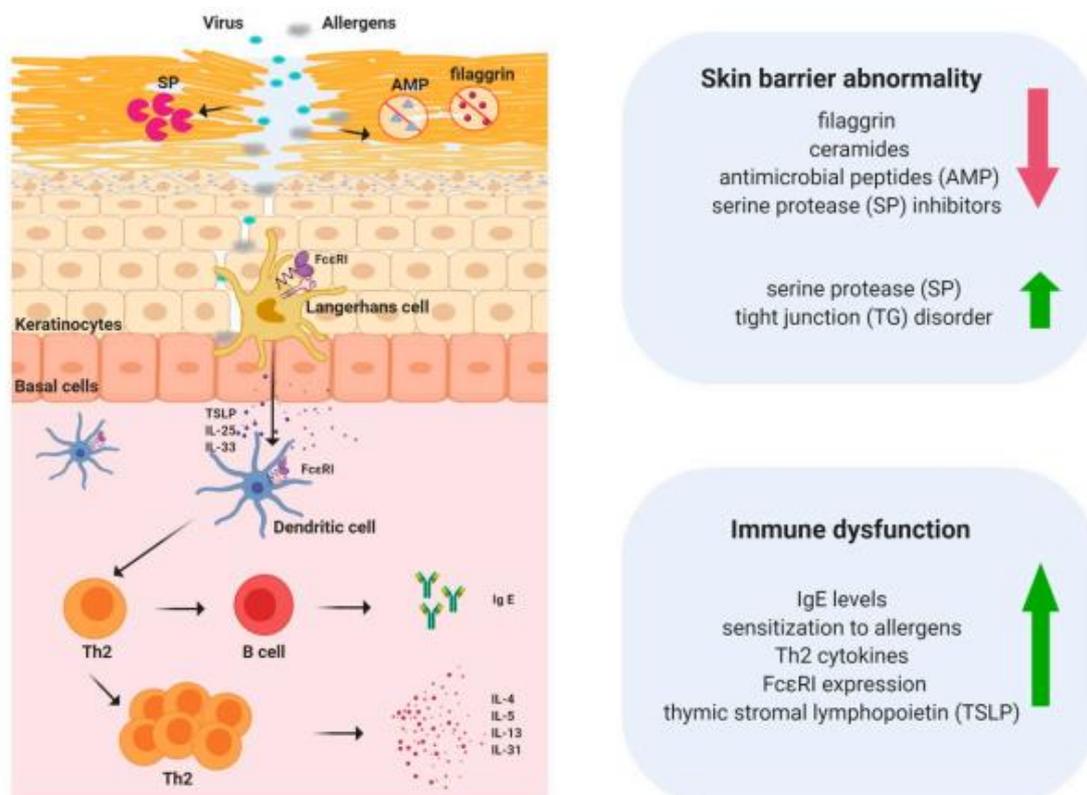
Intercorrências: Intertrigo axilar por cândida e abscesso cutâneo.

DISCUSSÃO

A dermatite atópica é uma dermatose muito prevalente, com sua frequência variando entre 20-30% na infância e 01 a 10% na vida adulta, a depender da referência e da região. A maior parte das crianças com dermatite atópica terá resolução até a adolescência. No entanto, quadro pode tanto persistir na vida adulta como se iniciar na vida adulta. A maior parte dos adultos com DA possuem diagnóstico desde a infância. (1) (2) (3) (8)

A fisiopatologia é multifatorial, incluindo predisposição genética (história familiar ou pessoal de rinite alérgica, asma ou dermatite atópica), bem como fatores ambientais. Pacientes com dermatite atópica, mesmo em ausência de lesão de pele, apresentam defeito na barreira epidérmica com acentuação da perda, o que leva a predisposição para xerodermia e lesões cutâneas. (1) (2) A pele do paciente com esta predisposição está predisposta a uma resposta Th2 exacerbada, com aumento das interleucinas 4, 5, 12 e 31. Tal alteração resulta em *feedback* negativo para proteínas importantes na manutenção da barreira cutânea, como a filagrina, loricrina e involucrina. (1) (3) (9)

IMAGEM 30: Fisiopatologia da Dermatite atópica (YANG G, et al. 2020) - (9)



O padrão ouro para diagnóstico é o exame clínico, que evidencia xerodermia, placas eczematosas (topografia variável conforme a idade), e prurido. Geralmente manifestações clínicas ocorrem em períodos de surto e remissão. (1) (3) Para a avaliação da evolução do quadro frequentemente usa-se algumas scores que auxiliam na classificação de gravidade do paciente. O EASI varia de 0 a 72 e engloba porcentagem da pele acometida, eritema, liquenificação, escoriação e infiltração das lesões. O paciente é classificado com forma leve de dermatite atópica no caso de um score até 07; como moderada se score entre 07,1 e 21; como grave se score entre 21,1 e 50 e como muito grave nos casos de score acima de 50. (2) (3).

As infecções caracterizam as principais complicações associadas, principalmente infecções bacterianas secundárias e o eczema herpético, podendo haver necessidade de internação. (3) Há também o impacto na qualidade de vida: Muitas doenças crônicas da pele apresentam efeito negativo na qualidade de vida do paciente, principalmente quando ocorre em áreas consideradas sensíveis e quando associadas a prurido. A dermatite atópica está entre as dermatoses com maior impacto negativo, sendo associada a baixa autoestima, isolamento social, sintomas depressivos e ansiosos. Para avaliação da repercussão da condição clínica na qualidade de vida do paciente, frequentemente é utilizado o DLQI em pacientes adultos. Existem também variações desse score para crianças e seus familiares. (1) (3) (9)

As formas leves conseguem ser manejadas com orientações no estilo de vida e medicações tópicas como corticoesteróides tópicos ou o inibidor de calcineurina, tacrolimo. (1) (3) (10) Uma pequena parcela dos pacientes necessitará de medicações sistêmicas para controle satisfatório do quadro. (11) Atualmente existem 03 principais grupos de medicações aprovadas em bula para o manejo da dermatite atópica:

- 1) Ciclosporina: Medicação imunossupressora com boa resposta no quadro cutâneo. Única opção terapêutica para dermatite atópica disponível no SUS – aprovada em 2022 para casos moderados ou graves. Pode ser usada por até 02 anos, preferencialmente por menos do que 08 a 12 meses. Porém, diversos especialistas optam por usar por períodos ainda mais curtos, como medicação de transição, devido ao perfil de efeitos adversos: infecções oportunistas, hipertensão, injúria renal. (3). É a única medicação que consta no PCDT de Dermatite atópica publicado em 20/12/2023 (3)
- 2) Dupilumabe (imunobiológico anti IL4 e IL13): Medicação foi aprovada pela ANVISA em 2017 para uso na Dermatite atópica. Possui boa resposta e é uma droga segura. Entre os principais efeitos adversos estão a exacerbação de conjuntivite alérgica e reação no local da aplicação. No entanto, medicação possui alto custo e não é disponível no SUS. (3)
- 3) Inibidores de JAK – Upadacitinibe (aprovado pela ANVISA em 05/2022) e Abrocitinibe (aprovado em 07/2023): Boa resposta, alto custo, efeito imunossupressor com risco de infecções oportunista incluindo sepse, reativação de tuberculose e reativação de hepatites virais. (3)

Outras opções de terapia sistêmica incluem:

Corticoesteróides sistêmicos: Indicado nas exacerbações porém não deve ser utilizado cronicamente devido ao perfil de efeitos adversos: Osteopenia, osteoporose, hiperglicemia, hipertensão, diabetes, sarcopenia, fragilidade cutânea e capilar.

Metotrexato: Uso off label. Medicação imunossupressora com risco de infecções oportunistas. Risco de Anemia, diarreia, dor abdominal e náuseas.

O prurido associado à dermatite atópica não é bem controlado com o uso de antihistamínico pois não é secundário a ativação de vias histaminérgicas. Pode-se optar por antihistamínicos com efeito sedativo para pacientes com sintomas que prejudiquem o sono. (3)(11)(14)

Entre novas medicações novas destaca-se a terapia tópica Tapirnof, em estudo fase III para a dermatite atópica. Medicação já foi aprovada pelo FDA no tratamento de psoríase. Seu mecanismo de ação consiste em estímulo do receptor aril hidrocarboneto, auxiliando, assim, na restauração de barreira epidérmica. Os receptores aril hidrocarboneto tem ação de *downregulation* da IL 4, estimulando a filagrina, hornerina e involucrina, proteínas importante na integridade da pele. (5)(6)(7)(9)(10)(13)

A diosmina é uma medicação atualmente aprovada pelo FDA e pela ANVISA na fórmula de Diosmina + Hesperidina para o tratamento de insuficiência venosa crônica periférica e para o manejo de doença hemorroidária. Apresenta um bom perfil de segurança, sem relatos de efeitos adversos graves. Entre os efeitos descritos colaterais estão cefaleia, náusea, diarreia e mialgia. Medicação não é indicada para menores de 18 anos nem para pacientes com hipersensibilidade a componentes da sua fórmula. (4) Tem ação agonista no receptor AhR e seu uso na dermatite atópica é corroborado por publicações in vitro e em modelo animal. (6)(7) Estudo em vitro publicado em 2021 evidenciou estímulo da expressão estimulou a expressão de filagrina e loricrina em ceratinócitos humanos expostos a Diosmin. Foi visualizada espessamento da epiderme e restauração da barreira cutânea, previamente prejudicada pela resposta Th2. (7) Estudo conduzido em murinos, publicado em 2020, verificou aceleração na recuperação da barreira cutânea e redução dos níveis de IgE e de IL4. (6)

Com base no exposto, foi elaborado um projeto para utilização da medicação com finalidade de tratar pacientes com dermatite atópica. Até o momento, seria o primeiro relato de uso de Diosmin em humanos com este objetivo.

A população alvo foi adultos com diagnóstico clínico de dermatite atópica atendidos no HUB. Embora a condição seja muito mais prevalente na infância, o Diosmin é aprovado apenas para maiores de 18 anos – provavelmente pelo fato das condições para as quais o medicamento é indicado em bula acometerem pacientes mais velhos.

A série de casos exposta contou com 12 pacientes: um paciente zero para definição da dose a ser utilizada e outros 11 pacientes, com tentativa de

padronização entre eles por meio do fornecimento da medicação e de emoliente e da prescrição de antihistamínicos e corticoesteróides tópicos disponíveis no SUS.

Os eventos adversos relatados, na maior parte dos casos, foram autolimitados, com poucos dias de duração, levando a suspensão da droga por apenas uma paciente. A maior parte dos pacientes percebeu algum grau de melhora no quadro cutâneo durante o curso do tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A série de casos descrita é, de acordo com a pesquisa realizada nas plataformas de artigos científicos, o primeiro relato de uso de Diosmin em pacientes humanos como terapia para dermatite atópica. A maior parte dos pacientes expostos percebeu alguma melhora no quadro cutâneo após a introdução da medicação.

Embora série de casos não represente um nível elevado de evidência, a resposta satisfatória dos pacientes relatados, em conjunto com a resposta de pacientes em uso de Tapiranof, que possui mecanismo de ação similar ao Diosmin, podem ser um incentivo para novas pesquisas envolvendo a medicação, principalmente por se tratar de uma droga segura e de custo acessível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020
2. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021
3. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas (PCDT) da Dermatite atópica – Publicado em 12/2023
4. <https://www.ache.com.br/arquivos/bula-paciente-diosmin.pdf>
5. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019
6. Park SA, Bong SK, Lee JW, Park NJ, Choi Y, Kim SM, Yang MH, Kim YK, Kim SN. Diosmetin and Its Glycoside, Diosmin, Improve Atopic Dermatitis-Like Lesions in 2,4-Dinitrochlorobenzene-Induced Murine Models. *Biomol Ther (Seoul)*. 2020
7. Lee J, Song KM, Jung CH. Diosmin restores the skin barrier by targeting the aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis. *Phytomedicine*. 2021
8. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2022
9. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020
10. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Drugs*. 2020
11. Saini S, Pansare M. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin North Am*. 2019
12. Kleinman E, Laborada J, Metterle L, Eichenfield LF. What's New in Topicals for Atopic Dermatitis? *Am J Clin Dermatol*. 2022
13. Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, Tallman AM, Armstrong A. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol*. 2021
14. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis: New Developments. *Dermatol Clin*. 2019

ANEXOS

1- TCLE

TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, aceito fazer uso da medicação Diosmina + Hesperidina 450 + 50 mg para tratamento de Dermatite Atópica. Fui informado que a medicação é uma droga aprovada pela Anvisa no tratamento de outra comorbidade: insuficiência venosa crônica periférica e que o uso para Dermatite atópica é "off label" (não previsto na bula) e não possui eficácia comprovada no tratamento da dermatite atópica. Compreendo que os possíveis efeitos colaterais do medicamento incluem dor de cabeça, enjoo, dor abdominal, diarreia, insônia, sonolência e dor muscular. Fui informado de que receberei o tratamento sem custos. Fui informado também que posso desistir de participar do estudo em qualquer momento durante o tratamento, caso desejar. Afirmando que minhas dúvidas foram sanadas.

Em caso de dúvidas entrar em contato com a Residente de Dermatologia Vanessa Bastos no número de telefone 61 984082142

Nome completo:

Data de nascimento:

CPF:

Data:

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura do médico pesquisador

2- DLQI

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA - DLQI-BRA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/em relevância
-------------------	------------	------------	----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/em relevância
-------------------	------------	------------	----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/em relevância
-------------------	------------	------------	----------------------

____/____/____
Data

Assinatura e Carimbo do Médico