



Convergências de saberes

PROFS. DOUTORES MIGUEL AREIA,
LUÍS TOMÉ E DR. FILIPE CALINAS

store

NEWS FARMAMA

Esta publicação está também disponível em formato digital
Faça o download gratuito. Registe-se em store.newsfarma.pt



CASENLAX®

reago



Facilita
o trânsito
Intestinal

MAIS PERSISTENTE QUE A OBSTIPAÇÃO.

1 - RCM

INFORMAÇÕES COMPATÍVEIS COM O RCM

1. NOME DO MEDICAMENTO Casenlax 10 g, pó para solução oral em saquetas 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada saqueta contém 10 g de macrogol 4000. Excipiente(s) com efeito conhecido: 0,000018 mg de dióxido de enxofre (E-220) por saqueta e menos de 1 mmol de sódio por saqueta 3. FORMA FARMACÉUTICA Pó para solução oral em saquetas. Pó quase branco 4. INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS Tratamento sintomático da obstipação em adultos e crianças a partir dos 8 anos de idade. Deve ser excluído um transtorno orgânico antes de se iniciar o tratamento. Deve considerar-se como tratamento adjuvante temporário a um controlo adequado da obstipação através da alimentação e do estilo de vida, com um período de tratamento máximo de 3 meses em crianças 5. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO Via oral. 1 ou 2 saquetas por dia, de preferência tomadas numa só dose de manhã. Cada saqueta deve ser diluída num copo de água imediatamente antes de ser utilizada. Para crianças, o tratamento não deve durar mais de 3 meses. Ajustar a dose de acordo com os efeitos clínicos (uma saqueta de dois em dois dias até um máximo de 2 saquetas por dia) 6. CONTRA-INDICAÇÕES Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, Doença intestinal inflamatória grave (como colite ulcerosa, doença de Crohn) ou megacólon tóxico, relacionado com estenose sintomática, Perfuração digestiva ou risco de perfuração digestiva, Íleus ou suspeita de obstrução intestinal, Síndromes abdominais dolorosos de causa indeterminada 7. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO Devido à presença de dióxido de enxofre, Casenlax pode em casos raros causar reações de hipersensibilidade graves e broncospasmos. Em caso de diarreia, dever-se-á prestar atenção aos doentes que são propensos a perturbações do equilíbrio hidro e/ou eletrolítico (por exemplo, pessoas idosas, doentes com a função hepática ou renal comprometidas ou doentes que estejam a tomar diuréticos) e dever-se-ia realizar um exame eletrolítico. Não contém uma quantidade significativa de açúcar nem de poliol, pode receber-se a diabéticos ou a doentes com uma alimentação isenta de galactose. Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por saqueta, ou seja, é praticamente "isento de sódio" 8. EFEITOS INDESEJÁVEIS População adulta: Frequentes Dor e/ou distensão abdominal, Diarreia, Náuseas, Pouco frequentes Vômitos, Urgência em defecar, Incontinência fecal, Desconhecidos Perturbações eletrolíticas (hiponatremia, hipocaliemia), e/ou desidratação, especialmente em doentes idosos. Muito raros Reações de hipersensibilidade (prurido, exantema, edema facial, edema de Quincke, urticária, choque anafilático) População pediátrica: Frequentes Dor abdominal, Diarreia (pode ocasionar dor perianal). Pouco frequentes Vômitos, Enfartamento, Náuseas. Desconhecidos Reações de hipersensibilidade. Medicamento não sujeito a receita médica 9. DATA DA REVISÃO DO TEXTO agosto 2018. Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado ou o seu representante.



JABA RECORDATI

JABA RECORDATI, S.A. Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3, 2740-245 Porto Salvo • Tel.: 214 329 500 • Fax: 219 151 930 • N.I.F.: 500492867 • www.jaba-recordati.pt

Ref.: 015/2019 • MP: 02/2019

SEMANA DIGESTIVA 2019

Aprender uns com os outros é o grande objetivo

De auditório cheio para uma Semana também em cheio. Foi com agradecimentos e apelos à importância dos encontros na área da Gastroenterologia, e à participação ativa de palestrantes e congressistas, que abriu oficialmente a Semana Digestiva 2019. O Prof. Doutor Luís Tomé, presidente do evento, o Dr. Filipe Calinas, presidente da Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado (APEF), o Prof. Doutor Miguel Areia, presidente da Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED), e o Dr. Paulo Morgado, presidente da ARS Algarve, em representação da ministra da Saúde, a Dr.ª Marta Temido, compuseram a mesa de boas-vindas aos 600 participantes que se reúnem no Centro de Congressos do Algarve durante quatro dias de discussão científica “abrangente e transversal”. “Aprender uns com os outros é o grande objetivo deste encontro”, que pretende “elevar a qualidade e a excelência da prática clínica”.



A FAVOR DA CIRURGIA PRECOCE

Doença de Crohn



António Canaveira Manso, MD
Fellow of the European Board
of Coloproctology.

Assistente Graduado de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Serviço de Cirurgia, Unidade Colorectal Hospital CUF Coimbra

A cirurgia na Doença de Crohn Ileocecal (DC), não sendo uma terapêutica curativa, normalmente apenas é considerada como opção de recurso na falência do tratamento médico ou na presença de complicações.

O estigma associado à cirurgia de ressecção ileocecal sempre foi o risco elevado de recidiva cirúrgica com necessidade de novas ressecções que podem levar, no final, a uma síndrome de intestino curto.

Na era atual dos biológicos a opção cirúrgica tende a ter uma indicação tardia na DC, apesar de até 40% dos doentes precisarem de cirurgia aos 10 anos¹.

Na realidade, os dados recentes mostram taxas de recidiva cirúrgica inferiores a 20% aos 10 anos, com recidiva clínica da doença em apenas 50% dos doentes².

A ressecção cirúrgica precoce deve ser considerada como uma alternativa válida à terapêutica biológica na DC

A realização de cirurgias minimamente invasivas na DC ileocecal, com programas de recuperação rápida (ERAS) aliada a uma especialização dos cirurgiões em doença inflamatória intestinal (DII), trouxe melhores resultados, com menos complicações, diminuição dos tempos de internamento e de

inatividade, para além de excelentes resultados cosméticos e na qualidade de vida dos doentes.

Recentemente o estudo multicêntrico randomizado LYRIC-trial^{3,4} demonstrou que a ressecção ileocecal na DC não é inferior à terapêutica biológica e que apresenta melhores resultados na qualidade de vida e menores custos económicos.

Uma intervenção cirúrgica precoce na DC ileocecal parece ter vantagens evidentes: no controle da doença, na qualidade de vida dos doentes e em termos de custos globais. A cirurgia pode evitar um uso excessivo de biológicos que não estão isentos de efeitos secundários e de falência terapêutica⁵.

A ressecção cirúrgica precoce deve ser considerada como uma alternativa válida à terapêutica biológica na DC.

Referências

1. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study, Solberg IC et al, Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec;5(12):1430-8; 2. Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres, de Buck van Overstraeten A et al, Br J Surg. 2017 Nov;104(12):1713-1722. doi: 10.1002/bjs.10595; 3. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicenter trial, Ponsioen CY et al, Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov; 4. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIRICTrial, E Joline de Groof, et al, Gut February 2019; 5. Real-world Pattern of Biologic Use in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy, Chen C et al, Inflamm Bowel Dis.2019 Mar 6.

CONTRA A CIRURGIA PRECOCE

Doença de Crohn



Sandra Lopes, MD

Assistente Hospitalar de Gastrenterologia; Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

A doença de Crohn (DC) é caracterizada pela alternância de períodos sintomáticos com períodos de remissão clínica. Caracteriza-se por a inflamação ser transmural, o que se associa a dano estrutural progressivo, com metade dos doentes a necessitar de cirurgia aos 10 anos de doença.

O tratamento da DC evoluiu nos últimos anos com o aparecimento dos agentes biológicos que melhoraram a probabilidade de indução e manutenção da remissão clínica. Verificou-se ainda uma mudança do paradigma na terapêutica da DC, passando apenas do mero controlo sintomático para a tentativa de bloquear a progressão da doença e consequentes complicações. A utilização precoce de terapêutica combinada, em especial em doentes de risco, veio mostrar um atraso significativo na necessidade de cirurgia, sem se associar a um aumento da extensão da ressecção. Os resultados dos estudos sugerem que é a instituição precoce das estratégias terapêuticas (cirurgia/terapêutica médica) que afeta a evolução da doença e as suas consequências.

No sentido de esclarecer o papel da cirurgia precoce na DC, não ficando limitada apenas ao tratamento das complicações, foi desenvolvido o estudo LIRIC. Tratou-se de um estudo randomizado e controlado, multicêntrico, que comparou a ressecção ileocecal (realizada após um ciclo de quatro semanas de prednisolona) e o infliximab, num subgrupo de doentes com doença ileal limitada (<40cm), não complicada, que tinham falhado mais de três meses de terapêutica convencional. Os autores pretendiam avaliar a qualidade de vida e os custos dos dois grupos terapêuticos aos 12 meses. Os scores de IBDQ e SF-36 aos 12 meses mostraram remissão similar nos dois grupos. Os custos foram mais elevados ao fim do primeiro ano para o grupo do infliximab, embora quando a comparação foi feita com os valores dos biossimilares, os custos da ressecção não foram significativamente maiores após esse intervalo de tempo. No seguimento a longo-prazo de 89,5% dos doentes incluídos no LIRIC, não se veri-

ficou diferença na necessidade de intervenção terapêutica adicional, com 36,4% dos doentes operados a receberem terapêutica profilática. No grupo do infliximab, 45% dos doentes necessitaram de cirurgia ao longo do tempo.

Infelizmente, a cirurgia para a DC não é curativa e a recorrência é tipicamente a regra, com necessidade de nova cirurgia em metade dos casos aos 10 anos. O tratamento profilático com imunomoduladores e/ou biológicos é recomendado após a cirurgia nos casos de elevado risco para recidiva.

Atualmente a ECCO e ESCP recomendam a cirurgia na DC complicada (estenoses, fistulas ou abscessos). Os doentes com inflamação ativa deverão ser tratados inicialmente com terapêutica médica. São necessários estudos que determinem quais os critérios de seleção dos doentes para a cirurgia precoce, de modo a estabelecer algoritmos de decisão. Qualquer opção deverá ser tomada de forma multidisciplinar e, quando recomendada, a cirurgia deverá ser efetuada em centros de referência.

COMO DIAGNOSTICAR?

Hepatites medicamentosas



Ana Margarida Vieira, MD
Serviço Gastrenterologia.
Centro Hospitalar Universitário
do Algarve – Unidade de Portimão

Os estudos epidemiológicos demonstram que a hepatotoxicidade é causa de falência hepática aguda em mais de 50% dos casos, nos Estados Unidos e Reino Unido, e em cerca de 40% dos casos, em países da Europa, entre os quais, Portugal^{1,2,3,4}. Por outro lado, esta é também a reação adversa que mais frequentemente conduz à decisão de retirada de fármacos aprovados para

comercialização⁵. A forma piramidal da incidência dos diferentes níveis de gravidade da doença hepática induzida por fármacos (DHIF) torna particularmente importante a monitorização pós comercialização⁶, pelo que devemos questionar-nos a razão pela qual, em 2013, no portal RAM da Autoridade Nacional de Medicamentos e de Produtos de Saúde INFARMED, apenas foram notificadas 21 reações hepáticas adversas, num universo de 3007 reações adversas do medicamento⁷. A DHIF pode mimetizar todas as formas de doenças hepatobiliares agudas ou crônicas conferindo-lhe uma enorme variabilidade fenotípica⁸. A multiplicidade fenotípica da DHIF coloca, desde logo, desafios importantes no diagnóstico diferencial entre as mais diversas patologias hepáticas, dificuldades estas, exponenciadas por potenciais alterações hepáticas induzidas por doenças crônicas extra-hepáticas, de que são exemplos, a insuficiência cardíaca congestiva, a diabetes, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a obesidade, o cancro avançado ou o vírus de imunodeficiência humana⁹. Acresce ainda, o impacto da própria terapêutica realizada para con-

trole destas patologias, exigindo um judicioso conhecimento temporal, do risco e das suas interações.⁹

Atendendo à escassez e/ou inespecificidade das manifestações clínicas da doença, dependemos largamente das alterações dos testes bioquímicos, para o diagnóstico. Ainda assim, é necessário termos presente, que o processamento xenobiótico pode acompanhar-se de elevação das transaminases, até 3 vezes o limite normal, que, em dias a semanas, normaliza, por um processo subjacente de adaptação, citoproteção e regeneração.^{8,9} A definição dos diferentes padrões de lesão hepática, a quantificação da bilirrubina e do aspartato aminotransferase (AST) são úteis para a seleção dos casos de maior gravidade,⁸⁻¹⁰, mas não permitem estabelecer um diagnóstico definitivo e/ou de causalidade. Da mesma forma, a biopsia hepática também não tem um papel definitivo. Efetivamente, é possível definir dezenas de padrões histopatológicos que, por sua vez, se podem sobrepor não só a outras etiologias, como a diferentes tipos de lesão bioquímica hepática no contexto da DHIF e a diferentes fármacos.¹¹

A definição dos diferentes padrões de lesão hepática, a quantificação da bilirrubina e do aspartato aminotransferase (AST) são úteis para a seleção dos casos de maior gravidade,⁸⁻¹⁰, mas não permitem estabelecer um diagnóstico definitivo e/ou de causalidade

O desenvolvimento de novas e inovadoras abordagens, através da criação de redes de investigação mundial, para estudo do hospedeiro, das drogas e dos fatores de risco ambientais na patogénese da DHIF, em conexão com a indústria farmacêutica e consequente desenvolvimento do conhecimento da farmacogenómica são a chave para a simplificação do diagnóstico e, inclusive, a prevenção da DHIF.^{9, 12, 13}

Referências

- Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* 2013 Dec 26; 369(26):2525-34;
- Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, Burra P, Senzolo M, Mirza D, Castaing D, Klempnauer J, Pollard S, Paul A, Belghiti J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):288-96;
- Bernal W¹, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, Rela M, Heaton N, O'Grady JG, Wendon J, Williams R. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):74-80;
- Simões C, Santos S, Vicente M, Sousa Cardoso F. Epidemiology of Acute Liver Failure from a Regional Liver Transplant Center in Portugal. *GE Port J Gastroenterol*. 2018 Dec;26(1):33-39;
- Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 2016 Feb 4; 14:10;
- Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS, Avigan MI, Senior JR. Using Controlled Clinical Trials to Learn More About Acute Drug-Induced Liver Injury. *Hepatology*. 2008 Nov;48(5):1680-9;
- http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Versao_2_Relatorio_1_ano_Portal_RAM.pdf/0346e61c-f0f1-43c6-832e-35a461589bfb;
- European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury*. *J Hepatol* 2019 Jun;70(6):1222-1261;
- Kaplowitz N and DeLeve L (eds). *Drug-induced Liver Disease*. Academic Press 2013;
- Björnsson E, Olsson R. Outcome and Prognostic Markers in Severe Drug-Induced Liver Disease. *Hepatology* 2005;42:481-489;
- Kleiner DE, et al. Hepatic Histological Findings in Suspected Drug-Induced Liver Injury: Systematic Evaluation and Clinical Associations. *Hepatology* 2014;59:661-670;
- SAFE-T consortium The Drug induced liver injury work package of Innovative Medicines Initiative SAFE-T Consortium and The Hepatotoxicity Working Group of Critical Path Institutes PSTC. 2016. http://www.imi-safe-t.eu/files/files-inline/DILI_BM_Summary_Data_Package_-_20170105_final_updated.pdf;
- Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: an international collaborative effort. *Hepatology* 2019; 69:760-773.



NOVOS PARADIGMAS NO TRATAMENTO?

Hepatite alcoólica



Joana Cochicho, MD

Medicina Interna.
Centro Hospitalar Vila Nova
de Gaia/ Espinho

A hepatite alcoólica (HA), manifestação mais exuberante de doença hepática alcoólica, é um processo necroinflamatório associado a rápida progressão de fibrose. Não obstante o escasso investimento nesta área comparativamente a outras doenças relacionadas com o fígado, foi alcançado nas últimas décadas um maior entendimento dos mecanismos fisiopatológicos desta entidade. Esse conhecimento não se traduziu, no entanto, num alargamento das opções terapêuticas disponíveis nem na diminuição da mortalidade, que se aproxima dos 40% no primeiro mês.

Os corticosteroides são atualmente a terapêutica recomendada para tratamento de formas graves de HA (FD Maddrey ≥ 32), pela redução de mortalidade aos 28 dias. Em doentes com contra-indicação à toma de corticosteroides é recomendada a terapêutica com pentoxifilina. Este agente anti-TNF- α é ineficaz como terapêutica de resgate em não respondedores a corticoterapia, e tão pouco parece trazer benefício em associação com a mesma.

As terapêuticas atualmente em estudo têm como alvo alguns dos principais eixos fisiopatológicos da doença: eixo intestino-fígado, aumento da suscetibilidade a infeção, inflamação, regeneração e morte celular. Em curso estão ensaios com antibióticos (amoxicilina-ácido-clavulânico, ciprofloxacina, rifaximina), pré e probióticos, colostro de bovino, ácido obeticólico e transplante de microbiota fecal. A modulação da inflamação com o recurso a antagonistas TLR4 e dos recetores IL1 parece ser uma estratégia promissora, bem como a utilização de GCSF e outros métodos para recuperar a capacidade de regeneração hepática, afetada pelo álcool. Os métodos de suporte hepático extracorpóreo, estão associados a uma melhoria das provas de função hepática e hemodinâmica, constituindo uma ponte até melhoria ou transplante. Aguardam-se resultados de um novo estudo com o sistema ELAD.

Mesmo com suporte nutricional intensivo e terapêutica com corticoides, o prognóstico da HA permanece sombrio, constituindo o transplante

hepático a única medida *lifesaving*. Desde 2011 têm sido publicados estudos que demonstraram a eficácia da estratégia de transplante precoce em doentes selecionados, com percentagens de recidiva de consumo de álcool semelhantes e valores de mortalidade a seis meses mais favoráveis ao transplante precoce do que ao transplante após seis meses de abstinência. O processo de seleção dos doentes que podem beneficiar desta abordagem é uma das questões fulcrais que se coloca. Cientes do impacto da recidiva do consumo de álcool no prognóstico a longo prazo, da heterogeneidade de consumo e complexidade do alcoolismo enquanto adição, urge a criação de ferramentas precisas na identificação de fatores médicos e sociais que permitam selecionar estes doentes, não comprometendo o equilíbrio de um sistema com escassez de doadores de órgão.

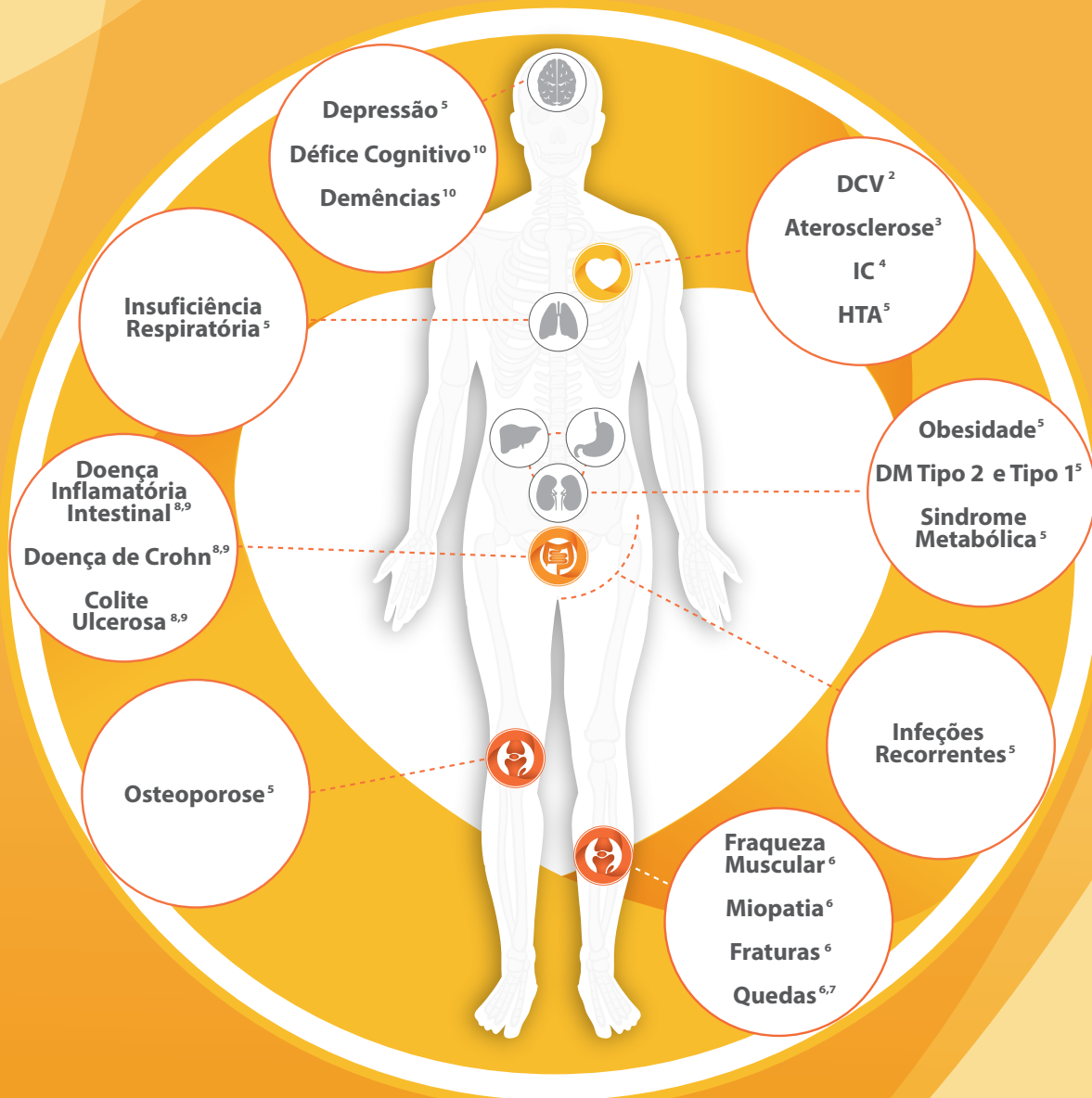
A prevalência da DHA e a mortalidade associada à HA justificam um maior enfoque nesta área, com o desenvolvimento de terapêuticas inovadoras, eficazes e seguras.





EGOSTAR®

REPÕE OS NÍVEIS DE VITAMINA D



A deficiência de vitamina D está associada a uma maior probabilidade de desenvolver diversas doenças principalmente no grupo com maior risco de ter carência de vitamina D, os idosos +65 anos¹. Agora com Egostar® é mais fácil do que nunca produzir o efeito contra a deficiência da vitamina D através de um único comprimido que fornece a dose diária necessária para o organismo durante 28 dias.

Um por mês fortalece e o corpo agradece.

EGOSTAR®

colecalciferol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM 1. NOME DO MEDICAMENTO Egostar 22.400 U.I., comprimidos revestidos por película. **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada comprimido revestido por película de Egostar 22.400 U.I. contém 560 µg de colecalciferol. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimidos brancos, oblongos e revestidos por película. **4. INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Egostar está indicado na prevenção e no tratamento da deficiência em vitamina D, em adultos. **5. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Via oral. Um comprimido a cada 28 dias (equivalente a 800 U.I./dia), inteiro, com água. Este medicamento não deve ser administrado em crianças. Não é conhecida a necessidade de efectuar ajustes de dose em doentes com insuficiência hepática. Este medicamento deve ser administrado com precaução em doentes com doença renal. **6. CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes, hipervitaminose D, nefrolitíase, doença ou condição resultante de hipercalcemia e/ou hipercalcúria, insuficiência renal grave. **7. EFEITOS INDESEJÁVEIS** Pouco frequentes: Hipercalcemia e hipercalcúria; Raros: Prurido, exantema e urticária. Em caso de hipercalcemia ou sinais de comprometimento da função renal a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado. **8. DATA DA REVISÃO DO TEXTO** Outubro 2014. **Regime de Participação: Escalão C - 37%.** Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. Medicamento sujeito a receita médica.

1) Adaptado de: Separata Simpósio Multidisciplinar Vitamina D: Vit. D em outros contextos clínicos - Vit. D no Idoso, Drª. Rafaela Verissimo - 2016 - Médico News. 2) Zhang R et al. Am J Clin Nutr 2017 March 1. Epub ahead of print. 3) Lupoli R et al. J Clin Endocrinol Metab 2017 May 9. Epub ahead of print. 4) Witte, K.K. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2593-603; Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients with Chronic HF - The Vindicate Study. 5) Vitamin D for Health: A Global Perspective; Hossein-Nezhad A., Holick M.F.; Mayo Clin Proc. 2013; 88(7): 720-755. 6) A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention, Bischoff-Ferrari HA, et al., N Engl J Med. 2012, Jul 5;367(1):40-9. 7) AGS/BGS Clinical Practice Guidelines: Prevention of Falls in Older Persons. 8) Adaptado de: Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease, Dias de Castro F, Magalhães J, Boal Carvalho P, Moreira MJ, Mota P, Cotter J., V.52 no.4 - out/dez 2015. 9) Review Article: Vitamin D and inflammatory bowel diseases. Mouli et al. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 125-136. 10) Clinical Interventions in Aging 2014; 9.



JABA RECORDATI

GROUP

Lagoas Park, Edif.5, Torre C, Piso 3
2740-245 Porto Salvo, Portugal
Tel.: 21 432 95 00 | Fax: 21 915 19 30
www.jaba-recordati.pt

COMPARTICIPADO

Capital Social de 2.000.000,00 Euros • Contribuinte n.º 500492867 matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Cascais sob o mesmo número.

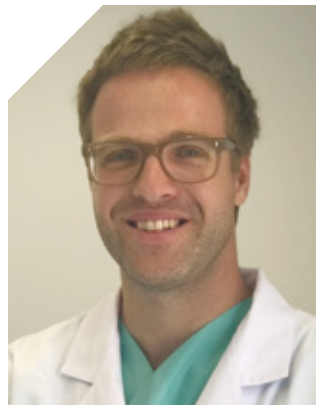
Ref.: 012/2019 | MP02/2019

FLASHES



COMO TRATAR

Pancreatite autoimune



Eduardo Rodrigues-Pinto, MD

Gastroenterologia, Centro Hospitalar São João, Porto

A pancreatite autoimune (PAI) é uma doença fibroinflamatória que pode envolver o pâncreas de forma difusa ou focal, estando atualmente classificada em três tipos. A abordagem desta doença deve diferir claramente os doentes com formas difusas das formas focais, uma vez que nas formas focais, deve ser sempre considerado o diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma do pâncreas.

Embora uma minoria dos doentes com PAI seja assintomática, e 10% a 25% dos doentes assintomáticos tenham remissão espontânea sem terapêutica, atualmente não há nenhum subgrupo de doentes no qual o tratamento não esteja recomendado. Uma abordagem proativa dos doentes com PAI permite confirmar o diagnóstico em doentes assintomáticos, diminuir o risco de recidiva e evitar complicações a longo prazo (progressão para estadios fibróticos, com disfunção pancreática exócrina/endócrina, cirrose).

O tratamento da PAI tem dois objetivos principais: induzir e manter a remissão. Não há dados definitivos relativamente à melhor estratégia

de tratamento. O consenso internacional para o tratamento da PAI recomenda os corticoides (prednisona) como tratamento de primeira linha na indução, habitualmente numa dose de 0.6 – 1mg/kg/dia durante quatro semanas, com redução progressiva da dose ao longo do tempo (5 – 10mg/semana) durante um total de 12 semanas. Enquanto que nos países ocidentais, os corticoides são suspensos ao fim de 12 semanas, nos países asiáticos, eles são mantidos em baixa dose (5 – 7.5mg/dia) durante um período de até dois anos, para minimizar o risco de recidiva. O rituximab é uma alternativa terapêutica para induzir remissão em doentes selecionados, se não resposta/resposta lenta aos corticoides ou se contra-indicação para esta terapêutica. De referir, no entanto, que a experiência com este fármaco é limitada, sendo a sua utilização *off-label*.

Está recomendada uma reavaliação imagiológica duas a quatro semanas após o início da terapêutica, sobretudo nas formas focais, para diagnóstico definitivo de PAI e, exclusão de adenocarcinoma pancreático. Em alguns casos, o diagnóstico definitivo de PAI só é alcançado após resposta completa aos corticoides. A falta de resposta aos corticoides deve sugerir um diagnóstico diferencial nas formas difusas ou indicação para ressecção cirúrgica nas formas focais.

Após remissão, o risco de recidiva é de 60% na PAI tipo 1 e 10% no tipo 2 e tipo 3. Como opções disponíveis para manutenção existem os corticoides em baixa dose, a azatioprina e o rituximab. Enquanto que os países asiáticos propõem tratamento de manutenção com corticoides em baixas doses para todos os doentes com PAI tipo 1, a estratégia clínica nos países ocidentais é menos agressiva, sendo a terapêutica de manutenção geralmente considerada em doentes com PAI tipo 1 e presença de um ou mais fatores de risco para recidiva e em todos os casos recidivantes, independentemente do subtipo. Não existem dados relativos à duração da terapêutica de manutenção.

O tratamento da PAI é particularmente complexo, devendo ser adaptado consoante idade, história pessoal, comorbilidades, risco de cancro, risco de recidiva e preferência do doente, sendo que estes doentes devem ser tratados apenas em centros com experiência.

Tratamento sistémico de 2L que demonstrou aumento de Sobrevivência Global¹

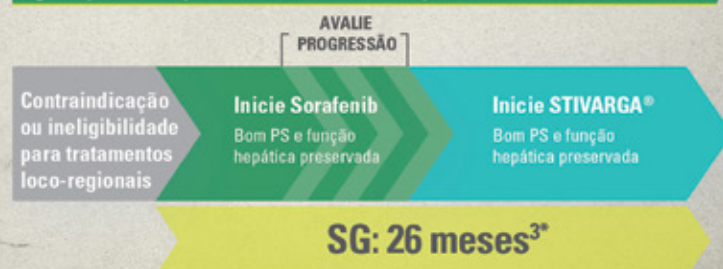
STIVARGA® (regorafenib)



UM NOVO CONCEITO DE SOBREVIVÊNCIA NO CHC IRRESSECÁVEL²

Nos doentes em progressão durante o tratamento de 1L com Sorafenib, inicie Stivarga® para maximizar o benefício de SG³

Agora é possível um plano de tratamento sistémico para doentes com CHC irressecável^{2,3}



Nome: Stivarga. Composição: Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de regorafenib. Forma Farmacéutica: Comprimido revestido por película. Indicações terapêuticas: Em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com: cancro colorectal (CCR) metastático que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR; tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não resecáveis ou metastáticos que progrediram ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinib e sunitinib; carcinoma hepatocelular (CHC) que foram previamente tratados com sorafenib. Posologia e modo de administração: A dose recomendada é de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de 40 mg), tomada uma vez por dia, durante 3 semanas seguida de 1 semana sem terapêutica. Este período de 4 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Podem ser necessárias interrupções da administração e/ou diminuições da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. As alterações da dose têm de ser aplicadas por etapas, em doses de 40 mg (um comprimido). A dose diária mais baixa recomendada é de 80 mg. A dose diária máxima é de 160 mg. Não é recomendada a utilização em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Não são necessários ajustes posológicos: doentes com compromisso hepático ligeiro; doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado; com base no sexo; com base na etnia. Stivarga é para utilização por via oral e deve ser tomado à mesma hora todos os dias. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água após uma refeição ligeira contendo menos de 30% de gordura. Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Advertências e precauções especiais de utilização: Efeitos hepáticos: Recomenda-se que sejam realizados testes da função hepática; Doentes com síndrome de Gilbert; Doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado; Hemorragia; Isquemia cardíaca e enfarte do miocárdio; Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR); Perfuração e fistula gastrointestinais; Hipertensão arterial; Complicações da cicatrização de ferida; Toxicidade dermatológica; Anomalias dos testes laboratoriais bioquímicos e metabólicos. Em casos de agravamento de eventos de infeção deve considerar-se a interrupção do tratamento de Stivarga. Recomenda-se a interrupção de Stivarga em doentes que desenvolvam perfuração ou fistula gastrointestinal. Interações medicamentosas: Inibidores do CYP3A4 e UGT1A9 / Indutores do CYP3A; Substratos da UGT1A1 e da UGT1A3; Substratos da Proteína de Resistência do Cancro da Mama (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP) e da glicoproteína-P; Inibidores da glicoproteína-P e da BCRP/Indutores da glicoproteína-P e da BCRP; Substratos seletivos de isoformas CYP; Antibióticos; Agentes sequestrantes dos sais biliares. Efeitos indesejáveis: Infeção; Trombocitopenia; Anemia; Diminuição do apetite e da ingestão de alimentos; Cefaleias; Hemorragia; Hipertensão; Distonia; Diarreia; Estomatite; Vômitos; Náuseas; Hiperbilirrubinemia; Reação cutânea mão-pé; Erupção cutânea; Alopecia; Astenia/Fadiga; Dor; Febre; Inflamação das mucosas; Perda de peso; Leucopenia; Hipotireoidismo; Hipocalcemia; Hipofosfatemia; Hipocalcemia; Hiponatremia; Hipomagnesemia; Hiperuricemia; Tremores; Neuropatia periférica; Perturbações do paladar; Boca seca; Refluxo gastroesofágico; Gastroenterite; Aumento das transaminases; Pele seca; Erupção cutânea esfoliativa; Espasmos musculares; Proteinúria; Aumento da amilase; Aumento da lipase; Razão normalizada internacional anormal; Reação de hipersensibilidade; Enfarte do miocárdio; Isquemia do miocárdio; Crise hipertensiva; Perfuração gastrointestinal; Fistula gastrointestinal; Pancreatite; Lesão hepática grave; Afecção ungueal; Eritema multiforme; Queratoacantoma/ Carcinoma de células escamosas da pele; Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR); Síndrome Stevens-Johnson; Necrólise epidérmica tóxica. Número de A.I.M.: 5579479. Data de revisão do texto: 08/2018. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado. Notifique acontecimentos adversos a: INFARMED (farmacovigilancia@infarmed.pt), Bayer Portugal (medical@bayer.com).



Bayer

Bayer Portugal Lda.
Rua Quinta do Pinheiro, 5 - 2794-003 Carnaxide
Capital Social: € 3.985.946,00 Matrícula na C.R.C.
de Cascais Sob o nº 500043256

Informações essenciais compatíveis com o RCM disponíveis a pedido.
Notifique acontecimentos adversos a: INFARMED (farmacovigilancia@infarmed.pt),
Bayer Portugal (medical@bayer.com).

CHC, Carcinoma Hepatocelular; SG, Sobrevivência Global;
PS, Performance Status.

1. RCM Stivarga (regorafenib). Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento em: <http://www.ema.europa.eu>.
2. Bruix J, et al. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):56-66.
3. Finn RS et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>

* Mediana de sobrevivência global desde o início do tratamento com Sorafenib: 26,0 meses para a sequência NexSt (Sorafenib - Regorafenib) vs. 19,2 meses para a sequência Sorafenib - placebo.

Para mais informações deverá contactar o titular da AIM.
Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

IMPORTÂNCIA DO FOLLOW-UP

Simplificação da hepatite C



Rui Tato Marinho, PhD
Diretor do Serviço
de Gastrenterologia e Hepatologia
do Hospital de Santa Maria,
CHLN, EPE

O paradigma mudou na terapêutica da hepatite C, mas de forma disruptiva, se não mesmo brutal. Para muitos constitui mesmo um dos grandes avanços da Medicina moderna.

Por um lado a simplificação

Estamos perante um dos avanços da tecnologia moderna, se bem que na vida prática e real corresponda à toma de um ou três comprimidos uma vez por dia.

Passámos de terapêuticas com eficácia de 50%, duração de 48 semanas, efeitos secundários que poderiam ir até à depressão e suicídio, anemia, *rash* cutâneo, invasiva (injetável) para um novo e feliz paradigma: eficácia de 97%, duração possível de 8 semanas, praticamente sem efeitos secundários quando comparado com o placebo.

Porque não o Prémio Nobel? Trata-se da primeira vez que o Homem consegue a cura virológica de uma infeção crónica e oncogénica.

Poderemos dizer que estamos na fase 2.0 dos antivíricos de ação direta, já que mesmo desde 2014 quando surgiu a primeira geração com o *backbone* do sofosbuvir o mundo mudou. De momento existe disponível um trio de fármacos (sofosbuvir/velpatasvir, gra-

zoprevir/elbasvir, glecaprevir/pibrentasvir) disponíveis com semelhante eficácia.

Para os três por cento que não respondem com estes fármacos de primeira linha temos ainda, com eficácia também de 97% o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir; ou seja se fizermos as contas, apenas 1 doente em 1000 não responderá a estes esquemas de primeira e segunda linha. No terreno e na vida real, não será tão fácil como parece. A chegada do comprimido “salvador” à boca de quem necessita para curar uma doença implica a ação de múltiplos decisores e *stakeholders*, como bem sabemos.

Importância do follow-up

Por outro lado estamos a falar de uma entidade, crónica e oncogénica, que está presente nalguns doentes, talvez em 25-30%, a cirrose hepática. Ainda que se consiga a cura virológica, a cirrose irá persistir acarretando o risco de evolução para carcinoma hepatocelular de 1% por ano, que poderá ser ainda caso persista consumo elevado de álcool, obesidade, tabagismo, ou não adesão à vigilância ecográfica (algo falível) a cada seis meses. Por

outro lado, nem sempre é possível um grau de acuidade muito elevado no diagnóstico preciso da cirrose hepática: a elastografia hepática transitória tem falsos negativos que poderão ir até 20% no diagnóstico de cirrose, em tudo semelhante à biopsia hepática. Por outro lado é necessário a vigilância das varizes esofágicas nalguns doentes com cirrose hepática.

Ou seja, a simplificação extrema tem alguns riscos numa doença oncogénica, crónica, com alguma dificuldade de diagnóstico. Ainda que se elimine o vírus, a cirrose persiste. “Cirrose uma vez, cirrose para sempre”. Por outro lado é uma oportunidade para os médicos reforçarem os conselhos de saúde (álcool, excesso de peso, adesão aos cuidados médicos, etc), na base da medicina preventiva e da promoção da saúde.

O Direito à saúde é um dos direitos Humanos fundamentais e esta oportunidade é um ensejo para praticarmos aquela Medicina que todos os médicos querem, a Medicina da cura, porque não chamar até de prática médica restaurativa.

Lugar à cura. É um dever de cidadania médica.

Tratamentos de primeira e de segunda linha dos CHC



João Madaleno, MD
Serviço de Medicina Interna,
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra

O cancro do fígado é o 5.º tipo de cancro mais comum, sendo responsável por cerca de 47.000 mortes na união europeia, representando o carcinoma hepatocelular (CHC) mais de 90% dos tumores primários do fígado. Com uma incidência crescente, surge em cerca de 90% dos casos em doentes com cirrose hepática das diversas etiologias e constitui uma das principais causas de morte nestes doentes. Previamente diagnosticado em estágio avançado, na presença de sintomas relacionados com cancro ou descompensação hepática, este cenário foi-se alterando com a implementação de programas de rastreio, possibilitando o diagnóstico de mais doentes em estádios iniciais, onde terapêuticas com intenção curativa estão disponíveis (ablação, ressecção e transplante hepático). Por outro lado, o CHC é reconhecido como um tumor resistente à quimioterapia e, até 2007, nenhuma terapêutica

sistémica havia conferido qualquer benefício em relação à sobrevivência, ficando estes doentes sem qualquer terapêutica eficaz disponível. Este cenário alterou-se desde a introdução do sorafenib, um inibidor oral multi-alvos da tirosina cinase, constituindo-se como primeira linha nos doentes com CHC em estágio avançado ou neoplasias em progressão sob tratamento locorregional, com função hepática preservada e bom *performance status*. Os resultados positivos do sorafenib levaram à pesquisa de vários agentes em 1.ª e 2.ª linha, mas foram precisos 10 anos após aprovação do sorafenib até um ensaio de fase III apresentar resultados positivos. Hoje, em adição ao sorafenib, o lenvatinib demonstrou ser não inferior em relação ao sorafenib em 1.ª linha, e 3 fármacos (regorafenib, cabozantinib e ramucirumab) demonstraram benefício em termos de sobrevivência em 2.ª linha, em

Hoje, em adição ao sorafenib, o lenvatinib demonstrou ser não inferior em relação ao sorafenib em 1.ª linha

doentes que progrediram em sorafenib. Para além destes, aguardam-se com expectativa os resultados dos ensaios de fase III com os inibidores de *checkpoint* imune nivolumab e pembrolizumab, que demonstraram aparente benefício nos ensaios de fase II.

Update in the use of picosulphate for bowel preparation



Diego Sánchez Muñoz, MD
 Instituto de Especialidades Digestivas.
 Head of Gastroenterology Department.
 Hospital Quironsalud Sagrado Corazón, Sevilla (Spain)

Achieving an excellent bowel cleaning is mandatory in order to perform high quality colonoscopies. Adenoma detection rate and, therefore, colorectal cancer prevention is correlated with optimal bowel preparation. The drugs dedicated to reach this goal must be effective enough, well tolerated and, of course, safe.

Sodium picosulphate, combined with magnesium citrate (SP/MC), is a well-known drug used for more than 30 years to prepare the colon prior to several procedures, not only colonoscopy but also barium enema, CT colonography, colon capsule endoscopy and even, colorectal surgery. The dual mechanism of action of both components (SP mainly stimulates motility while MC is an osmotic laxative) promotes a powerful “washing-out” effect in association with increased peristalsis to clean the bowel.

Several studies have been published in order to compare efficacy, acceptance and safety of SP/MC versus other drugs used for bowel preparation, mainly PEG. Most of these studies have shown that SP/MC is a highly effective drug for bowel cleaning, showing a very good safety profile. But the main difference with PEG is the high tolerability when taking the drug, demonstrating that a high propor-

tion of patients show not only a good acceptance rate, but they also have willingness to take SP/MC again in case of a new procedure in the future. This is of great importance for repeated colonoscopies, as occurs in patients in a screening for colorectal cancer programme of scheduled colonoscopies after adenoma resection.

Nevertheless, these studies display great heterogeneity, due to their comparison with different products, different timing of drug intake, concomitant drugs or non-comparable population, among other characteristics. That is the reason why several systematic reviews and metaanalysis have been developed during the last years. The most recent one was carried out at late 2018 by Silva de Paula Rocha et al (*World J Gastroenterol 2018; 10:422-41*), where picosulphate showed similar rates of clinical success than PEG regarding bowel cleaning, but with high acceptance and tolerability rates and a lower profile of adverse events.

In conclusion, sodium picosulphate is a drug which have the characteristics needed to be used for bowel preparation before colonoscopy, with proven effectiveness, safety, and patient acceptance and tolerability.

Sodium picosulphate is a drug which have the characteristics needed to be used for bowel preparation before colonoscopy, with proven effectiveness, safety, and patient acceptance and tolerability

FLASHES






Avanços no tratamento da doença de Crohn perianal



Jaime Ramos, MD
Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central.
Hospital dos Capuchos

A doença perianal (DCP) afeta 25 a 40% dos doentes com doença de Crohn, sendo a maioria (80%) classificada com complexa. Os seus sintomas causam grande morbilidade e uma diminuição marcada da qualidade de vida.

O objetivo terapêutico da doença perianal complexa na doença de Crohn é a obtenção de cicatrização a longo prazo, preservando a continência anal.

A cirurgia, a primeira a ser utilizada, está associada a atraso ou não cicatrização das feridas cirúrgicas, recidiva e risco de incontinência, apesar dos vários procedimentos desenvolvidos.

O metronidazol e a ciprofloxacina, avaliados na doença anal, respetivamente nas décadas de oitenta e noventa, melhoram os sintomas; no entanto, geralmente, ocorre recidiva após a sua interrupção.

As tiopurinas não são eficazes na indução da cicatrização. Além disso, os escassos dados da sua eficácia disponíveis provêm de séries de casos e de uma meta-análise de cinco estudos randomizados controlados por placebo, que avaliaram o encerramento da fistula perianal como *endpoint* secundário.

O uso de fármacos anti-TNF, avaliado pela primeira vez no final da década de noventa, é a opção mais eficaz, mas apenas 23% dos doentes que iniciam este tratamento alcançam a remissão completa em um ano.

Posteriormente, foram avaliadas outras estratégias terapêuticas, incluindo combinação de cirurgia e anti-TNF, antibioterapia e terapêutica biológica, e monitorização terapêutica de fármacos, com

obtenção de melhoria da eficácia do tratamento.

Dada falência de cicatrização persistente da fistula PA com as opções terapêuticas existentes, foi investigado o uso de células estaminais no tratamento das fistulas PA.

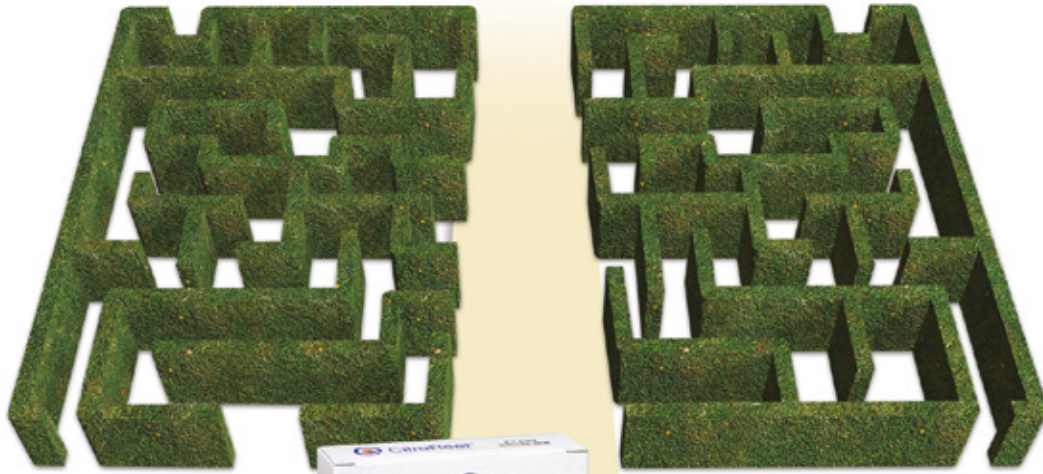
Em 2005 foi publicada a exequibilidade e segurança do uso de células estaminais mesenquimais na fistula PA. Seguiram-se vários estudos de fase II, com células autólogas ou alogénicas, demonstrando eficácia desta terapêutica celular.

Recentemente, demonstrou-se num grande estudo de fase III, duplamente cego, que células estaminais mesenquimais (CEM) derivadas de tecido adiposo expandido alogénico (Cx601); que têm propriedades anti-inflamatórias e imuno-moduladoras, são eficazes e seguras para o tratamento de fistulas perianais complexas, em doentes com doença de Crohn que não responderam à terapêutica convencional e/ou biológico. Uma proporção significativamente maior de doentes tratados com Cx601 *versus* placebo, ambos adicionados ao tratamento padrão, alcançaram o *endpoint* primário de remissão combinada, avaliada clínica e radiologicamente por ressonância magnética, 24 semanas após a administração do tratamento (51% *vs* 36%). Neste estudo de fase III, verificou-se ainda que a Cx601 é segura e eficaz no encerramento das fistulas, em comparação com o placebo, após um ano.

Apesar de permanecem em aberto várias questões, incluindo a técnica ideal, dose e frequência das aplicações bem como custo e limitações logísticas associadas ao seu uso, a aplicação de CEM representa o maior e mais recente avanço no tratamento da DCP.

Apesar de permanecem em aberto várias questões, incluindo a técnica ideal, dose e frequência das aplicações bem como custo e limitações logísticas associadas ao seu uso, a aplicação de CEM representa o maior e mais recente avanço no tratamento da DCP

PARA QUÊ COMPLICAR?



PICOSSULFATO DE SÓDIO
+ ÓXIDO DE MAGNÉSIO
+ ÁCIDO CÍTRICO

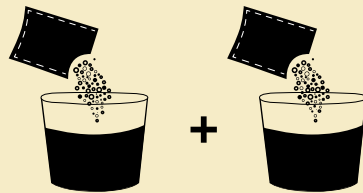


É SIMPLES.

DUAS SAQUETAS DE CITRAFLEET®

APENAS 2 x 150 ML DE ÁGUA,
SEGUIDOS DE 2 L DE LÍQUIDOS CLAROS

INGERIR O PREPARADO DE CADA SAQUETA
COM INTERVALO MÍNIMO DE 5 HORAS¹



EVACUANTE INTESTINAL
DE BAIXO VOLUME¹

LIMPEZA PROFUNDA²

CitraFleet® PACIENTES BEM PREPARADOS

INFORMAÇÕES COMPATÍVEIS COM O RCM

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO CitraFleet, Pó para solução oral em saqueta 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada saqueta [15,08 g] contém as seguintes substâncias activas: Picosulfato de sódio 10,0 mg, Óxido de magnésio leve 3,5 g, Ácido cítrico anidro 10,97 g. Cada saqueta também contém 5 mmol (ou 195 mg) de potássio. 3. FORMA FARMACÉUTICA Pó para solução oral, em saqueta. Pó cristalino branco com sabor a limão. 4. INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS Para limpeza intestinal antes de procedimentos de diagnóstico que exijam um intestino limpo, por exemplo colonoscopia ou exame radiográfico. Adultos (incluindo idosos) com 18 anos ou mais. 5. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO Posologia Adultos (incluindo idosos) com 18 anos ou mais: O tratamento pode ser administrado de acordo com uma das seguintes opções: Normalmente, uma saqueta na noite anterior ao procedimento e a segunda saqueta na manhã do dia do procedimento. Em alternativa, ambas as saquetas na tarde e noite anterior ao procedimento. Esta opção é mais adequada quando o procedimento é de manhã cedo. O tempo entre as duas saquetas deve ser pelo menos 5 horas. Recomenda-se uma dieta de baixo teor em resíduos no dia anterior ao procedimento hospitalar ou apenas líquidos transparentes no dia anterior ao procedimento. Não devem ser ingeridos alimentos sólidos a partir do início do tratamento até ao final do procedimento. Após um período de 10 minutos seguintes a administração de cada saqueta reconstituída, é recomendado beber aproximadamente 1,5 a 2 litros de uma variedade de líquidos transparentes numa taxa de aproximadamente 250-400 mL/h. Serão recomendadas sopas transparentes e/ou soluções electrolíticas equilibradas. Não é recomendado beber água ou água desmineralizada isoladas. De acordo com os requisitos da anestesia, o doente não deve ingerir bebidas nem alimentos antes do procedimento (no mínimo até 2 horas antes). Via de administração: Oral 6. CONTRA-INDICAÇÕES Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes do medicamento, insuficiência cardíaca congestiva, desidratação grave, hipermagnesemia, retenção gástrica, ulceração gastrointestinal, colite tóxica, megacólon tóxico, íleo, náuseas e vômitos, ascite, patologias abdominais agudas do foro cirúrgico como apendicite aguda, e obstrução ou perfuração gastrointestinal conhecida ou suspeita. Não utilizar em doentes com rabdomiólise visto que os laxantes podem induzir rabdomiólise e, por conseguinte, podem exacerbar a doença. Não utilizar em doentes com doença intestinal inflamatória activa, como por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerosa. Em doentes com uma função renal severamente diminuída, pode ocorrer acumulação de magnésio no plasma. Nestes casos deve ser utilizada outra preparação. 7. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO CitraFleet não deve ser utilizado como laxante de rotina. CitraFleet causou raramente casos graves e potencialmente fatais de perturbações electrolíticas em doentes idosos frágeis ou debilitados. Portanto, a relação benefício/risco de CitraFleet necessita de ser cuidadosamente examinada antes de se iniciar o tratamento nesta população em risco. Ao prescrever-se CitraFleet a um doente, deve prestar-se uma atenção especial às contra-indicações conhecidas e ter-se em consideração a importância de uma hidratação adequada e, nas populações em risco (definidas a seguir), a importância de se obterem também os níveis de electrolitos iniciais e pós-tratamento. Os doentes idosos e debilitados e os doentes em risco de hipocalcemia ou de hiponatremia podem necessitar de uma atenção especial. CitraFleet deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações conhecidas do equilíbrio hídrico e/ou electrolítico ou que estão a ser tratados com medicamentos que podem afectar este equilíbrio, por exemplo, diuréticos, corticosteróides, lítio (ver secção 4.5). Devem tomar-se precauções em doentes que foram submetidos recentemente a cirurgia gastrointestinal ou que têm insuficiência renal, desidratação ligeira a moderada, hipotensão ou uma cardiopatia. O período de limpeza intestinal não deve exceder 24 horas porque uma preparação mais longa pode aumentar o risco de desequilíbrio hidro-electrolítico. CitraFleet pode modificar a absorção de medicamentos orais prescritos regularmente e deve ser utilizado com precaução; por exemplo, foram notificados casos isolados de convulsões em doentes medicados com anti-epilépticos com epilepsia previamente controlada (ver secções 4.5 e 4.8). Este medicamento contém 5 mmol (ou 195 mg) de potássio por saqueta. Nos doentes com uma função renal diminuída ou nos doentes em dieta com ingestão controlada de potássio deve-se ter este aspecto em consideração. 8. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO Como purgante, CitraFleet aumenta a velocidade do trânsito gastrointestinal. A absorção de outros medicamentos administrados por via oral (por exemplo, anti-epilépticos, contraceptivos, anti-diabéticos e anti-bióticos) pode, portanto, ser modificada durante o período de tratamento (ver secção 4.4). Os antibióticos do tipo das tetraciclina e das fluoroquinolonas e a penicilamina devem ser tomados pelo menos 2 horas antes e não menos de 6 horas depois da administração de CitraFleet para evitar a quebração com o magnésio. A eficácia de CitraFleet é diminuída por laxantes expansores do volume. Devem tomar-se precauções com doentes que já estão a tomar medicamentos que podem estar associados a hipocalcemia (como diuréticos ou corticosteróides, ou medicamentos com os quais existe um risco especial de hipocalcemia, por exemplo glicosídeos cardíacos). Também se aconselha precaução nos casos em que CitraFleet é utilizado em doentes medicados com anti-inflamatórios não esteróides (AINES) ou com medicamentos conhecidos por induzirem a síndrome da secreção inadequada de hormona antidiurética (SSIH), por exemplo, antidepressivos tricíclicos, inibidores selectivos da recaptação da serotonina, antipsicóticos e carbamazepina, dado que estes medicamentos podem aumentar o risco de retenção de água e/ou de desequilíbrio electrolítico. 9. EFEITOS INDESEJÁVEIS Muito frequentes: Dor abdominal. Frequentes: Perturbações do sono, Cefaleias; Boca seca, náuseas, distensão abdominal, desconforto anal, proctalgia; Sede, fadiga. Pouco frequentes: Tonturas; Hipotensão ortostática; Vômitos, incontinência fecal. Desconhecido: Reacção anafiláctica, hipersensibilidade, Hiponatremia; Epilepsia, convulsões do tipo grande mal, convulsões, estado confusional, Diarreia (efeito clínico principal); Exantema cutâneo (incluindo exantema eritematoso e maculopapular), urticária, prurido, púrpura; Dor. Foi comunicada hiponatremia com ou sem convulsões associadas. Em doentes epilépticos foram feitas comunicações de convulsões e de convulsões de grande mal epiléptico sem hiponatremia. Medicamento sujeito a receita médica não comparticipado. 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO dezembro 2015. Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado ou o seu representante.

1. Rex DK et al. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013; 78(1):132-141
2. Marín-Noguero E et al. Preparación con picosulfato sódico/ citrato de magnésio en dosis fraccionadas para colonoscopias en turno de mañana realizadas entre las 2 y 6 horas posteriores a la ingesta de líquidos. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(4):254-260

Na pancreatite aguda necrotizante complicada a primeira opção deve ser: a terapêutica endoscópica



Ana Caldeira, MD
Gastroenterologista,
Serviço de Gastroenterologia,
Hospital Amato Lusitano
de Castelo Branco

A abordagem das coleções pancreáticas e peri-pancreáticas associadas à pancreatite aguda tem evoluído ao longo dos últimos 20 anos.

A evidência disponível destaca o papel crescente da endoscopia como primeira linha na abordagem da necrose pancreática.

A drenagem da “walled of pancreatic necrosis” (WOPN) está indicada, idealmente após quatro semanas de evolução, quando há suspeita ou confirmação de infecção associada a agravamento clínico. Na ausência de infecção, pode estar indicada quando há: falência orgânica mantida, anorexia, perda de peso, obstrução gástrica, intestinal ou biliar, sintomas persistentes ou recorrentes de dor, ou perante “disconnected duct syndrome”.

A drenagem transmural por ecoendoscopia é a abordagem de primeira linha permitindo um acesso mais seguro à WOPN sob visão ultrassonográfica. Após ter sido estabelecido o acesso transmural à WOPN, é necessário manter um trajeto amplo que permita a drenagem de debris, pús e tecido necrótico, ou mesmo repetidas sessões de necrosectomia transmural. Neste sentido, dispomos

A evidência disponível destaca o papel crescente da endoscopia como primeira linha na abordagem da necrose pancreática

de duas opções: múltiplas próteses plásticas “duplo pig tail” que mantêm a potência do trajeto fistuloso e facilitam a drenagem do conteúdo líquido ou próteses metálicas autoexpansíveis. As próteses metálicas incluem próteses autoexpansíveis concebidas para outros fins (próteses esofágicas e biliares) ou próteses LAMS (*Lumen apposing metal stent*), inteligente e especificamente desenhadas para garantir a aposição dos dois lúmens e com calibre franqueável pelo gastrosκόpio de forma a permitir a realização de múltiplas sessões de necrosectomia através do lúmen da prótese. As LAMS provaram, em estudos recentes, ter maior eficácia terapêutica nas WOPN, com resolução mais rápida da coleção, devendo ser retiradas num prazo de quatro semanas, de forma a evitar complicações.

No estudo Penguin, demonstrou-se a vantagem da necrosectomia endoscópica comparativamente com o VARD (Video-assisted retroperitoneal debridement) ou cirurgia aberta de necrosectomia, salientando que a abordagem endoscópica induz menor *stress* inflamatório (IL-6), reduz o número de complicações e apresenta menor mortalidade.

Mais recentemente tem havido um otimismo crescente pela abordagem *Step-up*. O estudo “Tension Trail” faz uma análise comparativa entre a abordagem cirúrgica *Step-up* que implica drenagem percutânea seguida, se necessário, de VARD ou necrosectomia laparoscópica, com a abordagem

Embora a opção terapêutica deva necessariamente ser adaptada aos recursos e experiência local, há vantagem comprovada na abordagem endoscópica como opção de primeira linha na resolução de coleções necróticas associadas a pancreatite aguda necrotizante

endoscópica *Step-up* que consiste na drenagem endoscópica transmural inicial, seguida de necrosectomia endoscópica transmural quando não há melhoria da situação clínica após drenagem, para remover debris ou necrose infetada. Neste estudo, concluiu-se que a abordagem endoscópica *Step-up*, não reduz as complicações major ou mortalidade comparando com a abordagem cirúrgica *Step-up*, contudo verificou-se redução do número de fistulas pancreáticas, de dias de internamento hospitalar e dos custos totais. Desta forma, embora a opção terapêutica deva necessariamente ser adaptada aos recursos e experiência local, há vantagem comprovada na abordagem endoscópica como opção de primeira linha na resolução de coleções necróticas associadas a pancreatite aguda necrotizante.



PLACE IN 2019

Therapeutic EUS



Marc Giovannini, PhD

Chief of the Department of Gastroenterology and Endoscopy, Paoli-Calmettes Institute, Marseille-France
giovanninim@ipc.unicancer.fr

Introduction

Endoscopic ultrasound (EUS) was developed as a diagnostic modality but rapidly gained a role for a variety of therapeutic applications. EUS has been used increasingly for drainage of pancreatic pseudocysts, treatment of cystic and solid lesions of the pancreas, EUS-guided cholangiopancreatography and cholecystostomy, gastro-jejunal anastomosis and treatment of gastric varices. Main indications are EUS guided pseudocyst drainage and EUS guided biliopancreatic drainage.

Drainage of pancreatic pseudo-cyst

Endoscopic ultrasound (EUS)-guided drainage is now firmly established as the best option for drainage of pancreatic fluid collections (PFC). It has high clinical efficacy, similar to surgical and percutaneous approaches, but with lower morbidity and costs. It is superior to non-EUS-guided approaches because even collections without endoluminal bulging can be successfully drained. Infected pancreatic and peripancreatic necrosis in acute pancreatitis is potentially lethal, with mortality rates up to 35%. Therefore, there is growing interest in minimally invasive treatment options, such as (EUS-guided) endoscopic transgastric necrosectomy. Transmural drainage alone is sufficient for pseudocysts, but in the context of walled-off pancreatic necrosis (WON), adjunctive direct endoscopic necrosectomy (DEN) may be required. Traditionally, double pigtail plastic stents (PS) were used for transmural drainage, but, recently, lumen appositioning metallic stents (LAMS) customized for PFC drainage have become available and are increasingly used, especially in the management of WON, because the larger-diameter stent facilitates drain-

age and insertion of an endoscope into the WON cavity for DEN.

EUS guided bilio-pancreatic drainage

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the procedure of choice for bile duct stenting in obstructive jaundice resulting from advanced pancreatic cancer. Although this is successful in 90% of the times, biliary drainage cannot be achieved via ERCP in certain cases, usually in association with difficult anatomy from prior surgical interventions or due to locally advanced pancreatic, ampullary or biliary tumors obstructing the duodenum. Traditionally, such patients underwent percutaneous transhepatic cholangiography; however, this method carries a high complication rate and could be associated with fistula formation and recurrent cholangitis. Since the initial report published in 2001, an increasing number of publications and meta-analysis have described successful EUS assisted bile duct drainage. Two main approaches currently exist to access the bile duct: either from the stomach (draining the left biliary ductal system) or the duodenum (draining the extrahepatic common bile duct) with a high success rate of 90-95%.

Regarding EUS guided pancreatic duct drainage, main indications are stenosis of pancreatico-jejunal or pancreatico-gastric anastomosis after Whipple resection, which induce recurrent acute pancreatitis, main pancreatic duct stenosis due to chronic pancreatitis, post-acute pancreatitis, or post pancreatic trauma after failure of ERCP. The pain associated with chronic pancreatitis (CP) is caused, at least in part, by ductal hypertension. Both surgical and endoscopic treatments can relieve pain by improving ductal drainage. Endoscopic drainage requires transpapillary access to the pancreatic duct during ERCP. EUS-guided pancreatico-gastro or bulbostomy offers an alternative to Surgery. Despite the advances in endoscopy, endoscopic ultrasound-guided pancreatic duct drainage remains a technically challenging procedure. Technical success rates are greater than 70%; however, the average rate of adverse events is nearly 20%, which increases to 55% when stent migration is included. Until recently, a significant difficulty with this technique was the absence of dedicated devices.

Conclusion

The future of therapeutic EUS is bright, with the development of dedicated accessories, this technique will be more and more safe and will offer new therapeutic options.

FLASHES



ENDOSCOPIC THERAPY IS NOT AN OPTION

Pancreatic cysts ablation



Miguel Bispo, MD
Fundação Champalimaud, Lisboa

Pancreatic cysts are typically discovered incidentally on cross-sectional imaging and their prevalence increases with age, occurring in more than one third of individuals over 80 years old.¹ Pancreatic cysts may have negligible malignant potential or may represent premalignant or malignant lesions, particularly intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) and mucinous cystic neoplasms (MCNs).² We now know that branch duct-IPMNs (BD-IPMNs) are the most common pancreatic cysts in clinical practice. Importantly, the majority of these lesions will remain asymptomatic and will do no harm to the patient.² However, the natural history of these mucinous cysts is variable and the ability to determine which cysts will progress to malignant transformation is surrounded by uncertainty.³ The specific risk that an individual cyst possesses is linked to the presence of high-risk or worrisome features and the clinical approach should be based on the presence or absence of those features.⁴ Surgical resection is the definitive treatment for cystic lesions with suspected malignant potential and

should be considered in the presence of high-risk features, even in asymptomatic patients: major MPD dilatation (> 10mm); contrast-enhanced mural nodule; and also if cytology is suspicious or positive for malignancy.⁴ Patients with worrisome features should undergo EUS-FNA and, if no high-risk feature is documented, surveillance is generally indicated according to cyst size.⁴ However, much is yet to be learned about risk stratification of mucinous cysts, as image and cytology alone are clearly insufficient.³ Maybe the molecular profile of the aspirated cystic liquid can add some important data to the decision-making process in the future.

With the progressive understanding of the natural course of pancreatic cystic lesions, their management has gradually become more conservative.² A safe and effective minimally invasive treatment option to treat potential pre-malignant cystic lesions (such as EUS-guided ablation) would have a major impact in the current standard of care:

1. All potentially pre-cancerous lesions could be treated (avoiding the need for predictive testing);

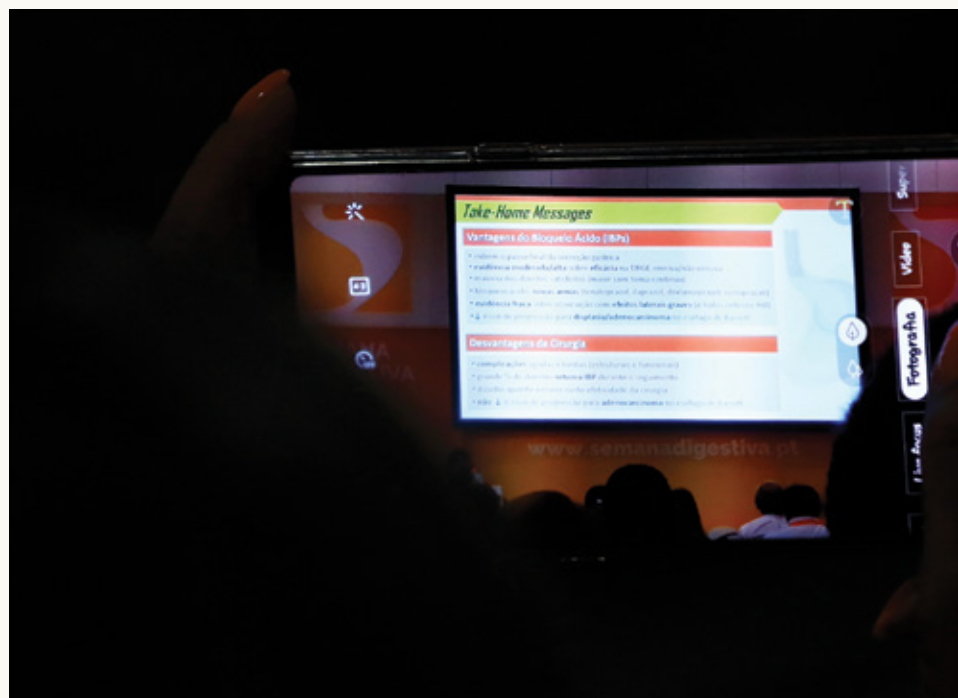
2. Morbid surgeries could be avoided;
3. A proportion of pancreatic cancer could be prevented.

EUS-guided ablation therapy for pancreatic neoplasms has been under investigation for the last 15 years.⁵ Significant advances in this field were achieved and a recent randomized, double-blind, single-institution study showed that multi-agent, alcohol-free, chemo-ablation seems to be safe and potentially effective in a subset of pre-malignant pancreatic cysts.⁶ However, EUS-guided ablation of pancreatic cysts still requires technical refinement and validation and several concerns regarding its clinical applicability must be stated.^{7,8} Consensus guidelines recommend that EUS-guided cyst ablation should not currently be performed outside of a dedicated investigation protocol.^{4,9} In the session “Pancreatic cysts ablation: endoscopic therapy is not an option” some of the concerns that presently prevent the application of EUS-guided ablation in clinical practice will be highlighted and future directions of this therapy will be discussed.

References

1. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:806–811;
2. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148:824–848.e22;
3. Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc* 2016; 83(6):1107–1117;
4. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017; 17(5):738–753;
5. GanSI, ThompsonCC, LauwersGY, et al. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:746–752;
6. Moyer MT, Sharzei S, Matthew A, et al. The safety and efficacy of an alcohol-free pancreatic cyst ablation protocol. *Gastroenterology* 2017;153:1295–1303;
7. Yachimski P, Varadarajulu S. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation: more peril than promise? *Gastroenterology* 2017; 153(5):1183–1185;
8. DeWitt JM. Pancreatic cyst ablation: why are we not doing more of these procedures? *Endoscopy* 2017; 49(9):839–841;
9. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2016; 84(1):1–9.

FLASHES



Inovação terapêutica na síndrome do intestino curto



António Oliveira, MD
Cirurgia Geral
asoliveira@chtmad.min-saude.pt

A síndrome do intestino curto (SIC) é uma doença complexa que ocorre devido à perda anatômica ou inexistência de função, de um ou mais segmentos intestinais.

Tem como principal quadro clínico a falência intestinal definida em 1981 por Fleming, como a redução da capacidade funcional do tubo digestivo, abaixo do mínimo necessário para uma adequada digestão e absorção.

Pertence ao grupo das doenças crônicas, rara, com uma incidência entre 0,4 a 0,6 % por cada 100.000 na UE, conduzindo a complicações graves, incapacitantes e potencialmente fatais, quando não orientado por equipa experiente.

Este distúrbio pode e deve ser tratado de forma eficaz e atempada.

A SIC pode ser classificada, em termos de evolução pós cirúrgica, em tipo I, II ou III mediante a necessidade de suporte nutricional artificial por curto, medio ou longo (crónico) espaço de tempo, em que se verifique necessidade de suplementar para manter a homeostasia (balanço entre a capacidade de absorção e a assimilação).

Conforme o(s) segmento(s) removido(s), assim identificamos uma maior ou menor complexidade na abordagem e programação de tratamento médico.

A SIC traduz-se pelo quadro de falência intestinal (75% de SIC), e ocorre quando o intestino delgado restante em continuidade é inferior, a 200 cm de comprimento.

O principal objetivo é maximizar a capacidade absorptiva do intestino, minimizar os sintomas e, reduzir ou evitar a necessidade, sempre constante, de suplementos nutricionais para compensar as carências metabólicas, para a melhor qualidade de vida possível.

Identificamos dois tipos de objetivos no tratamento da SIC.

Primeiro o suporte nutricional personalizado; segundo o alívio dos sintomas e prevenção de complicações, que se relacionam com o tipo de suporte nutricional e vias de administração das misturas nutritivas.

No tratamento destes doentes baseamos a nossa orientação pelas normas publicadas pela ESPEN (*European Society of Parenteral Enteral Nutrition*). O recurso à nutrição artificial individualizada permite manter um *status*

É urgente dar a atenção necessária que estes doentes merecem na disponibilização de terapêuticas dispendiosas, mas únicas na gestão deste quadro clínico complexo e devastador quando não orientado e tratado atempadamente

ponderal compatível com a atividade física e intelectual.

O tratamento médico, para além dos cuidados de suporte nutricional, assenta no controlo de sintomas com fármacos tais como: antidiarreicos (loperamida; codeína), medicamentos para controlar a secreção gástrica (ranitidina) e intestinal (somatostatina) e hormonas de crescimento.

Baseado nos conhecimentos da fisiopatologia na adaptabilidade do intestino restante pela produção de GLP-2 (glucagon-like peptide-2, uma Incretina, produzida pelas células endócrinas do intestino), com uma curta sobrevida de apenas sete minutos, cuja finalidade é promover a absorção e diminuir a permeabilidade através do crescimento das mucosas, com diminuição da secreção gástrica e aumento da circulação mesentérica, foi desenvolvido pela investigação farmacêutica, um análogo do GLP-2 (teduglutido) com uma sobrevida de duas horas resistin-

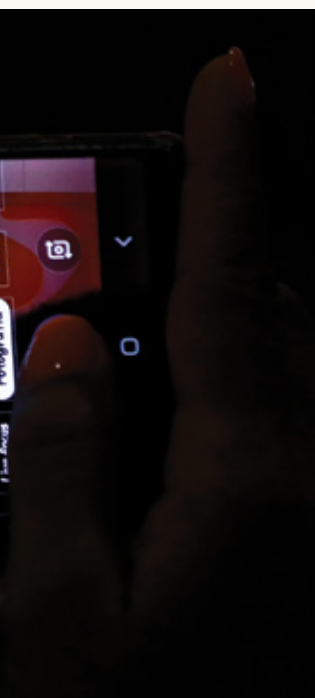
do à degradação pela DPP-4 (dipeptil-peptidase-4), acentuando os efeitos fisiológicos desejados.

O teduglutido (um análogo do GLP-2) é atualmente o fármaco de eleição no tratamento médico do SIC, em doentes estáveis com o suporte clássico, na UE. Em estudo publicado em 2016 por Schwartz *et al* (*Clin. Transl Gastro.* 2016 ;7:e142), com Teduglutido em 30 meses – trinta (30) dos quarenta e três (43) doentes tratados neste estudo de extensão verificou-se uma redução em volume semanal de nutrição artificial superior a 20% em 97% dos doentes de modo sustentado. A redução média foi de 7,5l/semana, o que corresponde a 65% do volume, desde o início, que foi mantido após um ano de tratamento contínuo com Teduglutido.

É urgente dar a atenção necessária que estes doentes merecem na disponibilização de terapêuticas dispendiosas, mas únicas na gestão deste quadro clínico complexo e devastador quando não orientado e tratado atempadamente.

A atual alternativa farmacológica, de utilidade clínica já confirmada nesta doença órfã, impõe a aprovação no nosso País do referido fármaco pelas autoridades sanitárias, para que a morbilidade do suporte artificial e complicações subsequentes, sejam minimizadas, melhorando de modo significativo a qualidade de vida destes doentes.

O prognóstico depende do acesso a equipas multidisciplinares com experiência em técnicas complexas de suporte e vigilância exigentes.



STATE OF THE ART IN THE TEACHING OF DIGESTIVE ULTRASOUND

Training and quality in digestive ecography and ECO EDA



Giovanni Maconi, MD
Associate Professor of
Gastroenterology.
Gastroenterology Unit
- ASST-Luigi Sacco University
Hospital - Milan, Italy

The main reasons of inconsistent use of GIUS relies on some limitations: 1) the lack of international consensus regarding standardization of technique, 2) the need of a correct interpretation of US signs and 3) the training and performance standards of GIUS

Since its first description, dating 40 years ago (Holt and Samuel 1979), intestinal ultrasound (GIUS) has become a fundamental diagnostic tool in several intestinal diseases like appendicitis, diverticulitis, bowel occlusion and inflammatory bowel diseases. Despite its high accuracy and well-known advantages, the incorporation of GIUS into routine gastroenterology practice remains somewhere inconsistent (Asthana et al. 2015). The main reasons of inconsistent use of GIUS relies on some limitations: 1) the lack of international consensus regarding standardization of technique, 2) the need of a correct interpretation of US signs and 3) the training and performance standards of GIUS.

The standardization of intestinal ultrasound

To overcome this limitation, an international team of experts in GIUS, with the endorsement of European Federation of the Societies of Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB), has recently produced guidelines for the assessment of the diseases of the gastrointestinal tract. So far, we have international guidelines on technique and normal findings, IBD, acute condition like appendicitis and diverticulitis, and others are upcoming on intestinal occlusion and rare disorders.

Learning gastrointestinal ultrasound

One limitation of GIUS is the lack of a standard training and learning and of an agreed set of core competencies. As for any activity, the learning process of GIUS may include several components such as: 1) Motivation, 2) Exercise, 3) Emotional reactions, 4) Priorities plans, and 5) Intensity. More specifically it includes image interpretation, that is mainly cognitive, and image acquisition, which is behavioral. Both these steps are mandatory to gain appropriate competence.

But, competence in ultrasound is changing. Point of Care Ultrasound (POCUS) is an example. It is an expanding field

in medicine, that focuses on the training of operators to answer specific, clinically pertinent questions without the necessity for "full diagnostic level of knowledge and expertise" in US. The increase use of POCUS in particular among the non expert in imaging is so important that a Training Guidelines for Physicians Who Evaluate and Interpret Diagnostic Abdominal Ultrasound has been proposed. These training guidelines report that a sonographer should be involved with the performance, evaluation, interpretation, and reporting of at least 500 diagnostic ultrasound examinations.

The number of examination and in general in general the learning curve are crucial issues in every training program. The learning curve for acute appendicitis suggests that after 20 examinations the accuracy increase quickly up to satisfactory values (Kim et al. 2018). For the detection of specific findings of Crohn's disease like increased wall thickness, abnormal dilatation of the bowel, and enlarged mesenteric lymph-nodes the learning curve is shorter for physicians with some experience in US and increase significantly after 150 exams.

Quality assessment

But when we can consider ourselves at the top of the learning curve? We do not have an answer specifically for GIUS. However, an attempt to provide criteria to evaluate our US competence has been proposed recently by means of the Objective Structural Assessment of Ultrasound (OSAUS). This tool, used to assess the competence in ultrasound, has been proposed and investigated by Todsén and coworkers (2013) and seems to be useful to significantly discriminate the performances of the sonographers and can assess the competency in US evaluation that is reflected by the number of correct and incorrect diagnoses.

How to reach, improve and maintain competence is another important issue. Although not validated criteria exist, it is generally advisable that attending

If we careful provide the correct learning of gastrointestinal ultrasound and will pay attention to keep a continuous quality assessment of our sonographic performances

dedicated and accredited meetings, possibly meetings with hands-on training, and then spending a training period in dedicated centers with high volume of exams, possibly with complex and high variability of cases. National and international sonographic societies offer now these opportunities. And last, but not least, attending websites where webinars, case challenges, literature news, resource libraries and atlas of images are available, greatly improve our knowledge in ultrasound.

Impact of training for practice and research

Inevitably the use of GIUS, also after the training period, increases our skills and affect the workload in general over time. Several studies have shown that, the use of US has replaced that of CT scan for assessing acute conditions, like suspected acute appendicitis, and it is likely to increase in the inflammatory bowel diseases. Furthermore, its correct use with standardized measurement and assessment will allow to perform multicenter studies. Multicenter studies have been already published and many other are ongoing in particular for the follow up and monitoring specific therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis.

But this will be possible only if we understand the need of using a standardized ultrasound of the gastrointestinal tract, if we careful provide the correct learning of gastrointestinal ultrasound and will pay attention to keep a continuous quality assessment of our sonographic performances.

Gelsectan®

- **Restaura a função intestinal** em doentes com SII, com hipersensibilidade intestinal ou após a ingestão de medicamentos¹
- Destina-se ao **alívio e prevenção de diarreia crónica ou recidivante**¹
- **Normaliza a permeabilidade intestinal**²
- Melhora os sintomas de **tensão abdominal, dor, inchaço e flatulência**¹

Ação mecânica²

Xiloglucano
Proteína vegetal
Xilo-oligossacarídeos



60 cápsulas
CN: 185221.2

15 cápsulas
CN: 192592.3

Indicação. GELSECTAN® destina-se a restaurar a função intestinal naqueles doentes que sofrem alterações, devido ao Síndrome do Intestino Irritável (SII), hipersensibilidade intestinal ou após ingestão de alguns medicamentos para alívio e prevenção de sintomas como diarreia crónica ou recidivante, tensão abdominal, dor, inchaço e flatulência. **Apresentação.** Blister com quinze ou sessenta cápsulas para uso em adultos. **Composição.** Xiloglucano, Proteína de Ervilha e Extrato de Grainha de Uva, Xilooligossacarídeos, Estearato de Magnésio (origem vegetal) e Sílica Precipitada Amorfa. **Instruções de utilização.** Ingerir a cápsula com líquidos. **Dose.** 1 ou 2 cápsulas, dependendo da gravidade dos sintomas, duas vezes ao dia (de manhã antes do pequeno-almoço e à noite antes do jantar) durante 2 a 4 semanas. O tratamento pode ser mantido se necessário. **Advertências.** • A consulta com um profissional de saúde antes de utilizar o produto não é necessária. No entanto, essa consulta é aconselhável em caso de sintomas graves ou persistentes ou quando há dúvidas sobre o diagnóstico, principalmente em idosos. • Este dispositivo médico não é um tratamento farmacológico. Se tal tratamento for recomendado por um profissional de saúde, este dispositivo médico pode ser administrado simultaneamente. • Embora não se conheçam efeitos secundários, recomenda-se que o produto não seja utilizado durante a gravidez ou nos primeiros meses de amamentação, salvo indicação em contrário de um profissional de saúde. • Não utilize o produto após ultrapassado o prazo de validade impresso na embalagem. • Não utilize o produto se o blister estiver aberto ou danificado. • Não conservar acima de 25°C. Não congele. • Mantenha o produto fora do alcance das crianças. **Contraindicações.** O GELSECTAN® não deve ser utilizado em doentes com hipersensibilidade conhecida a xiloglucano ou a qualquer outro ingrediente do produto listado na sua composição. Não deite este dispositivo médico na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora o que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

NOVENTURE, S.L.
Calle Consejo de Ciento, 333
08007 Barcelona - Spain

REF Gelsectan Cápsulas

DISTRIBUIDOR Norgine Portugal Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Edifício Smart; R. do Pólo Norte e Alameda dos Oceanos; Lote 1.06.1.1 – Escritório 1C
Parque das Nações; 1990-235 Lisboa

CE Rev.04: 02.05.2017
0476

1. Instruções de utilização do Gelsectan®.
2. Balboa A, Ciriza C, Delgado-Aros S, et al. Documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre el síndrome del intestino irritable. Asociación Española de Gastroenterología. IMC International Marketing & Communications 2017:3-4.

GELSECTAN® cumpre a legislação em vigor em matéria de produtos de saúde.
PT/GEL/1217/0012a. Data de Revisão do material 04/02/2019
GELSECTAN é uma marca comercial da Noventure S.L., utilizada sob licença pelo grupo de empresas Norgine. NORGINE e o respetivo logótipo são marcas registadas do grupo de empresas Norgine.

Material destinado a utilização exclusiva por profissionais de saúde.

MAIS DO QUE CURAR,

ESTOU A CONTRIBUIR PARA A ELIMINAÇÃO DO VHC.

Cada doente curado, coloca-nos mais perto de fazer História na Hepatite C.

EPCLUSA. O ÚNICO REGIME PANGENÓTIPO E PANFIBRÓTIPO.^{1,3,a-c}

 **EPCLUSA**[®]
sofosbuvir/velpatasvir

Simple para si. Simple para o seu doente.¹

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver RCM completo.

NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÊUTICA: Epclusa 400 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.
COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA: Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir e 100 mg de velpatasvir. Consultar o RCM para informação sobre excipientes. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos. Tratamento recomendado e duração para todos os genótipos do VHC: *Doentes sem cirrose e doentes com cirrose compensada:* Epclusa durante 12 semanas. Poderá considerar-se a adição de ribavirina em doentes infetados com genótipo 3 com cirrose compensada. *Doentes com cirrose descompensada:* Epclusa + RBV durante 12 semanas. Quando utilizado em associação com ribavirina consultar o respetivo RCM. *Doentes que não responderam previamente ao tratamento com um regime contendo um inibidor da NS5A:* Pode ser considerado o tratamento com Epclusa + RBV durante 24 semanas. *Idosos:* Não se justifica ajuste posológico em doentes idosos. **Compromisso renal:** Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A segurança e eficácia de Epclusa não foram avaliadas em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal necessitando de hemodiálise. **Compromisso hepático:** Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, contudo a segurança e eficácia de Epclusa foram avaliadas em doentes com cirrose de Classe B de CPT, mas não foram avaliadas em doentes com cirrose de Classe C de CPT. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de Epclusa em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. **Modo de administração:** Via oral. O comprimido deve engolido inteiro com ou sem alimentos. Não deve ser mastigado ou esmagado. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes. A coadministração com indutores moderados da P-gp e do CYP (rifampicina, rifabutina, hipericão, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) irá diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir podendo resultar na perda de eficácia de Epclusa. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Não administrar concomitantemente com outros medicamentos contendo sofosbuvir. *Bradycardia grave e bloqueio cardíaco.* Têm sido observados casos de bradycardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuam a frequência cardíaca. O mecanismo não foi estabelecido. Os casos são potencialmente fatais. A amiodarona só deverá ser utilizada em doentes a tomarem Epclusa quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados. Neste caso os doentes devem ser atentamente monitorizados quando iniciarem a toma de Epclusa. Doentes de alto risco de bradycardia devem ser continuamente monitorizados durante 48 horas em contexto clínico. Devido à longa semivida da amiodarona, doentes que suspenderam a sua toma nos últimos meses e que irão iniciar a toma de Epclusa, devem ser monitorizados. *Doentes que não responderam previamente ao tratamento com um regime contendo um inibidor da NS5A:* Consultar o RCM para mais informações. **Compromisso renal:** Não é necessário um ajuste posológico de Epclusa em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. **Utilização com indutores moderados da P-gp ou do CYP:** A coadministração destes medicamentos com Epclusa não é recomendada. **Utilização com certos regimes antiretrovirais contra o VIH:** Os doentes medicados com Epclusa concomitantemente com elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou com tenofovir disoproxil fumarato e um inibidor da protease do VIH potenciado devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir. **Utilização em doentes com diabetes:** após o início do tratamento com antivírico de ação direta, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glicose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glicose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta. **Coinfeção por VHC/VHB:** Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHB/VHC estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais. **Cirrose de Classe C de CPT:** A segurança e eficácia de Epclusa não foram avaliadas em doentes com cirrose de Classe C. *Doentes com transplante hepático:* A segurança e eficácia de Epclusa no tratamento da infeção por VHC em doentes pós transplante hepático não foram avaliadas. O tratamento com Epclusa deve ser orientado por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos para o doente. Para informações mais detalhadas sobre Advertências e Precauções especiais de utilização consultar o RCM completo. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Epclusa contém sofosbuvir e velpatasvir, quaisquer interações que tenham sido identificadas com cada uma destas substâncias ativas individualmente podem ocorrer com este medicamento. **Potencial de Epclusa para afetar outros medicamentos:** A coadministração de Epclusa com os medicamentos que são substratos dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP e OATP pode aumentar a exposição a tais medicamentos, uma vez que o velpatasvir é um inibidor destes. Consultar o RCM para mais informações. **Potencial de outros medicamentos para afetar Epclusa:** Medicamentos que são indutores potentes da P-gp ou indutores potentes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., rifampicina, rifabutina, hipericão, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem diminuir as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir, levando à redução do seu efeito

terapêutico. A utilização destes medicamentos com Epclusa é contraindicada. Medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir a concentração plasmática do sofosbuvir ou velpatasvir, levando à redução do efeito terapêutico de Epclusa. A coadministração destes medicamentos com Epclusa não é recomendada. A coadministração com medicamentos que inibem a P-gp ou a BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas de sofosbuvir ou velpatasvir. Medicamentos que inibem o OATP, CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 podem aumentar a concentração plasmática de velpatasvir. Consultar o RCM para mais informações. *Doentes tratados com antagonistas da vitamina K:* é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, International Normalised Ratio). **Interações entre Epclusa e outros medicamentos:** A listagem que se segue não é totalmente abrangente. Consultar RCM para mais informações. **Antiácidos:** hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e carbonato de cálcio; **Antagonistas dos recetores H2:** famotidina, cimetidina e ranitidina; **Inibidores da bomba de prótons:** omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol; **Antiarrítmicos:** amiodarona, digoxina; **Anticoagulantes:** etexilato de dabigatran; **Anticonvulsivantes:** carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e oxcarbazepina; **Antifúngicos:** cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol; **Antimicrobianos:** rifampicina, rifabutina, rifapentina; **Antivíricos anti-VIH:** inibidores da transcriptase reversa: tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/sofosbuvir/velpatasvir, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato/sofosbuvir/velpatasvir; **Antivíricos anti-VIH:** inibidores da protease do VIH: atazanavir potenciado com ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/sofosbuvir/velpatasvir; darunavir potenciado com ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/sofosbuvir/velpatasvir; lopinavir potenciado com ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/sofosbuvir/velpatasvir; **Antivíricos anti-VIH:** inibidores da integrase: raltegravir+emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/sofosbuvir/velpatasvir; elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato/sofosbuvir/velpatasvir; dolutegravir/sofosbuvir/velpatasvir; **Suplementos à base de plantas:** hipericão; **Inibidores da HMG-CoA redutase:** rosuvastatina, rosuvastatina/velpatasvir, pravastatina, pravastatina/velpatasvir, outras estatinas; **Analgésicos narcóticos:** metadona; **Imunossuppressores:** ciclosporina; ciclosporina/velpatasvir; tacrolimus; **Contracetivos orais:** norgestimato/etinilestradiol/sofosbuvir, norgestimato/etinilestradiol/velpatasvir. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Nos estudos clínicos, cefaleia, fadiga e náuseas foram as reações adversas decorrentes do tratamento de doentes com ou sem cirrose compensada mais frequentes (incidência \geq 10%) notificadas em doentes tratados com 12 semanas de Epclusa. Estas e outras reações adversas foram notificadas com uma frequência semelhante em doentes tratados com placebo, comparativamente a doentes tratados com Epclusa. Os acontecimentos adversos observados em doentes com cirrose descompensada foram consistentes com os previstos como sequelas clínicas da doença hepática descompensada ou com o perfil de toxicidade conhecido da ribavirina para doentes tratados com Epclusa em associação com ribavirina, como por ex. diminuição da hemoglobina. *Arritmias cardíacas:* foram observados casos de bradycardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuam a frequência cardíaca. Síndrome de Stevens-Johnson. Para mais informação, consultar o RCM completo. Data de aprovação do texto do RCM: dezembro 2018

▼ Após a aprovação da Autorização de Introdução no Mercado, este medicamento encontra-se sujeito a monitorização adicional, conforme indicado pela presença deste triângulo preto invertido. Quaisquer suspeitas de reações adversas ao Epclusa® devem ser notificadas à Gilead Sciences, Lda., via e-mail para portugal.safety@gilead.com ou telefone para +351217928790 e/ou ao INFARMED, I.P., através do sistema nacional de notificação, via e-mail para farmacovigilancia@infarmed.pt ou telefone para +351217987373.

PARA MAIS INFORMAÇÕES DEVERÁ CONTACTAR O TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. MEDICAMENTO DE RECEITA MÉDICA RESTRITA, DE UTILIZAÇÃO RESERVADA A CERTOS MEIOS ESPECIALIZADOS. MEDICAMENTO COMPARTICIPADO AO ABRIGO DA PORTARIA N.º 158/2014, DE 21 DE FEVEREIRO (VERSÃO ATUAL).

Referências

1. RCM Epclusa, disponível em www.ema.europa.eu/ema, acessado em março de 2019;
2. Forns X et al. *J Hepatol* 2018;69(2):544–546;
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

- ^a A segurança e eficácia de EPCLUSA® não foi avaliada em doentes com cirrose de Classe C de CPT;
- ^b EPCLUSA® é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos. A dose recomendada de Epclusa é de um comprimido, por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos. EPCLUSA® possibilita um regime livre de RBV para a maioria dos doentes, excluindo os que têm cirrose descompensada. RBV está recomendada para o tratamento de doentes com cirrose descompensada e pode ser considerada para o tratamento de GT3 com cirrose compensada. Para mais informações consultar o RCM;
- ^c 24-semanas EPCLUSA® com RBV pode ser considerado para doentes com falência prévia a NS5A.
- VHC: Vírus da hepatite C; RBV: ribavirina

Gilead Sciences, Lda.

Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha n.º 1 - 8.º A e B, 1050-094 Lisboa - Portugal | Tel.: 21 792 87 90 Fax: 21 792 87 99 | N.º de contribuinte: 503 604 704.

Informação Médica através do nº verde 800 207 489 ou departamento.medico@gilead.com. Poderá comunicar informação de segurança, incluindo acontecimentos adversos a medicamentos ou situações especiais (ex. gravidez, má utilização, erros de medicação, utilização fora das indicações aprovadas, falta de efeito/eficácia) à Gilead Sciences por telefone, fax ou correio eletrónico para portugal.safety@gilead.com e/ou ao INFARMED através de <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoform>. Data de preparação: março 2019 | EPC/PT/19-03/PR/1159

 **GILEAD**