RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XIFAXAN (RIFAXIMINA)

Tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon quando associada a terapêutica com fibras alimentares.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

27/07/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/07/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): rifaximina

Nome do medicamento: Xifaxan

Apresentações:

- *12 comprimidos revestidos por película, doseados a 200 mg, n.º registo 5983283;*
- *28 comprimidos revestidos por película, doseados a 100 mg, n.º registo 5983283.*

Titular da AIM: Alfasigma Portugal, Lda

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon quando associada a terapêutica com fibras alimentares.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xifaxan (rifaximina) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon quando associada a terapêutica com fibras alimentares.*

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da rifaximina, associada a dieta rica em fibras, face a dieta rica em fibras isoladamente, na redução da intensidade dos sintomas.

Concluiu-se ainda que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado da rifaximina, associada a dieta rica em fibras, face a dieta rica em fibras isoladamente, na redução da incidência de diverticulite.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade associados à introdução do medicamento Xifaxan, nesta nova indicação terapêutica, assim como os resultados do impacto orçamental, foram

considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as caraterísticas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A diverticulose é o termo utilizado para descrever a presença de divertículos do cólon, ou seja, a presença de pequenas saliências tipo saco da mucosa e submucosa através da parede cólica. A diverticulite é o processo inflamatório agudo sintomático dos divertículos do cólon. A doença diverticular é o termo utilizado para incluir a diverticulose e a diverticulite[1].

A classificação da doença diverticular é grandemente baseada nos sintomas. Os estadios da doença começam com o desenvolvimento da diverticulose assintomática, seguindo-se a doença diverticular sintomática não complicada e finalmente a doença complicada quando os doentes desenvolvem abcessos, fleimões, obstrução, fistulização, hemorragias, sépsis ou estenoses[1].

A doença diverticular é uma condição gastrointestinal comum no mundo ocidental, com a sua maior incidência nos EUA e na Europa. Pode afetar doentes de todas as idades, mas a sua prevalência aumenta com a idade. Dados do Reino Unido referem uma prevalência de cerca de 5% da população na 5ª década de vida e de cerca de 50% na 9ª década de vida[1].

A doença diverticular é assintomática em 80-85% dos casos. Dos cerca de 15-20% de doentes sintomáticos cerca de 75% desenvolvem doença diverticular dolorosa[1].

A diverticulite aguda é caracterizada por inflamação, microperfuração ou formação de abcesso. Os dados epidemiológicos apontam para a existência de episódios recorrentes em 25-33% dos doentes que sofreram um episódio de diverticulite aguda[1].

Cerca de 5% dos doentes com doença diverticular desenvolvem complicações como sejam perfurações, hemorragias, obstrução, fistulas ou abcessos. Necessitam de hospitalização cerca de 1 a 2% dos doentes e requerem cirurgia 0,5% dos doentes. A taxa de mortalidade é baixa e associa-se às complicações[1].

Não existem dados disponíveis epidemiológicos em Portugal, mas os dados podem ser extrapolados dos dados europeus apresentados anteriormente.

Os doentes com doença diverticular permanecem na maioria dos casos sem apresentarem sintomas, no entanto nos 15-20% de doentes que apresentam doença sintomática a maioria poderá apresentar sintomas crónicos incomodativos como a dor abdominal, diarreia ou obstipação ou distensão

abdominal. Estes sintomas poderão interferir de forma significativa com a qualidade de vida dos doentes[1].

A diverticulite aguda não complicada ocorre em cerca de 25% dos doentes sintomáticos com doença diverticular, podendo ocorrer num episódio único ou ser recorrente. A taxa de recorrência anual após um episódio de diverticulite estima-se que seja cerca de 3%, ocorrendo cerca de 50% das recorrências no primeiro ano após o episódio inicial[1].

A diverticulite aguda muitas vezes requer internamento para realização da terapêutica adequada, situação que terá um impacto adicional na qualidade de vida dos doentes e familiares. A taxa de mortalidade da diverticulite aguda é baixa (0 a 5%)[1].

As complicações da doença diverticular para além da necessidade de internamento e procedimentos específicos como drenagem de abcessos ou cirurgias poderão colocar a vida dos doentes em risco, associando-se a importante morbilidade e mortalidade[1].

As intervenções terapêuticas visam assim diminuir os sintomas da doença, diminuir a ocorrência de diverticulite e das complicações, diminuir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos doentes[1].

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A rifaximina é um fármaco antibacteriano da classe da rifamicina que se liga de forma irreversível à subunidade beta da enzima bacteriana ARN-polimerase ADN-dependente e consequentemente inibe a síntese do ARN bacteriano[1].

A rifaximina tem um largo espectro antimicrobiano contra a maioria das estirpes bacterianas, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, responsáveis por infeções intestinais[1].

A forma polimórfica alfa (α) da rifaximina caracteriza-se por ter uma absorção praticamente nula no trato gastrointestinal, portanto é um agente com atividade local e não é clinicamente eficaz contra patogénios invasivos, embora estes sejam suscetíveis *in vitro*[1].

A rifaximina é assim um antibiótico não absorvível que atua na doença diverticular através da redução da flora bacteriana que poderá estar aumentada, numa situação de estase do conteúdo luminal do cólon, contribuindo assim para um aumento da inflamação da parede cólica e levando ao desenvolvimento de sintomas ou complicações da doença diverticular[1].

Na literatura como opções para a doença diverticular sintomática existem a realização de uma dieta rica em fibras, cuja utilização na prática clínica tem sido aceite apesar dos resultados de eficácia não serem

substanciais. A dieta rica em fibras ou terapêutica com fibras alimentares é utilizada na doença diverticular sintomática crónica ou na doença diverticular sintomática não complicada sem existência de diverticulite aguda[1].

Outras opções para a doença diverticular sintomática não complicada na ausência de diverticulite aguda, referidas na literatura, são os agentes anticolinérgicos ou antiespasmódicos, agentes anti-inflamatórios como a messalamina e os probióticos. Estes agentes apresentam evidência limitada e não possuem indicação aprovada para utilização na doença diverticular[1].

Na diverticulite aguda não complicada são utilizados na prática clínica antibióticos sistémicos por via oral ou nos casos mais complicados por via intravenosa como sejam, por exemplo, a cefoxitina ou a associação de gentamicina com clindamicina[1].

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional rifaximina na indicação *"tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon quando associada a terapêutica com fibras alimentares".*

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação da rifaximina.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
1. Doentes com doença diverticular sintomática (sintomas de doença diverticular) não complicada do cólon	▪ rifaximina em associação com terapêutica com fibras alimentares, na melhoria de sintomas de doença diverticular	▪ Melhores cuidados de suporte em associação com terapêutica com fibras alimentares
2. Doentes com doença diverticular sintomática (história de diverticulite) não complicada do cólon	▪ rifaximina em associação com terapêutica com fibras alimentares, na prevenção de episódios de diverticulite	▪ Melhores cuidados de suporte em associação com terapêutica com fibras alimentares

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em "críticos" e "importantes mas não críticos".

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Mortalidade global	Crítica
Mortalidade associada a doença diverticular	Crítica
Taxa de complicações de doença diverticular (abcessos, fleimões, obstrução, estenose, fistulização, hemorragia ou sépsis)	Crítica
Taxa de cirurgias por doença diverticular	Crítica
Taxa de internamentos por doença diverticular	Crítica
Taxa de episódios de diverticulite aguda	Crítica
Qualidade de vida por escala validada	Crítica
Variação dos sintomas gastrointestinais	Importante
Taxa de eventos adversos	Importante
Taxa de eventos adversos graves	Crítica
Interrupção do estudo por eventos adversos	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Considerou-se a evidência submetida[2-7], que incluiu cinco estudos randomizados, que compararam rifaximina 400 mg duas vezes por dia, durante 7 dias em cada mês, adicionado a uma dieta rica em fibras, com uma dieta rica em fibras isoladamente, e avaliou a incidência de sintomas de doença

diverticular (“diverticulose”) e a incidência de diverticulite, numa população com “doença diverticular sintomática”, ao longo de um período de 12 meses (um dos estudos avaliou ao longo de um período de 24 meses). A evidência submetida incluía ainda uma meta-análise incluindo 4 dos estudos.

Meta-análise de Bianchi e colaboradores[7]

A meta-análise de Bianchi e colaboradores[7] foi uma meta-análise que incluiu 4 estudos randomizados, e 1.660 doentes com doença diverticular sintomática. Os *outcomes* foram o “alívio completo dos sintomas a 1 ano”, e a “incidência de complicações a 1 ano”.

As características basais dos doentes são apresentadas na Tabela 3. As características dos estudos incluídos na meta-análise encontram-se expressas na Tabela 4.

A diferença nas taxas de alívio completo dos sintomas a 1 ano entre o grupo da rifaximina e o grupo controlo foi de -0,29 (IC95% 0,245 a 0,336), favorecendo a rifaximina (Q= 1,12; GL=3; p=0,77; I^2=0%).

A diferença na incidência de diverticulite a 1 ano entre o grupo da rifaximina e o grupo controlo foi de -0,019 (IC 95% -0,034 a -0,0057%; p=0,0057; NNT=50), favorecendo a rifaximina.

Estudo	Idade, média±SEM	Sexo masculino	População	Tempo de diagnóstico	Localização da doença	Hospitalização prévia	Complicações durante a última hospitalização
Papi et al (1992)	-------	-------	Doença diverticular sintomática não complicada	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Papi et al (1995)	rifaximina: 61,9±1,3 MCS: 61,9±1,1	rifaximina: 45,2% MCS: 35,7%	Doença diverticular sintomática não complicada	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Latella et al (2003)	rifaximina: 62,8±12,6 MCS: 62,9±11,7	rifaximina: 46,7% MCS: 50,7%	Persistência de pelo menos 3 sintomas no último mês	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Colecchia et al (2007)	rifaximina: 63,6±11,7 MCS: 60,7±12,5	rifaximina: 37,0%% MCS: 40,7%	Persistência de pelo menos 3 sintomas no último mês	Desconhecido	Simoide: R 39,7%; C 45,5% Colon total: R 32,1%; C: 30,9%	Desconhecido	Desconhecido
Lamas et al (2013)	rifaximina: 53,6±12,0 MCS: 54,7±13,2	rifaximina: 66,2% MCS: 62,5%	1 ou mais episódios de diverticulite nos últimos 2 meses	R: 53,5 dias C: 54,0 dias	Simoide: R 85,7%; C 84,1% Colon total: R 3,9%; C: 6,8%	rifaximina: 70/77 (90,9%) MCS: 81/88 (92%)	rifaximina: 4/77 (5,7%) MCS: 6/88 (7,4%)

MSC: melhores cuidados de suporte; DRF: dieta rica em fibras; R: rifaximina; C: controlo
*Glucomannan plus; ** casca de *plantago ovata*

Tabela 3: Características basais dos doentes

Estudo	Desenho estudo	Nº participantes	Comparação	*Outcome* primário	Duração do estudo	População de eficácia	Incidência de diverticulite
Papi et al (1992)	Randomizado Aberto	rifaximina: 107 MCS: 110	rifaximina+DRF* DRF*	Sistema de score global com 8 variáveis clínicas (“sintomas”)	12 meses	Per protocolo	R: 1/107 (0,93%) C: 3/110 (2,73%)
Papi et al (1995)	Randomizado Dupla ocultação	rifaximina: 84 MCS: 84	rifaximina 400 mg/d+DRF* 2 g/d vs DRF* 2 g/d	Sistema de score global com 6 variáveis clínicas (“sintomas”)	12 meses	Per protocolo R: 75/84 (89,3%) C: 76/84 (90,5%)	R: 2/84 (2,38%) C: 2/84 (2,38%)
Latella et al (2003)	Randomizado Aberto	rifaximina: 558 MCS: 346	rifaximina 400 mg/d+DRF* 4 g/d vs DRF* 4 g/d	Sistema de score global com 6 variáveis clínicas (“sintomas”)	12 meses	Per protocolo R: 558/595 (93,8%) C: 346/373 (92,8%)	R: 6/595 (1,01%) C: 11/373 (2,95%)
Colecchia et al (2007)	Randomizado Aberto	rifaximina: 184 MCS: 123	rifaximina 400 mg/d+DRF 20 g/d vs DRF 20 g/d	Sistema de score global com 5 variáveis clínicas (“sintomas”)	24 meses	Per protocolo R: 159/184 (86,4%) C: 100/123 (81,3%)	R: 2/184 (1,09%) C: 4/123 (3,25%)
Lamas et al (2013)	Randomizado Aberto	rifaximina: 77 MCS: 88	rifaximina 400 mg/d+DRF** 3,5 g/d vs DRF** 3,5 g/d	Incidência de diverticulite	12 meses	Per protocolo R: 56/77 (72,7%) C: 76/88 (86,4%)	R: 8/77 (10,38%) C: 17/88 (19,32%)

MSC: melhores cuidados de suporte; DRF: dieta rica em fibras
*Glucomannan plus; ** casca de *plantago ovata*

Tabela 4: Características dos estudos incluídos

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para todos os *outcomes.* A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa (Tabela 5).

Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados, com muito pouco confiança nas estimativas de efeito. É provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa de efeito.

	Risco de viés									
Outcomes	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo *outcomes*	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação *outcomes*	Nº estudos
Mortalidade global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítica	0
Mortalidade associada a doença diverticular	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítica	0
Taxa de complicações de doença diverticular (abcessos, fleimões, obstrução, estenose, fistulização, hemorragia ou sépsis)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítica	0
Taxa de cirurgias por doença diverticular	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítica	0
Taxa de internamentos por doença diverticular	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítica	0
Taxa de episódios de diverticulite aguda	Não	Não	Sim***	Sim**	Não	Sim*	Não	Muito baixa	Crítica	5
Qualidade de vida por escala validada	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítica	0
Variação dos sintomas gastrointestinais	Não	Não	Sim***	Sim**	Não	Sim	Não	Muito baixa	Importante	5
Taxa de eventos adversos	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Importante	0
Taxa de eventos adversos graves	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítica	0
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Crítica	0

*A população incluída na maior parte dos estudos não coincidiu com a população de interesse (doentes com doença diverticular com história prévia de diverticulite); ** Não foram incluídos dados de segurança; ***A percentagem de doentes excluídos da análise é superior à diferença na taxa de eventos entre grupos

Tabela 5: Tabela perfil de evidência por outcome

7. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional da rifaximina na indicação "*tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon quando associada a terapêutica com fibras alimentares*".

Avaliou-se a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa da rifaximina submetida, que incluiu cinco estudos randomizados e uma meta-análise, para responder ao problema de decisão, que era saber como é que rifaximina adicionada a dieta rica em fibras se compara com os melhores cuidados de suporte adicionados a dieta rica em fibras, em doentes com doença diverticular sintomática.

Nos critérios de avaliação, definiu-se duas sub-populações:

1. doentes com doença diverticular sintomática não complicada do cólon, com sintomas prévios de "diverticulose", em que o *outcome* primário foi a evolução de sintomas de doença diverticular;
2. doentes com doença diverticular sintomática não complicada do cólon, com história prévia de diverticulite, em que o *outcome* primário foi a incidência de diverticulite.

Notou-se que a definição de "doença diverticular sintomática" variou entre os diferentes estudos, dificultando a análise de síntese. Nos estudos de Papi e colaboradores não existe qualquer definição de "doença diverticular sintomática", no estudo de Latella e colaboradores, e de Collecchia e colaboradores é definida como persistência de pelo menos 3 sintomas de doença diverticular no último mês, e no estudo de Lanas e colaboradores é definida como um ou mais episódios de diverticulite nos últimos 2 meses. Assim, a população de 4 estudos[2-5] parece coincidir com a sub-população 1, enquanto a população de 1 estudo[6] parece coincidir com a sub-população 2. Esta hipótese parece ser confirmada pela incidência de diverticulite nos grupos controlos (dieta rica em fibras) que variou entre 2,38% e 19,32%, sugerindo que os estudos incluíram populações diferentes. Notou-se que a diferença nas incidências de diverticulite nos grupos controlo foi mais marcada entre o estudo de Lanas e colaboradores por um lado, e os restantes estudos por outro.

Avaliou-se o efeito da rifaximina no *outcome* "alívio completo dos sintomas" na sub-população 1 (Tabela 1), e concluiu-se que este dado não era extraível da evidência submetida. Os estudos publicados[2-5] apresentaram em geral a evolução de um score de sintomas, ou seja, a variação na intensidade de sintomas. Assim, não foi possível replicar a meta-análise de Bianchi e colaboradores em relação a este *outcome*. Considerou-se que o facto de a variação na intensidade dos sintomas considerada como clinicamente relevante não ter sido pré-definida dificulta a interpretação dos dados dos estudos submetidos. Notou-se que a intensidade dos sintomas basais nos diferentes estudos foi classificada

como predominantemente ligeira[2-5], e que não existem dados de qualidade vida na evidência submetida. Assim, considerou-se que a relevância clínica dos resultados do efeito da Rifaximina no *outcome* "alívio dos sintomas", extraído dos estudos clínicos submetidos, era incerta. Contudo, considerou-se que o *outcome* utilizado na meta-análise de Bianchi e colaboradores, alívio completo dos sintomas, era clinicamente relevante.

Avaliou-se o efeito da rifaximina no *outcome* "incidência de diverticulite" na sub-população 2 (Tabela 1), e concluiu-se que a evidência submetida[6] é muito limitada. Esta inclui apenas um estudo que foi interrompido precocemente por dificuldades de recrutamento, que se trata apenas de um estudo *proof-of-concept*. Considera-se que a evidência submetida é insuficiente para provar o benefício adicional da rifaximina em doentes com doença diverticular sintomática, e história prévia de diverticulite (sub-população 2 – Tabela 1).

Nenhum dos estudos apresenta dados de segurança, havendo apenas, em alguns estudos, uma referência a que "não foram observados eventos adversos". Considera-se que este facto indicia falta de rigor na atribuição de *endpoints* de segurança.

8. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional da rifaximina na indicação "*tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon quando associada a terapêutica com fibras alimentares*".

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da rifaximina, associada a dieta rica em fibras, em relação a dieta rica em fibras isoladamente, na redução da intensidade dos sintomas. Não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado da rifaximina, associada a dieta rica em fibras, em relação a dieta rica em fibras isoladamente, na redução da incidência de diverticulite.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Uma meta-análise que incluiu 4 estudos randomizados, e 1.660 doentes com doença diverticular sintomática, que comparou rifaximina associada a dieta rica em fibras com dieta rica em fibras isoladamente, mostrou uma diferença na taxa de alívio completo dos sintomas a 1 ano de -0,29 (IC95% 0,245 a 0,336), favorecendo a rifaximina (Q= 1,12; GL=3; p=0,77; I^2=0%).

- A evidência submetida avaliando o efeito da rifaximina na incidência de diverticulite, na população com doença diverticular sintomática e história prévia de diverticulite, foi considerada inapropriada para avaliar esta questão.
- A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados, muito pouco confiança nas estimativas de efeito. É provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa de efeito.

9. Avaliação económica

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade associados à introdução do medicamento Xifaxan, nesta nova indicação terapêutica, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as caraterísticas do medicamento e da doença em causa.

10. Conclusões

Considera-se que existe sugestão (a qualidade da evidência submetida é baixa) de valor terapêutico acrescentado não quantificável da rifaximina associada a dieta rica em fibras face a dieta rica em fibras isoladamente, na redução da intensidade dos sintomas. O valor terapêutico acrescentado considerou-se "não quantificável", uma vez que não foram presentes dados de eficácia nos *outcomes* considerado críticos.

Devido à insuficiente evidência submetida, não foi possível avaliar o benefício adicional da rifaximina na incidência de diverticulite.

11. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico (rifaximina na doença diverticular sintomática). INFARMED IP. 7 de outubro de 2017

2. Papi C et al. Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial. Diverticular Disease Study Group. Ital J Gastroenterol 1992; 24(8): 452-456

3. Papi C et al. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial." Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(1): 33-39

4. Colecchia A et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. World J Gastroenterol 2007; 13(2): 264-269

5. Latella G et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. Int J Colorectal Dis 2003; 18(1): 55-62

6. Lanas A et al. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. Dig Liver Dis 2013; 45(2): 104-109

7. Bianchi M et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 902-910

8. Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica. Versão 2.0. de 23 de novembro de 2016. Acessível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia +CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1