

*Fernando Gomes Romeiro*

**A ERITROMICINA UTILIZADA COMO TRATAMENTO  
DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PORTADORES  
DE CIRROSE: ESTUDO PROSPECTIVO,  
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em  
Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de  
Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção de  
título de doutor.

**Orientador: Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori**

**Co-orientador: Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda**

**Botucatu  
2011**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Romeiro, Fernando Gomes.

A eritromicina utilizada como tratamento da encefalopatia hepática em portadores de cirrose: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado / Fernando Gomes Romeiro. - Botucatu, 2011

Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Carlos Antonio Caramori

Co-orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Capes: 40101002

1. Encefalopatia hepática. 2. Cirrose hepática.

Palavras-chave: Cirrose hepática; Encefalopatia hepática; Eritromicina; Neomicina.

Estudo realizado no Hospital das Clínicas da  
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

# **DEDICATÓRIA**

**“Nem as maiores inteligências trabalham sozinhas.**

**Aliás, muito menos elas.”**

A **Cristo**, por entre tantas outras coisas ter nos ensinado a fé e a compaixão. Sem elas o combate às doenças seria estritamente técnico, frustrante, e deixado a profissionais derrotados lutando apenas por si mesmos...

Aos meus pais, **Ernani e Maria Cristina**, pelo amor, carinho e amparo, pelos ensinamentos e pelos exemplos de vida, pois sem vocês eu jamais poderia encontrar meu caminho neste mundo...

À minha esposa **Patricia**, por ter me ensinado que amar é a maior alegria que podemos ter... e que tudo em minha vida vale a pena sabendo que depois estarei ao seu lado de novo...

Ao meu irmão **Luciano**, amigo querido de todas as horas, por estar sempre presente em minha vida, e à minha tia **Adélia**, por todo o carinho e confiança, sendo sempre a minha segunda mãe...

Aos meus avós **Pompílio e Edwiges**, que souberam me ensinar sempre, mesmo quando já sem forças para tal...

Aos meus amigos: **Fabio, Lígia, Vanessa, Madileine, Luciana Corá, Uílian, Rodrigo, Mari, Natália, Mariana Dorna, Iara, Mariana Neres, Gustavo, Adriana, Ana Cláudia, Celeste, Luciana Fioretto e Cátia**, por todos os bons momentos que passamos e passaremos juntos.

# **AGRADECIMENTOS**

**“Quando há bons exemplos a seguir, até as doenças se tornam fonte de inspiração, rompendo a inércia da comodidade e direcionando a coragem para o trabalho.”**

Antes de tudo a **Deus**, por nos ensinar a usar a pesquisa a serviço das pessoas, pois sem isso seria impossível nos dedicarmos tanto aos estudos e ao trabalho.

Aos **pacientes voluntários e seus familiares**, pela confiança em nosso trabalho e por serem a razão da Medicina. Sem vocês nossas pesquisas não teriam sentido.

Ao Prof. Dr. **Carlos Antonio Caramori** pela orientação constante e pela capacidade de valorizar mais as pessoas que orienta do que os demais objetivos científicos.

Ao Prof. Dr. **José Ricardo de Arruda Miranda** por me ensinar a pesquisar desde o 1º ano da graduação. Poucos tiveram a chance que tive de aprender tanto.

Ao Prof. Dr. **Giovanni Faria Silva** pelo exemplo de profissionalismo e capacidade de ensinar, mas também pela amizade, confiança e incentivo constantes.

Ao Prof. Dr. **Luiz Shiguero Matsubara e a todos os professores da Clínica Médica**, pelas orientações durante a graduação, residência médica e doutorado.

À minha grande amiga Profa. **Ligia Yukie Sasaki** pela amizade e pelo exemplo de dedicação aos doentes, e ainda pelas orientações durante a pós-graduação.

Ao grande amigo Prof. **Fabio da Silva Yamashiro** pela amizade e confiança, e também pelo exemplo de trabalho árduo, sempre em favor dos que mais precisam.

Às grandes amigas, Profa. **Madileine Francely Américo** e Profa. **Luciana Aparecida Corá**, pela amizade, pelo aprendizado e pelos trabalhos compartilhados de maneira tão sincera e incentivadora que nunca presenciei nem mesmo entre irmãos.

A todos os amigos da disciplina de Gastroenterologia: **Clarissa, Fausto, Fernanda, Letícia, Paula**, Dr. **Pedro Achilles**, Dr. **Pedro Padula** e Dr. **Wellington**, pela amizade e alegria que tornaram nosso trabalho gratificante, mesmo nas horas difíceis.

Aos **residentes e plantonistas**, essenciais para que esse trabalho pudesse ser realizado. Muitas pessoas que participaram do estudo foram vistas antes por vocês.

Aos **funcionários do Departamento** de Clínica Médica, **Elisângela, Renato, Mario, Bruno, Laura** e **Alexandre**, pelo auxílio em todos os momentos.

Aos **funcionários da Biblioteca e da Pós-Graduação**, por sempre me receberem bem e nunca reclamarem por explicar as mesmas coisas para todos os alunos.

Às **colegas do setor de limpeza, Lúcia** e **Simone**, que sempre tiveram o cuidado de manter nosso local de trabalho agradável e produtivo.

# SUMÁRIO

“Tão importante quanto produzir informações é a capacidade de organizá-las.”

<b>Lista de abreviaturas e siglas</b> .....	IV
<b>Lista de Figuras</b> .....	VI
<b>Lista de Tabelas</b> .....	VIII
<b>Resumo</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Introdução</b> .....	5
1. Definição.....	6
2. Classificação.....	6
3. Epidemiologia e custos ao sistema de saúde.....	7
4. Prognóstico.....	7
5. Fisiopatologia e uso dos antibióticos .....	8
5.1 Tempo de trânsito e crescimento bacteriano no intestino delgado .....	9
5.2 Uso da eritromicina .....	9
5.3 Uso da neomicina como controle .....	10
<b>Hipótese</b> .....	12
<b>Objetivos</b> .....	14
<b>Casuística e Métodos</b> .....	16
1. Casuística.....	17
2. Métodos.....	17
2.1 Critérios de inclusão.....	18
2.2 Critérios de exclusão.....	18
2.3 Variáveis clínicas.....	19
2.4 Variáveis laboratoriais .....	20
3. Tratamento com os antimicrobianos em estudo.....	20
4. Variáveis dependentes.....	20
5. Análise estatística.....	21
6. Fluxograma do estudo .....	22
<b>Resultados</b> .....	23
1. Características individuais – análise por intenção de tratamento .....	24
1.1 Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais .....	24
2. Comparações entre grupos – análise por intenção de tratamento.....	25
2.1 Análise dos mesmos indivíduos em uso de cada antibiótico.....	29
3. Análises da amostra total sem divisão entre os grupos (n = 30) .....	30
3.1 Análise descritiva das variáveis dependentes durante o estudo .....	30

3.2	Análises de correlação entre variáveis dependentes.....	30
3.3	Análise de acordo com a classificação da encefalopatia .....	34
4.	Outros desfechos observados – análise descritiva.....	34
4.1	Eventos adversos relacionados aos antibióticos.....	34
4.2	Necessidade de terapia intensiva, infecções e óbitos.....	35
	<b>Discussão</b> .....	36
1.	Influência do desenho do estudo nos resultados encontrados .....	37
1.1	Seleção de grupos e tratamentos comparáveis.....	37
1.2	Objetividade das avaliações de acordo com as variáveis incluídas .....	38
1.3	Posologia do antibiótico usado como controle (neomicina) .....	39
2.	Comparação da amostra avaliada com as de estudos semelhantes .....	39
3.	Comparações dos resultados entre os grupos .....	40
4.	Comparações dos resultados com os de estudos semelhantes .....	42
4.1	Índices de melhora clínica da encefalopatia hepática .....	42
4.2	Análises laboratoriais .....	43
5.	Limitações do estudo .....	45
	<b>Conclusões</b> .....	46
	<b>Referências Bibliográficas</b> .....	48
	<b>Anexos</b> .....	56
	Anexo 1. Classificação de Child-Pugh modificada .....	57
	Anexo 2. Escore Meld.....	57
	Anexo 3. Ficha padrão para avaliação diária da encefalopatia hepática .....	58
	Anexo 4. Registro internacional do estudo.....	59
	Anexo 5. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	60
	Anexo 6. Termo de consentimento livre e esclarecido .....	61
	Anexo 7. Potenciais interações medicamentosas com a eritromicina .....	63
	Anexo 8. Teste de conexão numérica (parte A) .....	64
	Anexo 9. Certificação dos medicamentos: eritromicina.....	65
	Anexo 10. Certificação dos medicamentos: neomicina .....	66
	Anexo 11. Certificação dos exames laboratoriais .....	67

# **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**“Linguagens mais simples são naturalmente mais aceitas, mas nunca conseguiremos transmitir pensamentos apenas com elas.”**

**ALT:** alanina aminotransferase  
**AST:** aspartato aminotransferase  
 **$\alpha$ 1AT:** alfa 1 antitripsina  
**Cr:** creatinina  
**DISS:** dissacarídeos não-absorvíveis  
**EH:** encefalopatia hepática  
**ERY:** eritromicina  
**FA:** fosfatase alcalina  
**FDA:** *food and drug administration*  
**GGT:** gamaglutamiltranspeptidase  
**IEH:** índice de encefalopatia hepática  
**IRA:** insuficiência renal aguda  
**K<sup>+</sup>:** potássio  
**LOLA:** l-ornitina-l-aspartato  
**mg/dl:** miligrama por decilitro  
 **$\mu$ M/l:** micromol por litro  
**MW :** Teste de Mann-Whitney  
**Na<sup>+</sup>:** sódio  
**TCN:** teste de conexão numérica parte A  
**NEO:** neomicina  
**NH<sub>3</sub>:** amônia  
**PCR:** proteína C reativa  
**RIFAX:** rifaximina  
**SNC:** sistema nervoso central  
**Ur:** uréia

# LISTA DE FIGURAS

**“Com o avanço da tecnologia passamos a produzir imagens de alta qualidade.  
A desvantagem foi acharmos que nossa visão é suficiente para fazermos julgamentos.”**

<b>Figura 1.</b>	Fluxograma do estudo .....	22
<b>Figura 2.</b>	Comparação entre o tempo de internação em cada grupo .....	27
<b>Figura 3.</b>	Comparação entre a variação da ALT em cada grupo .....	28
<b>Figura 4.</b>	Correlação entre tempo de internação e valor inicial da PCR .....	31
<b>Figura 5.</b>	Correlação entre escala de coma de Glasgow e dias de internação .....	32
<b>Figura 6.</b>	Correlação entre índice de encefalopatia hepática e dias de internação ....	32
<b>Figura 7.</b>	Correlação entre tempo de internação e variações de PCR .....	33

# LISTA DE TABELAS

**“As informações sempre estão disponíveis, mas não podemos entendê-las enquanto não trabalhamos de forma organizada.”**

<b>Tabela 1.</b>	Efeitos esperados de acordo com as medicações disponíveis .....	11
<b>Tabela 2.</b>	Correção de fatores desencadeantes .....	17
<b>Tabela 3.</b>	Distribuição dos indivíduos de acordo com a etiologia da cirrose .....	24
<b>Tabela 4.</b>	Distribuição dos indivíduos de acordo com o fator desencadeante .....	24
<b>Tabela 5.</b>	Classificação da encefalopatia hepática .....	25
<b>Tabela 6.</b>	Comparação entre as características iniciais dos grupos .....	25
<b>Tabela 7.</b>	Comparação dos resultados obtidos com os dois tratamentos .....	26
<b>Tabela 8.</b>	Comparações durante os dois primeiros dias de internação .....	29
<b>Tabela 9.</b>	Comparação dos mesmos indivíduos em cada tratamento .....	29
<b>Tabela 10.</b>	Variáveis obtidas da amostra total .....	30
<b>Tabela 11.</b>	Coeficientes de correlação entre variáveis à admissão hospitalar .....	31
<b>Tabela 12.</b>	Coeficientes de correlação entre variáveis durante o tratamento .....	33
<b>Tabela 13.</b>	Variáveis de acordo com a classificação da encefalopatia hepática .....	34

# RESUMO

**“A certeza do caminho certo aparece quando se faz um resumo da própria vida e o resultado é bom não apenas para si mesmo.”**

**Introdução:** A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação da cirrose considerada como sinal de mau prognóstico na doença hepática avançada. As conseqüências da EH não são completamente reversíveis, por isso o tratamento deve ter rápido início de ação e ser altamente eficaz. Atualmente os antibióticos são os medicamentos mais eficazes na EH aguda, porém no tratamento da EH são utilizados apenas os de baixa absorção, que em geral demandam certo tempo para apresentar resultados. Além disso, esses antibióticos não são isentos de efeitos adversos. **Objetivos:** análise comparativa da eficácia da eritromicina (ERY), usada pela primeira vez no tratamento da EH em portadores de cirrose. **Métodos:** ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo cego de pacientes adultos portadores de cirrose, internados por EH no período de agosto/2008 a outubro/2010 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Após a admissão, os indivíduos receberam tratamento com ERY 250 mg ou neomicina (NEO) 1 grama. As medicações foram utilizadas por via oral e administradas de 6/6 horas até a alta hospitalar, prescrição de outro antibiótico ou óbito. Todos os pacientes foram avaliados diariamente por meio do índice de encefalopatia hepática (IEH). Foram realizadas dosagens diárias de amônia sérica e proteína C reativa (PCR), bem como exames de bioquímica hepática e renal. A análise estatística foi realizada por meio de testes de comparação entre os grupos (testes t de Student e Mann-Whitney), medidas de distribuição central e análise descritiva. **Resultados:** 30 casos de EH foram avaliados (15 tratados com ERY e 15 com NEO). Os grupos foram homogêneos em relação a idade, IEH, grau de EH à admissão hospitalar, escala de coma de Glasgow, score Meld e classificação de Child-Pugh modificada. No grupo ERY houve redução do tempo de internação ( $p = 0,032$ ) e maior queda da alanina aminotransferase (ALT) ( $p = 0,026$ ). O tempo de internação teve correlação positiva com os valores de PCR à admissão ( $p = 0,015$ ) e após o tratamento ( $p = 0,01$ ). **Conclusões:** 1) não foram observados eventos adversos relacionados a nenhum dos antibióticos utilizados, mesmo em portadores de doença hepática avançada. 2) na amostra analisada houve redução do tempo de internação e maior queda de ALT quando a ERY foi usada como tratamento da EH. 3) na amostra total, os valores de PCR antes e após o tratamento tiveram correlação positiva com o tempo de internação.

**Descritores:** Encefalopatia hepática, cirrose hepática, eritromicina, neomicina.

# **ABSTRACT**

**“The certainty of the right way appears when you make a summary of your life and the result is good not only for yourself.”**

**Background:** Hepatic encephalopathy (HE) is one of the major complications in patients with hepatic cirrhosis, and is considered a sign of bad prognosis in this setting. The consequences of HE are not totally reversible, thus the treatment must to be effective in a short time to attain HE regression. Actually, antibiotics are the best options in acute HE treatment. However, the antibiotics used in HE are drugs of low absorption, which often spend a long time to obtain its effect. Nevertheless, these antibiotics are not free of adverse effects. **Aim:** Comparative analysis of efficacy of erythromycin (ERY) used by the first time as a treatment of HE. **Methods:** Randomized controlled trial of adult patients with HE and hepatic cirrhosis admitted from August 2008 to October 2010 in the hospital of the Botucatu Medical School - UNESP. After randomization, the patients received either ERY 250 mg or neomycin (NEO) 1 g. The drugs were administered orally q.i.d. until hospital discharge, prescription of another antibiotic or death. All subjects were evaluated diary and the hepatic encephalopathy index (HEI) was calculated every day. Serum ammonia, C reactive protein (CRP) and biochemical profile (hepatic and renal exams) were obtained diary of each patient. Statistical analysis was performed using tests for comparison between the groups (Student t test and Mann-Whitney test), Spearman's rank correlation, central distribution measures and descriptive analysis. **Results:** 30 cases of HE were evaluated (15 treated with each drug). In the moment of admission, the groups were homogeneous with respect to age, HEI, HE grade, Glasgow coma scale, Meld score and Child-Pugh modified classification. The subjects that received ERY had a short time of hospitalization ( $p = 0.032$ ) and a great degree in the alanine aminotransferase (ALT) levels ( $p = 0.026$ ). A positive correlation was find between length of hospitalization and CRP levels, both previous ( $p = 0,015$ ) and after treatment ( $p = 0,01$ ). **Conclusions:** 1) there were no adverse events related to the antibiotics utilized, even in patients with advanced liver disease. 2) in the sample evaluated ERY was associated with a short hospitalization and a greater reduction of ALT during the treatment. 3) in the total sample, the length of hospitalization had a positive correlation with CRP levels before and after the treatment.

**Key words:** hepatic encephalopathy, hepatic cirrhosis, erythromycin, neomycin.

# INTRODUÇÃO

“Nada pode ser criado sem conhecimento. O primeiro sintoma do comodismo pode ser a crença de que grandes obras são meros frutos do acaso.”

A encefalopatia hepática é uma complicação das doenças hepáticas que atinge o sistema nervoso central (SNC). Faz parte da classificação de gravidade da cirrose e é utilizada para definição de hepatite fulminante, alterando dramaticamente o prognóstico dos pacientes (Gill e Sterling, 2001). Já foi considerada como plenamente reversível, porém novos estudos mudaram esse conceito e hoje se acredita que possa causar lesões permanentes ao SNC (Bajaj, 2010; Lewis e Howdle, 2003). De acordo com a agressividade de cada episódio, suas conseqüências variam desde a redução da qualidade de vida até o estado de coma ou óbito (Bao et al., 2007; Felipo, 2006).

## 1. Definição

Encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome composta por distúrbios neuropsiquiátricos que ocorrem como complicação de doenças hepáticas.

## 2. Classificação

Inicialmente a EH era classificada apenas em sua forma expressa clinicamente, de acordo com a gravidade dos casos (Blei e Córdoba, 2001):

**Grau 1:** confusão mental discreta, euforia ou depressão, déficit de atenção, lentidão psico-motora, desordenação, discurso arrastado, reversão do padrão de sono, possível asterixis;

**Grau 2:** sonolência, letargia, lentidão psico-motora grave, nítida mudança de personalidade, comportamento inapropriado, desorientação intermitente, perda de controle esfinteriano, asterixis evidente;

**Grau 3:** sonolência importante (porém ainda passível de despertar), incapacidade de efetuar qualquer teste mental, desorientação persistente, amnésia, ataques de fúria, discurso incoerente, confusão importante, asterixis provavelmente ausente ;

**Grau 4:** coma.

Atualmente a essa classificação foi adicionado o grau zero (EH mínima), quando ainda não há evidência clínica da EH mas já são detectadas alterações em exames de neurofisiologia ou testes neuropsiquiátricos (Bao et al., 2007; Bajaj e Riggio, 2010; Bragagnolo Jr et al., 2009).

A EH também é classificada de acordo com sua etiologia em tipo A (na hepatite aguda), tipo B (em anastomoses portossistêmicas sem doença hepática intrínseca) e tipo C (na insuficiência hepática crônica – subcategorizada em episódica, persistente, ou mínima). Denomina-se EH episódica quando a doença permite remissão completa entre os eventos de EH, e persistente quando mesmo entre os eventos a recuperação mantém o grau de EH acima do nível de detecção clínica, ou seja, pelo menos no grau 1. Na EH mínima a apresentação fica abaixo do limiar de detecção clínica, ou seja, no grau zero (Bajaj e Riggio, 2010).

### **3. Epidemiologia e custos ao sistema de saúde**

A EH é comum nos casos de doença hepática grave, atingindo prevalência de 30 a 45% entre portadores de cirrose (Poordad, 2007) e incidência ao redor de 8% ao ano na cirrose descompensada (Moriwaki et al., 2010). A prevalência fica em torno de 40% quando casos de cirrose compensada são submetidos a testes para a forma subclínica (Moriwaki et al., 2010).

Sinais sutis de EH são encontrados em quase 70% dos portadores de cirrose (Al Sibae e McGuire, 2009). Estima-se que em 2003 aproximadamente 40.000 pacientes foram internados nos Estados Unidos por EH, resultando em custos ao redor de U\$ 932 milhões. De acordo com as tendências dos últimos 10 anos, as projeções atuais são de que a incidência esteja aumentando ainda mais, bem como os gastos diários com internações pela síndrome (Poordad, 2007). O mesmo autor mostra que mais de 80% dos casos de EH são admitidos em unidades de emergência, indicando alto impacto em risco de óbito. O estudo mostra que o tempo médio de internação desses pacientes é de pelo menos 5,7 dias, chegando a 7,1 dias quando considerado o diagnóstico de encefalopatia inespecífica.

Há poucos dados sobre epidemiologia e custos relacionados a EH no Brasil. Um estudo mostrou alta prevalência de EH mínima, atingindo 50% dos brasileiros portadores de cirrose (Bragagnolo Jr et al., 2009). Embora a forma subclínica não seja causa direta de internação, associa-se a grande deterioração da qualidade de vida, e cerca de metade dos casos evolui para forma clínica em curtos períodos de tempo (Bao et al., 2007; Bragagnolo Jr et al., 2009; Poordad, 2007).

### **4. Prognóstico**

Após o primeiro episódio de EH, a sobrevivência do portador de cirrose cai para aproximadamente 40% em 1 ano, e fica ao redor de 15 a 23% em 3 anos (Al Sibae e McGuire, 2009; Lewis e Howdle, 2003; Moriwaki et al., 2010).

## 5. Fisiopatologia e uso dos antibióticos

A correlação entre dosagem de amônia e gravidade da EH tem sido aceita por muitos pesquisadores (Papadopoulus et al., 2010; Prakash e Mullen, 2010) e rebatida por outros (Guillén e Gutiérrez, 2006). O aumento da amônia é encontrado em mais de 80% dos casos de EH (Al Sibae e McGuire, 2009), e sua produção e transporte para a circulação sistêmica são alvos terapêuticos importantes (Lewis e Howdle, 2003; Malaguarnera et al., 2005; Paik et al., 2005). As causas e as consequências da elevação da amônia continuam sendo objetivo de grande número de estudos, muitos deles realizados *in vitro* ou em modelos animais (Rose, Kresse e Ketternmann, 2005; Pidoplichko e Dani, 2006; Ytrebø et al., 2006; Walsh et al., 2007; Ytrebø, 2007). Porém a etiologia multifatorial da EH dificulta a extrapolação de dados obtidos *in vitro* para humanos, causando controvérsias e comprovando a necessidade de estudos clínicos com qualidade metodológica adequada.

A amônia é gerada por bactérias no cólon, mas pode haver também produção pelo intestino delgado, principalmente em vigência de sangramento digestivo. Nessa situação, estudos em modelos animais mostraram que a produção no delgado ocorre bem antes da colônica (Sugarbacker, Revhaug e Wilmore, 1987).

A amônia lesa diretamente o SNC (Malaguarnera et al., 2005; Pidoplichko e Dani, 2006), muitas vezes de forma irreversível (Bajaj e Riggio, 2010b). Acredita-se, portanto, que sua redução poderia evitar sequelas em casos graves ou recorrentes. Além disso, a inflamação é capaz de comprometer ainda mais as vias metabólicas envolvidas no déficit cognitivo causado pela EH, trazendo ao tratamento um novo alvo terapêutico ainda pouco explorado: a restrição do processo inflamatório (Cauli et al., 2007; Seyan, Hughes e Shawcross, 2010; Shawcross e Jalan, 2005).

Apesar de todos esses estudos, o tratamento da EH permanece voltado à correção do distúrbio desencadeante e à interrupção farmacológica da formação e da absorção de amônia pelo cólon, pois as medicações disponíveis são pouco absorvíveis. Estudos comparando antibióticos e dissacarídeos não-absorvíveis, ambos com ação praticamente restrita ao cólon, mostram certa superioridade dos antibióticos (Als-Nielsen, Gluud e Gluud, 2004; Bass, 2006; Paik et al., 2005), provavelmente pelo efeito mais intenso dessa classe de medicamentos sobre a flora intestinal. O uso concomitante de um antimicrobiano e um dissacarídeo não demonstrou vantagens (Blanc et al., 1994; Blei e Córdoba, 2001), talvez pela atuação restrita ao cólon ou por interações antagônicas.

## 5.1 Tempo de trânsito e crescimento bacteriano no intestino delgado

Estudos com portadores de EH e cirrose hepática mostram tempo de trânsito orocecal prolongado em comparação aos controles (Bouin et al., 2004; Van Thiel et al., 1994), e também há evidências de que o portador de cirrose é mais suscetível a ter proliferação bacteriana aumentada no intestino delgado (Lakshmi et al., 2010; Pande, Kumar e Sarin, 2009). Estima-se que esse maior tempo de trânsito possa contribuir para aumento da produção de amônia no interior do órgão, pois existe correlação direta entre o tempo de trânsito intestinal e a própria incidência de complicações da cirrose, como a EH (Nagasako et al., 2009; Pande, Kumar e Sarin, 2009).

Há poucos registros sobre o tratamento da EH por meio de drogas que alteram o trânsito ou a motilidade gastrointestinal, mas existem relatos de redução da amônia sérica e melhora clínica com o uso de procinéticos (Park et al., 2005; Gunnarsdottir et al., 2003).

## 5.2 Uso da eritromicina

A eritromicina (ERY) é um antibiótico macrolídeo usado em infecções de pele, vias aéreas, uretrites e enterites. Atua como bacteriostático, e como bactericida quando em altas concentrações. Tem bom espectro de ação e atinge níveis adequados em vários órgãos, por isso é utilizada em uretrites por *Neisseria gonorrhoeae*, pneumonias por *Mycoplasma pneumoniae* e estreptococos beta-hemolíticos (Saslaw e Carlisle, 1970), faringites por *S. pyogenes* (Bérubé 1988), enterites por *C. jejuni* (García et al., 2009) e outras infecções.

Sua molécula atua também em receptores do hormônio motilina (Feighner, 1999), aumentando a amplitude das contrações motoras e acelerando o trânsito gastrointestinal (Curry, Lander e Stringer, 2001; Caron et al., 1996). Tem sido usada como antimicrobiano há quase meio século e como procinético há mais de dez anos, sendo considerada segura inclusive para uso em crianças, gestantes, idosos e pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) (Curry, Lander e Stringer, 2001; Motherisk, 2007; Forsén, Wikberg e Lehtonen, 1993; Deane et al., 2007). O receio de induzir resistência bacteriana com baixas doses é controverso e sem comprovação científica até o momento, sendo considerado aceitável seu uso por curtos períodos (Deane et al., 2007).

Em portadores de cirrose a ERY foi avaliada em doses antimicrobianas, bem maiores que as usadas como procinético, mostrando que o menor *clearance* hepático resulta em maior fração não ligada a proteínas séricas e maior volume de distribuição, sem que fossem observados efeitos deletérios (Hall et al., 1982; Kroboth et al., 1982; Barre et al., 1987).

A ERY pode ser administrada na forma de éster (estolato), sal insolúvel (estearato) ou sais hidrossolúveis (lactobionato e glucoheptanato). Os hidrossolúveis são mais caros, em geral usados por via intravenosa. As outras formas são utilizadas por via oral, com algumas vantagens do estolato em relação às demais (Croteau, Bergeron e Lebel, 2001; Potthast et al., 1995; Henry et al., 1980).

Em níveis elevados, a ERY poder causar náuseas, dor abdominal, vômitos, diarréia e aumento do intervalo QT no eletrocardiograma. Em baixas doses, tem sido usada para melhorar a aceitação da dieta enteral em pacientes internados em UTI (Ritz et al., 2005). Essa qualidade do fármaco é de grande interesse clínico em casos graves de EH, pois a necessidade de dieta enteral por rebaixamento do nível de consciência é uma situação comum, e manter o aporte dietético é de extrema importância nos casos de EH associada à cirrose (Wright e Jalan, 2007). O catabolismo induzido pela cirrose favorece a perda de massa muscular quando muitas vezes o fígado já não é capaz de converter amônia em uréia. A partir de então, a metabolização da amônia passa a ser realizada pelo SNC e pela musculatura esquelética, de modo que quanto maior o déficit de massa muscular mais difícil será a conversão da amônia e a remissão da EH (Morgan et al., 2007). Portanto, quando utilizada em conjunto com a nutrição enteral, a ERY apresentaria uma vantagem adicional por facilitar a aceitação da dieta, evitando a desnutrição e suas conseqüências sobre a EH.

De acordo com os estudos sobre EH, o tratamento ideal deveria ter ação rápida, alta eficácia, bom perfil de segurança, facilitar a conversão e eliminação da amônia, ter efeito protetor sobre o SNC e ainda ter ação antiinflamatória. Além de tudo isso também deveria ter baixo custo e diminuir o tempo de internação por EH, reduzindo riscos de infecção hospitalar, tão comum nessa população (Strauss e Costa, 1998, 2003; Merli et al., 2010).

O medicamento com potencial de reunir maior número dessas propriedades em nosso meio é a ERY, entretanto, não há na literatura nenhum estudo utilizando-a como tratamento da EH, sendo esta uma proposta inédita de indicação da droga. Os demais antibióticos em estudo, como a rifaximina, não possuem atividade procinética (tabela 1).

### **5.3 Uso da neomicina como controle**

Embora existam dúvidas quanto à eficácia de grande parte dos tratamentos utilizados na EH, do ponto de vista ético não se justifica o emprego de placebo em casos graves de encefalopatia (Morgan et al., 2007). Além disso, atualmente acredita-se que os dissacarídeos, como a lactulose, não devem mais ser usados como controle em estudos de tratamento da EH nessa população (Als-Nielsen, Gluud e Gluud, 2004).

A neomicina é um antibiótico aminoglicosídeo de baixa absorção intestinal. Foi o único tratamento da EH de 1957 a 1996, quando a lactulose passou a substituí-lo. Dois estudos utilizando a neomicina colocaram inicialmente em dúvida sua eficácia (Blanc et al., 1994; Strauss et al., 1992). Níveis séricos de até 7,2 µg/ml foram observados em cirróticos após doses de 4 gramas, levando a nefrotoxicidade em até 8% dos casos quando a droga foi usada por algumas semanas (Morgan et al., 2007).

Novos estudos mostraram boa eficácia, mesmo quando comparada a drogas mais modernas, como a rifaximina (Pedretti et al., 1991; Miglio et al., 1997). Pelo risco de toxicidade, foi aprovada pela “United States food and drug administration” (FDA) apenas para uso agudo e não para casos crônicos, mas é considerada segura na dose de 1 grama a cada 6 horas quando administrada por até 6 dias (Al Sibae e McGuire, 2009). Como é um dos poucos tratamentos disponíveis no Brasil além dos dissacarídeos, a neomicina foi usada como controle neste trabalho, com o cuidado de se manter vigilância clínica e laboratorial durante o uso.

A tabela 1 resume os efeitos esperados sobre cada tratamento disponível, comparando também alguns efeitos indesejados e custos. Como ainda não há tratamento ideal nem estudos sobre a eritromicina, os dados são apenas perspectivas semiquantitativas, de acordo com a fisiopatologia da EH e o mecanismo de ação das drogas, todas ainda longe de se tornarem o tratamento ideal.

**Tabela 1:** Efeitos esperados de acordo com as medicações disponíveis.

Efeito/Medicação	DISS	LOLA	NEO	RIFAX	ERY	Tratamento ideal
<b>Antimicrobiano</b>	-	-	++	+++	+++	+++
<b>Antiinflamatório</b>	-	-	-	-	-	+++
<b>Conversão da NH<sub>3</sub></b>	-	++	-	-	-	+++
<b>Procinético</b>	++	-	-	-	++	+++
<b>Rapidez de ação</b>	+	+	+	++	++	+++
<b>Ação no SNC</b>	-	-	-	-	-	+++
<b>Segurança</b>	+++	+++	++	+++	+++	+++
<b>Custo acessível</b>	+	+	+++	+	+++	+++
<b>Total de efeitos (em +)</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>24</b>

NH<sub>3</sub> = amônia sérica; DISS = dissacarídeos; LOLA = l-ornitina l-aspartato; NEO = neomicina; RIFAX = rifaximina; ERY = eritromicina.

# **HIPÓTESE**

**“Afirmações incontestáveis são sintomas da limitação do pensamento.  
O verdadeiro cientista formula hipóteses sem medo de derrubá-las logo a seguir.”**

O uso da eritromicina, quando comparado ao tratamento com neomicina, é capaz de diminuir o tempo de internação dos portadores de cirrose internados por encefalopatia hepática.

# OBJETIVOS

**“Perseguir um objetivo não significa ignorar todas as outras coisas que encontramos pelo caminho.”**

O objetivo principal foi comparar o tempo de internação de portadores de cirrose hospitalizados por encefalopatia hepática, conforme o tratamento administrado (eritromicina ou neomicina).

O objetivo secundário foi comparar o perfil de exames laboratoriais dos participantes durante o tratamento, de acordo com o antibiótico utilizado, visando detectar possíveis sinais de toxicidade (principalmente hepática ou renal) potencialmente relacionada a esses medicamentos.

# **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

**“O médico aprende a aceitar doenças incuráveis com resignação, oferecendo conforto e paz.  
O pesquisador nunca perde a esperança de que seu trabalho o ajudará a oferecer a cura.”**

## 1. Casuística

Foi realizado ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e duplo cego envolvendo 30 portadores de cirrose internados por EH, no período de agosto de 2008 a outubro de 2010, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Somente a EH tipo C foi avaliada, grave o suficiente para causar a internação do indivíduo. O estudo foi registrado no endereço eletrônico <http://clinicaltrials.gov/> (NCT 01097811 – anexo 4) e aprovado pelo comitê de ética local (anexo 5).

## 2. Métodos

A inclusão dos participantes nos grupos obedeceu a processo de randomização 1:1 programado para 40 casos. Todos foram identificados a partir do atendimento no Pronto-Socorro, onde foi explicado aos responsáveis pelo(a) paciente sobre a possibilidade de permitirem a participação dele(a) no estudo, obtendo a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 6). A seguir, foi preenchida a primeira ficha padrão de avaliação de EH (anexo 3), para que o(a) então participante do estudo começasse a receber o tratamento da EH com dieta normoprotéica, hidratação oral irrestrita, hidratação intravenosa (NaCl 0,9% 500 ml a cada 8 horas) e correção de fatores desencadeantes identificados (tabela 2). A esse tratamento foi associado um dos fármacos do estudo, não sendo permitido o uso de lactulose. Posteriormente, o(a) participante foi encaminhado(a) para internação na Enfermaria de Clínica Médica do hospital.

**Tabela 2:** Correção de fatores desencadeantes.

Fator desencadeante	Correção
Constipação intestinal	Supositórios de glicerina ou soluções de fosfato VR
Hipocalcemia	Reposição oral de KCl 19,1%
Excesso de proteínas de origem animal	Dieta hipoprotéica apenas no primeiro dia e normoprotéica a seguir
Hiponatremia	Reposição intravenosa de NaCl 0,9%

VR = via retal. NaCl = Cloreto de sódio. KCl = cloreto de potássio.

De acordo com a randomização, os voluntários da pesquisa receberam eritromicina (ERY) 250 mg ou neomicina (NEO) 1 g. Cada antimicrobiano foi administrado a cada 6 horas, por via oral ou enteral, durante um período de até 6 dias. A via nasoenteral foi

utilizada apenas quando necessária a nutrição por sonda enteral. Os tratamentos foram suspensos antes desse período somente quando houve necessidade de outro antibiótico, alta hospitalar ou óbito. A avaliação clínica foi sempre realizada por médico treinado para tal e que não soubesse que antibiótico estava sendo administrado. Durante todos os dias de internação foram realizadas punções venosas para dosagem de amônia, bioquímica hepática, provas de atividade inflamatória e função renal. Foi realizada pesquisa diária de sintomas possivelmente relacionados às medicações (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia ou oligúria). Os dados foram coletados desde a data de admissão no serviço, até a data da alta hospitalar ou óbito. A alta foi dada quando o voluntário recuperou suas condições de encefalopatia prévias à internação (resolução completa na EH episódica e retorno ao grau de EH prévio em casos de EH persistente)..

## **2.1 Critérios de Inclusão:**

- Voluntários alfabetizados, com idade de 18 a 80 anos;
- Cirrose hepática definida por diagnóstico clínico/radiológico ou histopatológico;
- Internação por encefalopatia hepática tipo C, variando de grau 1 a 4, diagnosticada por avaliação clínica especializada.

## **2.2 Critérios de Exclusão:**

- Doenças neuropsiquiátricas graves ou perda visual severa;
- Obstrução ou doença inflamatória intestinal;
- Neoplasia maligna avançada ou considerada incurável;
- Insuficiência renal grave (creatinina sérica acima de 2,5 vezes o normal);
- Choque hemodinâmico de qualquer etiologia;
- Uso abusivo de álcool nas últimas 6 semanas ou uso de lactulose;
- Uso de antibióticos nos últimos 7 dias (exceto uso profilático contínuo);
- Infecção que exigisse uso de outro antibiótico. Somente infecções urinárias assintomáticas foram permitidas e reavaliadas diariamente até o resultado das culturas. Infecções durante o estudo permitiram a prescrição de novos antibióticos (a análise final dos resultados foi por intenção de tratamento, incluindo todos os que receberam uma das drogas do estudo no primeiro dia);
- Uso crônico de amiodarona ou haloperidol (interações de risco - anexo 7).

Durante todos os dias de internação, a ficha padrão de avaliação de EH (anexo 3) foi preenchida por médico treinado, que não sabia a qual dos grupos o

participante pertencia. Foi realizada pesquisa diária de sintomas possivelmente relacionados às medicações (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia ou oligúria) através de anamnese e exame físico diários. Exames específicos para confirmar infecções foram solicitados somente perante indicação médica, como em qualquer internação fora do estudo (culturas, hemograma, urina I, bacterioscopias, etc.). Foram feitos controles de temperatura axilar 4 vezes ao dia e quantificação diária do volume de diurese pela equipe de enfermagem.

### **2.3 Variáveis Clínicas**

As variáveis clínicas estudadas foram: tempo de internação, idade, escala de coma de Glasgow (ECG), índice de encefalopatia hepática (IEH), classificação de Child-Pugh modificada (anexo 1) e score Meld (anexo 2). No cálculo do IEH foi usada a fórmula de estudos semelhantes, com o índice variando de 0 a 23 pontos (Paik et al., 2005):

$$\text{IEH} = (\text{grau de asterixis}) + (\text{grau pelo teste de conexão numérica}) + (\text{grau pela dosagem de amônia}) + (\text{grau de EH} \times 3)$$

As variáveis clínicas foram padronizadas de acordo com estudos prévios e calculadas conforme descrito na ficha padrão de avaliação diária de EH (anexo 3):

#### **Graduação do teste do asterixis (ou do tremor de “flapping”):**

- zero: movimento ausente;
- 1: tremor inconstante;
- 2: tremor contínuo;
- 3: sem condições de teste.

#### **Teste de conexão numérica (TCN):**

Quando em condições clínicas de realizar o teste, o(a) participante recebeu diariamente uma folha de tamanho A4 contendo 25 números, sendo-lhe solicitado que os ligasse usando linhas riscadas por ele(a) mesmo(a) com uma caneta, em ordem crescente.

O resultado foi graduado conforme o tempo despendido, e cada erro foi considerado como equivalente a um segundo a mais necessário para completar o teste. Foi utilizada somente a parte A do TCN (apenas com números - anexo 8), e a graduação foi feita da mesma forma que em estudos prévios (Paik et al., 2005):

- zero: menos de 30 segundos (normal);
- 1: de 31 a 50 segundos;
- 2: de 51 a 80 segundos;
- 3: de 81 a 120 segundos;
- 4: mais de 120 segundos ou sem condições de teste.

## **2.4 Variáveis Laboratoriais**

As seguintes variáveis laboratoriais foram obtidas pela coleta diária de sangue venoso dos pacientes: amônia, aminotransferases (AST e ALT), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltranspeptidase (GGT), uréia (Ur), creatinina (Cr) e proteína C reativa (PCR) ultrasensível. O anexo 11 mostra a certificação do laboratório para os exames em questão. Outros exames foram feitos normalmente perante indicação médica.

Para o cálculo do IEH os níveis séricos de amônia foram graduados da seguinte forma (Paik et al., 2005):

- zero: menos de 75  $\mu\text{M/l}$ ;
- 1: de 76 a 150  $\mu\text{M/l}$ ;
- 2: de 151 a 200  $\mu\text{M/l}$ ;
- 3: de 201 a 250  $\mu\text{M/l}$ ;
- 4: mais de 250  $\mu\text{M/l}$ .

## **3. Tratamento com os antimicrobianos em estudo**

De acordo com a randomização, o tratamento com um dos antibióticos foi iniciado no Pronto-Socorro e mantido por seis dias ou até a alta.

Os medicamentos foram obtidos pelo setor de compras do hospital, conforme a rotina habitual do serviço, sem interferências por conta do estudo. A qualidade dos sais utilizados nos medicamentos foi atestada em laudos oficiais emitidos pela farmácia onde o hospital os adquire (anexos 9 e 10).

## **4. Variáveis Dependentes**

Cada variável resposta foi quantificada separadamente:

- O total de tempo em dias de internação (DI);

– As variações numéricas das pontuações obtidas no primeiro e no último dia de internação de acordo com a escala de coma de Glasgow (de 3 a 15), o índice de encefalopatia hepática (de 0 a 23), e o escore Meld (anexo 2);

– As variações numéricas dos valores obtidos em exames de sangue venoso colhidos no primeiro e no último dia de internação: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltranspeptidase (GGT), amônia (NH<sub>3</sub>), proteína C reativa (PCR), uréia e creatinina.

## 5. Análise Estatística

As variáveis foram apresentadas por medidas de tendência central e de dispersão: média  $\pm$  desvio padrão quando houve distribuição normal; mediana, primeiro e terceiro quartis quando não houve distribuição normal. As causas de cirrose, a classificação da EH e os fatores desencadeantes foram comparados pelo teste z.

Comparação entre os grupos: para as variáveis numéricas em que foi comprovada a distribuição normal pelos testes de normalidade e de igualdade de variâncias foi usado o teste t não-pareado: idade (anos), escore Meld (pontos), variação do escore Meld (pontos), variação da amônia sérica ( $\mu\text{M/l}$ ) e variação da ALT (U/l). Para as variáveis ordinais e para aquelas em que os testes de normalidade e de igualdade de variâncias não demonstraram haver distribuição normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney: DI (dias de internação), classificação de Child-Pugh modificada (pontos), escala de coma de Glasgow (pontos), IEH (pontos), grau de EH (graus de 1 a 4), PCR (mg/dl), NH<sub>3</sub> ( $\mu\text{M/l}$ ), AST (U/l), FA (U/l), GGT (U/l), uréia (mg/dl) e creatinina (mg/dl).

Comparação cruzada entre os tratamentos: seis indivíduos tiveram uma segunda internação que os incluiu novamente no estudo, recebendo uma das medicações em cada internação. A comparação do tempo de internação nesses casos foi feita por análise de variância de uma via (*one-way ANOVA*) para medidas repetidas.

Correlação entre o tempo de internação e outras variáveis: foi analisada na amostra total, sem divisão entre os grupos, pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Em toda a análise estatística foram utilizados os programas Sigmastat para Windows versão 3.5 e Origin versão 8.0. Foi adotado o nível de significância de 5%.

## 6. Fluxograma do estudo

A figura 1 mostra o desenho do estudo com o fluxo de indivíduos incluídos e excluídos. De 35 voluntários, 5 preencheram posteriormente algum dos critérios de exclusão (duas tinham neoplasia avançada, um havia feito uso de álcool e dois tinham doenças do SNC). Os demais foram distribuídos de forma aleatória em 2 braços do estudo, de acordo com o tratamento. As outras medidas para resolução da EH foram administradas de forma idêntica. A alta hospitalar foi decidida por avaliações clínicas de médicos treinados para tal, que não sabiam qual era a droga em uso. No treinamento foi orientado que a alta só deveria ser dada quando os indivíduos recuperassem suas condições prévias, conforme informações obtidas com seus familiares e com a equipe que os havia atendido antes nos ambulatórios. A análise final foi realizada por intenção de tratamento, considerando o uso de uma das drogas por pelo menos 1 dia.

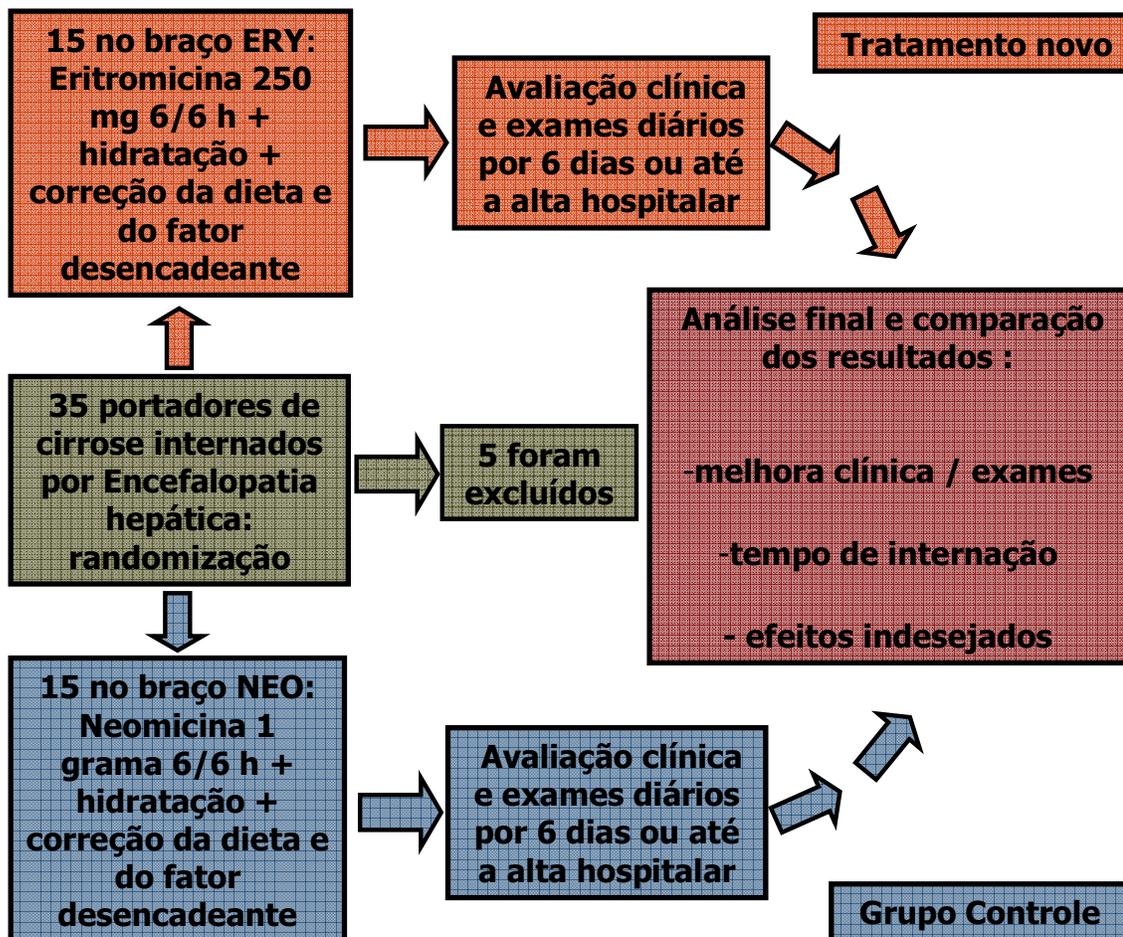


Figura 1: Fluxograma do estudo.

# RESULTADOS

**“As pesquisas não produzem resultados inéditos para que sejam tacitamente aceitos por todos, mas antes para que tentemos reproduzi-los.”**

# 1. Características individuais – análise por intenção de tratamento

## 1.1 Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais

A amostra foi formada de 18 homens e 12 mulheres (60% e 40% do total). Dentre os voluntários do sexo masculino, 7 participaram do grupo ERY e 11 do grupo NEO. Houve 10 casos de EH grau 1, 9 casos grau 2, 9 grau 3 e 2 grau 4. Em 16 indivíduos havia ascite (9 no grupo ERY e 7 no grupo NEO). Entre as hepatites virais, 6 foram hepatite C e 1 foi hepatite B (tabela 3). Os fatores desencadeantes mais encontrados foram desidratação e hiponatremia (tabela 4). Nas características citadas, não ocorreram diferenças estatisticamente significantes (Teste z).

**Tabela 3:** Distribuição dos indivíduos de acordo com a etiologia da cirrose.

Etiologias de cirrose	ERY	NEO	Total	p*
Álcool	6	6	12 (40,00 %)	0,709
Criptogênica	3	4	7 (23,30 %)	1,000
Hepatite viral	3	4	7 (23,30 %)	1,000
Hepatite autoimune	2	1	3 (10,00 %)	1,000
Deficiência de $\alpha$ 1-AT	1	0	1 (0,03 %)	0,992
Total	15	15	30 (100,0%)	—

$\alpha$ 1-AT = alfa 1 antitripsina. ERY = grupo eritromicina. NEO = grupo neomicina.

\* = comparação pelo Teste z.

**Tabela 4:** Distribuição dos indivíduos de acordo com o fator desencadeante.

Fator desencadeante	ERY	NEO	Total	p*
Desidratação	3	4	7 (23,0%)	1,000
Indeterminado	4	3	7 (23,0%)	1,000
Hiponatremia	2	4	6 (20,0%)	0,648
Constipação intestinal	2	1	3 (10,0%)	1,000
Excesso protéico	1	1	2 (0,7%)	0,591
Infecção urinária	2	0	2 (0,7%)	0,466
Uso de benzodiazepínico	1	1	2 (0,7%)	0,591
Hipocalemia	0	1	1 (0,3%)	0,992
Total	15	15	30 (100,0 %)	—

ERY = grupo eritromicina. NEO = grupo neomicina. \* = comparação pelo Teste z.

A maioria dos participantes tinha encefalopatia persistente, em que somente a melhora parcial era possível. Uma única participante não teve sua EH classificada por ter falecido durante a internação e não estar em acompanhamento prévio (tabela 5).

**Tabela 5:** Classificação da encefalopatia hepática.

Classificação de EH	ERY	NEO	Total	p*
Episódica	4	7	11 (37%)	0,449
Persistente	11	7	18 (60%)	0,263
Não classificada	0	1	1 (3%)	0,992
Total	15	15	30 (100%)	—

ERY = grupo eritromicina. NEO = grupo neomicina.\* = comparação pelo Teste z.

## 2. Comparações entre grupos – análise por intenção de tratamento

No momento da admissão hospitalar foram realizados testes de comparação entre os grupos. As variáveis testadas referem-se principalmente a fatores que poderiam mostrar que um dos grupos tinha casos mais graves que o outro. Entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre essas variáveis, indicando que os grupos foram homogêneos e comparáveis (tabela 6).

**Tabela 6:** Comparação entre as características iniciais dos grupos.

Variáveis	ERY	NEO	p
Idade (anos) <sup>1</sup>	55,20 ± 13,51	58,80 ± 10,47	0,421
Child-Pugh <sup>2</sup>	8,00 (8,00 : 10,50)	9,00 (8,00 : 10,75)	0,421
Meld <sup>1</sup>	16,40 ± 3,89	15,22 ± 4,40	0,440
Grau de EH (graus) <sup>2</sup>	2,00 (1,00 : 2,75)	2,00 (1,00 : 3,00)	0,421
IEH <sup>2</sup>	13,00 (10,00 : 16,50)	14,00 (9,00 : 18,00)	0,588
ECG <sup>2</sup>	14,00 (13,00 : 14,00)	13,00 (10,25 : 14,75)	0,394
PCR <sup>2</sup>	0,80 (0,35 : 2,325)	1,40 (0,50 : 3,80)	0,475
NH <sub>3</sub> <sup>2</sup>	96,00 (80,75 : 118,50)	82,00 (45,50 : 174,75)	0,468

<sup>1</sup> média ± desvio padrão (distribuição normal); comparação pelo teste t

<sup>2</sup> mediana, 1º : 3º quartis (distribuição não-normal); comparação pelo teste de Mann-Whitney

Child-Pugh = classificação de Child-Pugh modificada (anexo 1). Meld = escore Meld (anexo 2). IEH = índice de encefalopatia hepática (páginas 19 e 20). ECG = Escala de Coma de Glasgow (anexo 3). PCR = proteína C reativa, em mg/dl. NH<sub>3</sub> = amônia sérica, em µM/l.

Foram calculadas as diferenças entre o momento da internação e da alta hospitalar, para então compará-las entre os grupos. Essas diferenças foram obtidas subtraindo o valor do momento da internação (valor inicial) do valor obtido na alta hospitalar (valor final). Desse modo, foram comparadas as variações do tempo de internação, da escala de coma de Glasgow, do escore Meld, da proteína C reativa, da amônia, das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA e GGT), da creatinina e da uréia.

Houve diferença estatisticamente significativa somente entre o número de dias de internação (DI) e os valores de alanina aminotransferase (ALT), mostrando menor tempo de internação e queda mais acentuada da ALT no grupo eritromicina (tabela 7).

Em relação à amônia houve grande variação das dosagens obtidas. No grupo eritromicina 12 indivíduos tiveram redução dos níveis séricos, contra 7 no grupo neomicina.

**Tabela 7:** Comparação dos resultados obtidos com os dois tratamentos.

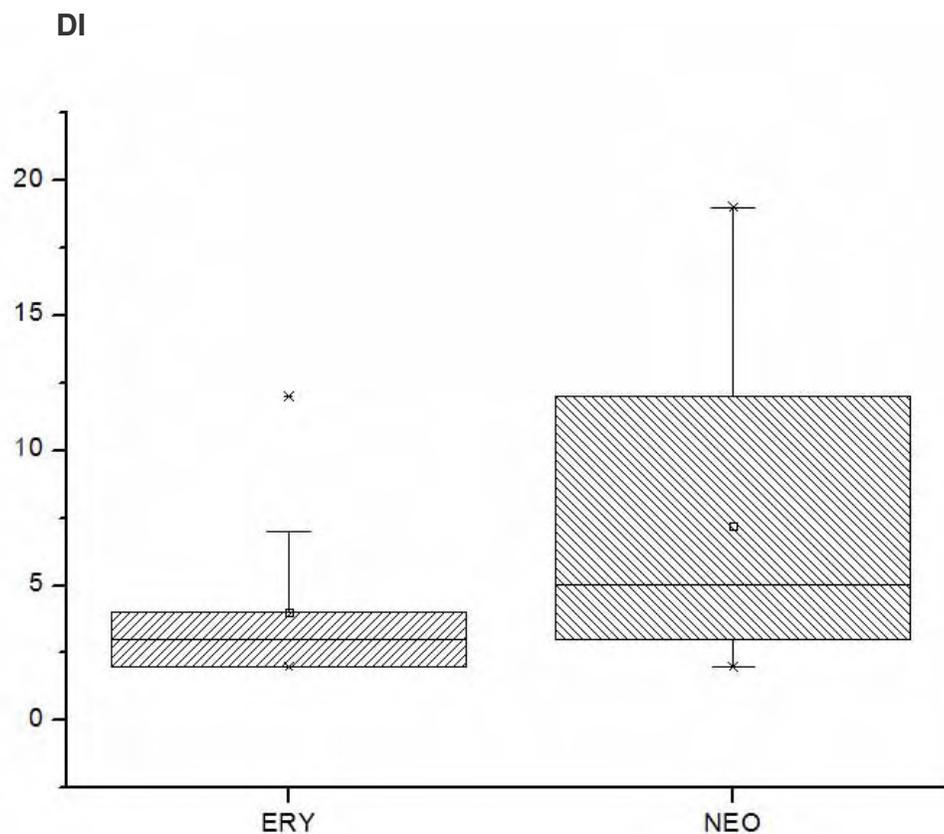
Variáveis	ERY	NEO	p
$\Delta$ DI <sup>1</sup>	<b>3,00 (2,25 : 4,00)</b>	<b>5,00 (3,25 : 11,25)</b>	<b>0,032</b>
$\Delta$ ECG <sup>1</sup>	1,00 (0,25 : 2,00)	0,00 (0,00 : 3,25)	0,394
$\Delta$ Meld <sup>2</sup>	-0,55 $\pm$ 1,53	-0,62 $\pm$ 2,08	0,917
$\Delta$ IEH <sup>1</sup>	-6,00 (-9,00 : -1,50)	-5,00 (-7,00 : -1,25)	0,632
$\Delta$ PCR <sup>1</sup>	0,30 (0,10 : 0,70)	1,10 (0,15 : 4,30)	0,111
$\Delta$ NH <sub>3</sub> <sup>2</sup>	-31,40 $\pm$ 49,32	-30,70 $\pm$ 92,15	0,979
$\Delta$ ALT <sup>2</sup>	<b>-3,20 <math>\pm</math> 8,54</b>	<b>3,71 <math>\pm</math> 7,12</b>	<b>0,026</b>
$\Delta$ AST <sup>2</sup>	-15,70 $\pm$ 48,06	8,42 $\pm$ 21,80	0,678
$\Delta$ FA <sup>2</sup>	-17,70 $\pm$ 65,3	-12,30 $\pm$ 48,90	0,802
$\Delta$ GGT <sup>1</sup>	-7,00 (-29,00 : 0,75)	-5,00 (-25,50 : 5,00)	0,724
$\Delta$ uréia <sup>2</sup>	-2,19 $\pm$ 20,64	-4,25 $\pm$ 23,72	0,802
$\Delta$ creatinina <sup>2</sup>	-0,10 $\pm$ 0,27	-0,20 $\pm$ 0,30	0,289

<sup>1</sup> mediana, 1º : 3º quartis (distribuição não-normal); comparação pelo teste de Mann-Whitney

<sup>2</sup> média  $\pm$  desvio padrão (distribuição normal); comparação pelo teste t

$\Delta$  = valor final – valor inicial. ECG = Escala de Coma de Glasgow (anexo 3). Meld = escore Meld (anexo 2). IEH = índice de encefalopatia hepática (páginas 19 e 20). PCR = proteína C reativa, em mg/dl. NH<sub>3</sub> = amônia sérica, em  $\mu$ M/l. ALT = alanina aminotransferase, AST = aspartato aminotransferase, FA = fosfatase alcalina, e GGT = gamaglutamiltranspeptidase, todas em U/l. Uréia e creatinina foram dosadas em mg/dl.

A comparação entre o tempo de internação em cada grupo de tratamento é apresentada graficamente na figura 2.

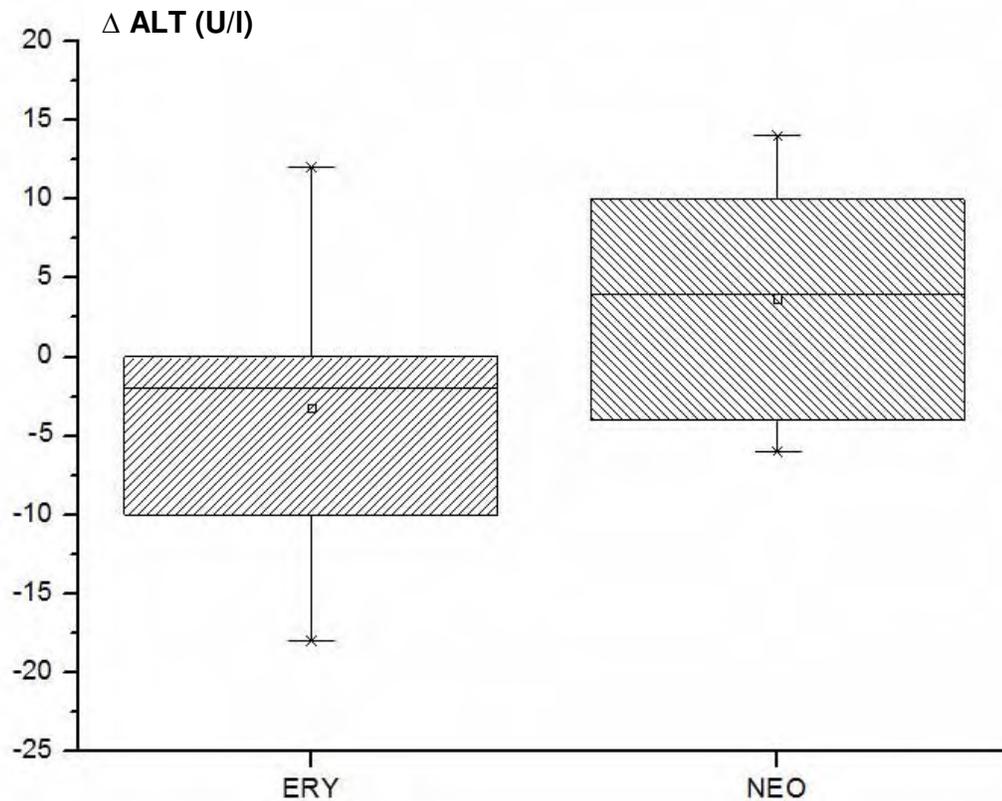


ERY = grupo eritromicina. NEO = grupo neomicina.

A mediana, o primeiro e o terceiro quartil em cada grupo são descritos na tabela 7.

**Figura 2:** Tempo de internação (medianas, 1º e 3º quartis e valores extremos) nos grupos do estudo.

A comparação entre a variação dos valores de ALT em cada grupo durante o tratamento é apresentada graficamente na figura 3.



$\Delta$  ALT = ALT final – ALT inicial. ERY = grupo eritromicina. NEO = grupo neomicina.  
A média e o desvio-padrão em cada grupo são descritos na tabela 7.

**Figura 3:** Variação da ALT ( $\Delta$  ALT) (medianas, 1º e 3º quartis e valores extremos) nos grupos do estudo.

Para avaliar a rapidez de melhora, foram comparadas as variações do IEH, da PCR e da amônia nos primeiros dois dias de internação. As diferenças entre os grupos não atingiram significância estatística (tabela 8).

**Tabela 8:** Comparações durante os dois primeiros dias de internação.

Variáveis	ERY*	NEO*	p
Δ IEH 24h <sup>1</sup>	-4,00 (-7,25 : -1,00)	-3,00 (-4,75 : -0,25)	0,587
Δ IEH 48h <sup>1</sup>	-5,00 (-9,00 : -0,75)	-4,00 (-7,00 : 0,00)	0,750
Δ NH <sub>3</sub> 24h <sup>2</sup>	-26,20 ± 46,62	-37,30 ± 87,61	0,678
Δ NH <sub>3</sub> 48h <sup>2</sup>	-22,80 ± 54,34	-42,90 ± 87,90	0,508
Δ PCR 24h <sup>1</sup>	0,10 (0,00 : 0,27)	0,25 (0,00 : 0,90)	0,491
Δ PCR 48h <sup>1</sup>	0,20 (0,00 : 0,75)	0,30 (0,00 : 1,47)	0,726

<sup>1</sup> mediana, 1º : 3º quartis (distribuição não-normal); comparação pelo teste de Mann-Whitney

<sup>2</sup> média ± desvio padrão (distribuição normal); comparação pelo teste t

Δ = valor final – valor inicial. NH<sub>3</sub> = amônia, em μM/l. PCR = proteína C reativa, em mg/dl.

IEH = índice de encefalopatia hepática, em pontos (páginas 19 e 20).

## 2.1 Análise dos mesmos indivíduos em uso de cada antibiótico

Os indivíduos só participaram do estudo em sua primeira internação, porém vários tiveram recidivas de EH, seis deles novamente dentro dos critérios de inclusão. Nenhum foi contado duas vezes, ou seja, os 30 casos são de voluntários diferentes, porém essas 6 reinternações permitiram a comparação das duas drogas nos mesmos indivíduos, como um estudo cruzado (4 receberam eritromicina e 2 receberam neomicina na primeira internação). A análise de variância de uma via (*one-way ANOVA*) para medidas repetidas não mostrou diferença significativa do tempo de internação com cada antibiótico (p= 0,247). Os resultados desses 6 indivíduos são mostrados na tabela 9.

**Tabela 9:** Comparação dos mesmos indivíduos em cada tratamento.

n	Eritromicina			Neomicina		
	IEH / ECG	Child / Meld	DI	IEH / ECG	Child / Meld	DI
1	17 / 12	9 / 15,44	3	12 / 15	9 / 17,80	3
2	17 / 10	9 / 12,89	5	18 / 10	9 / 10,80	7
3	17 / 13	9 / 8,73	4	16 / 9	12 / 23,10	15
4	8 / 14	9 / 16,26	2	10 / 14	7 / 14,63	3
5	9 / 15	9 / 36,12	3	9 / 15	12 / 19,46	2
6	15 / 13	7 / 12,07	3	20 / 10	8 / 11,87	6

ECG = Escala de Coma de Glasgow (anexo 3). Child = classificação de Child-Pugh modificada (anexo 1). Meld = escore Meld (anexo 2). IEH = índice de encefalopatia hepática (páginas 19 e 20).

DI = dias de internação.

### 3. Análises da amostra total sem divisão entre os grupos (n = 30)

#### 3.1 Análise descritiva das variáveis dependentes durante o estudo

Foi realizada análise descritiva da amostra total, de acordo com as variações entre o último e o primeiro dia de internação, para cada variável resposta. Os resultados são apresentados na tabela 10.

**Tabela 10:** Variáveis obtidas da amostra total.

Variáveis	Valores
DI <sup>1</sup>	4,00 (3,00 : 7,00)
Δ ECG <sup>1</sup>	1,00 (0,00 : 2,00)
Δ Meld <sup>2</sup>	-0,59 ± 1,796
Δ IEH <sup>1</sup>	-5,00 (-8,00 : -1,00)
Δ PCR <sup>1</sup>	0,45 (0,10 : 2,35)
Δ NH <sub>3</sub> <sup>2</sup>	-31,00 ± 72,62
Δ ALT <sup>2</sup>	0,14 ± 8,51
Δ AST <sup>2</sup>	-4,07 ± 39,07
Δ FA <sup>2</sup>	-15,00 ± 56,80
Δ GGT <sup>1</sup>	-5,00 (-29,00 : 5,00)
Δ uréia <sup>2</sup>	-3,22 ± 21,87
Δ creatinina <sup>2</sup>	-0,1 ± 0,29

<sup>1</sup> mediana, 1º : 3º quartis (distribuição não-normal); comparação pelo teste de Mann-Whitney

<sup>2</sup> média ± desvio padrão (distribuição normal); comparação pelo teste t  
Δ = valor final – valor inicial. ECG = Escala de Coma de Glasgow (anexo 3). Meld = escore Meld (anexo 2). IEH = índice de encefalopatia hepática (páginas 19 e 20). PCR = proteína C reativa, em mg/dl. NH<sub>3</sub> = amônia sérica, em μM/l. ALT = alanina aminotransferase, AST = aspartato aminotransferase, FA = fosfatase alcalina, GGT = gamaglutamiltranspeptidase, todas em U/l.

#### 3.2 Análises de correlação entre variáveis dependentes

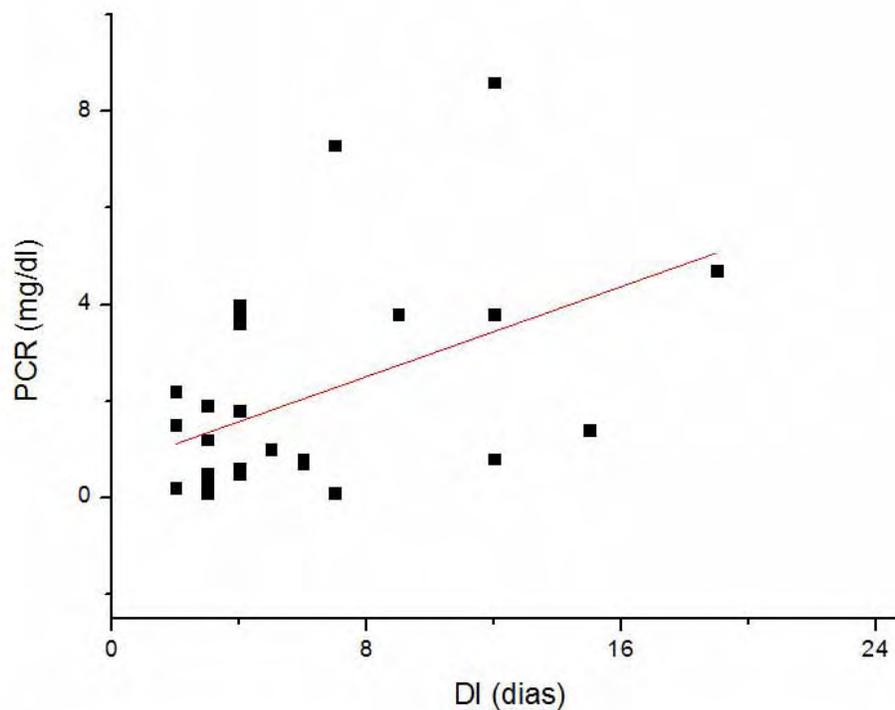
Nas análises de correlação foram considerados apenas os 30 voluntários, excluindo-se as 6 reinternações da tabela 9. A tabela 11 mostra os valores *p* e os coeficientes de correlação entre o tempo de internação e outras variáveis dependentes, de acordo com os valores obtidos à admissão hospitalar. O tempo de internação teve correlação positiva com os valores iniciais da PCR e do índice de EH, e correlação negativa com os pontos obtidos na escala de coma de Glasgow.

**Tabela 11:** Coeficientes de correlação entre variáveis à admissão hospitalar.

Variáveis	ECG	Meld	IEH	PCR	NH <sub>3</sub>
DI (R)	<b>-0,480</b>	-0,040	<b>0,440</b>	<b>0,454</b>	0,120
DI (p)	<b>0,007</b>	0,840	<b>0,015</b>	<b>0,015</b>	0,520

DI (R) = coeficiente de correlação de Spearman com os dias de internação. DI (p) = valor  $p$  da correlação de Spearman com os dias de internação. ECG = Escala de Coma de Glasgow (anexo 3). Meld = escore Meld (anexo 2). IEH = índice de encefalopatia hepática (páginas 19 e 20). PCR = proteína C reativa, em mg/dl. NH<sub>3</sub> = amônia, em  $\mu$ M/l.

A correlação entre proteína C reativa (PCR ultrasensível) no momento da admissão hospitalar e o tempo total de internação é apresentada graficamente na figura 4.

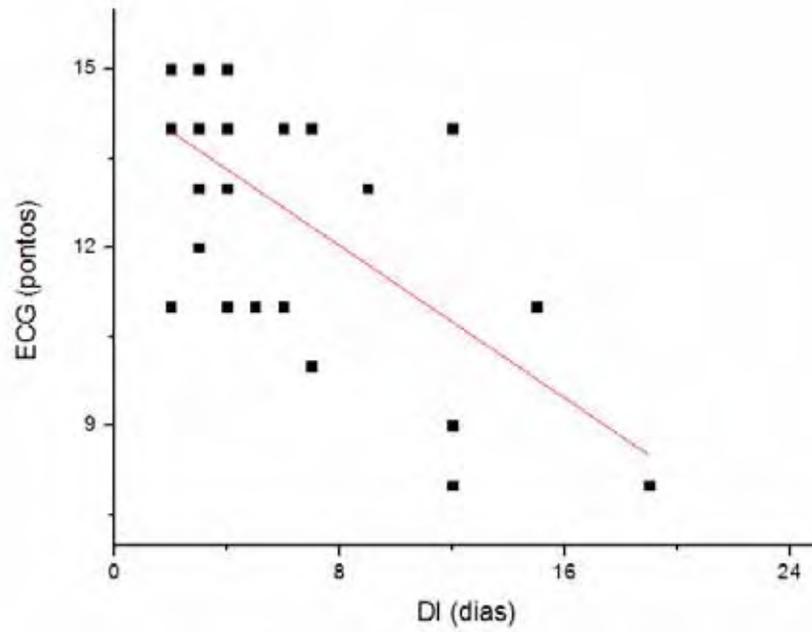


PCR = proteína C reativa (em mg/dl) no momento da internação.

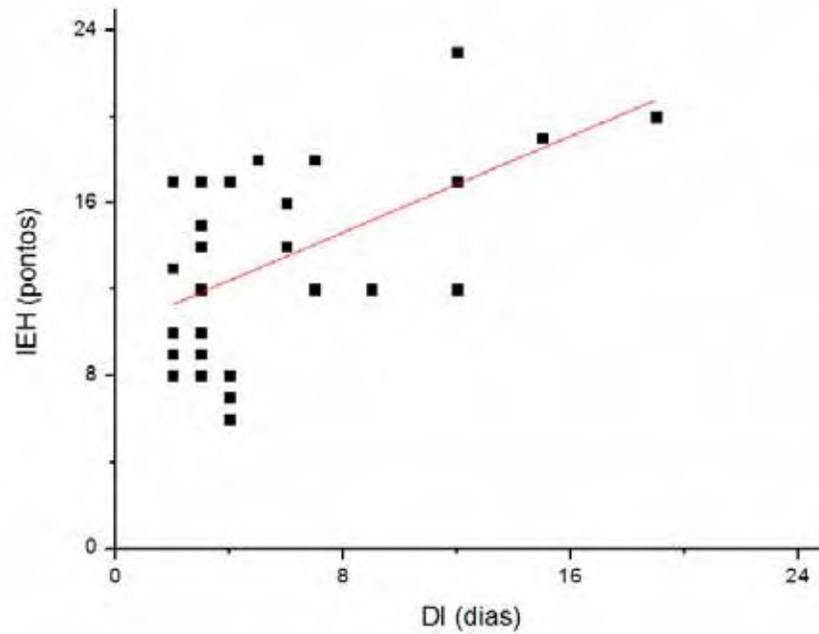
DI = dias de internação.

**Figura 4:** Correlação entre tempo de internação e valor inicial da PCR.

Gráficos de correlação do tempo de internação com a escala de coma de Glasgow (ECG) e o índice de encefalopatia hepática (IEH) são mostrados nas figuras 5 e 6.



**Figura 5:** Correlação entre escala de coma de Glasgow e dias de internação.



**Figura 6:** Correlação entre índice de encefalopatia hepática e dias de internação.

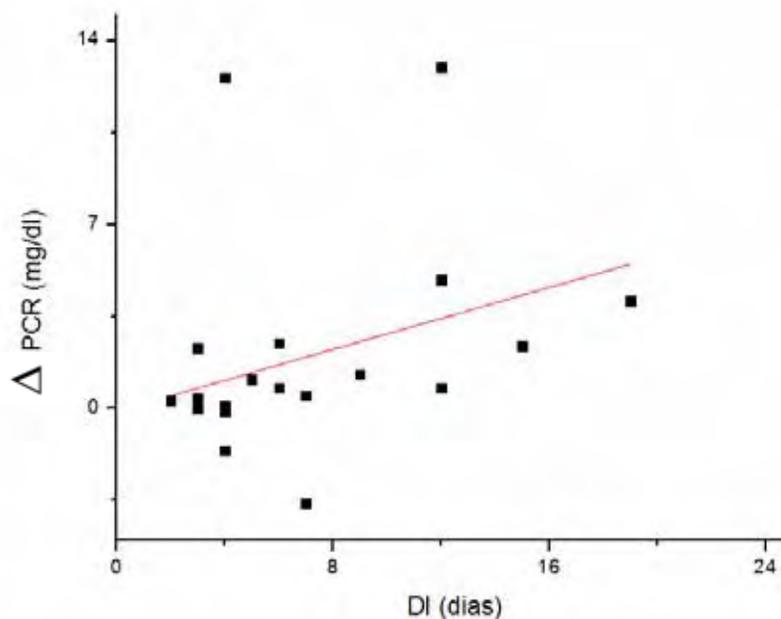
A tabela 12 mostra os coeficientes de correlação entre tempo de internação e as variações das demais variáveis dependentes ao longo do estudo. O tempo de internação teve correlação positiva com as variações de PCR obtidas durante o tratamento.

**Tabela 12:** Coeficientes de correlação entre variáveis durante o tratamento.

Variáveis	$\Delta$ ECG	$\Delta$ Meld	$\Delta$ IEH	$\Delta$ PCR	$\Delta$ NH <sub>3</sub>	$\Delta$ ALT	$\Delta$ AST	$\Delta$ FA	$\Delta$ GGT	$\Delta$ Ur
DI (R)	-0,17	-0,29	0,24	<b>0,51</b>	-0,12	-0,04	0,03	0,19	0,15	-0,04
DI (p)	0,36	0,12	0,20	<b>0,01</b>	0,53	0,82	0,87	0,32	0,42	0,83

DI (R) = coeficiente de correlação de Spearman com os dias de internação; DI (p) = valor *p* dessa correlação com os dias de internação.  $\Delta$  = valor final – valor inicial. ECG = Escala de Coma de Glasgow (anexo 3). Meld = escore Meld (anexo 2). IEH = índice de encefalopatia hepática. PCR = proteína C reativa, em mg/dl. NH<sub>3</sub> = amônia, em  $\mu$ M/l.

A figura 7 apresenta a correlação gráfica entre tempo de internação e a variação obtida dos valores de proteína C reativa (PCR ultrasensível) durante o tratamento. Grandes aumentos tiveram correlação com internações longas, e menores aumentos (ou queda dos valores iniciais) mostraram correlação com as mais curtas.



$\Delta$  PCR = PCR final – PCR inicial. DI = dias de internação.

**Figura 7:** Correlação entre tempo de internação e variações de PCR.

### 3.3 Análise de acordo com a classificação da encefalopatia

A amostra foi formada por casos de encefalopatia hepática persistente e episódica, conforme os resultados apresentados na tabela 13. Não houve diferença significativa entre essas duas classificações de EH na amostra avaliada.

**Tabela 13:** Variáveis de acordo com a classificação da encefalopatia hepática.

Variáveis	Episódica*	Persistente*	p value
DI <sup>1</sup>	3,00 (2,25 : 4,00)	4,00 (3,00 : 7,00)	0,195
ECG <sup>1</sup>	14,00 (11,25 : 15,00)	14,00 (11,00 : 14,00)	0,439
Meld <sup>2</sup>	14,74 ± 3,85	16,29 ± 4,53	0,644
IEH <sup>1</sup>	13,00 (7,50 : 17,00)	13,00 (10,00 : 17,00)	0,651

<sup>1</sup> mediana, 1º : 3º quartis (distribuição não-normal); comparação pelo teste de Mann-Whitney

<sup>2</sup> média ± desvio padrão (distribuição normal); comparação pelo teste t

DI = dias de internação, ECG = escala de coma de Glasgow, Meld = escore Meld (anexo 2). IEH = índice de encefalopatia hepática (páginas 19 e 20).

## 4. Outros desfechos observados – análise descritiva

### 4.1 Eventos adversos relacionados aos antibióticos

A amostra foi composta por casos graves de EH, em que as queixas poderiam não ser adequadamente relatadas, mas nenhum dos participantes teve eventos adversos relacionados com os antibióticos utilizados. As médias das variações do escore Meld, da creatinina e da uréia durante o estudo foram negativas. Apenas 3 participantes do grupo eritromicina e 6 do grupo neomicina tiveram piora do escore Meld ao longo do tratamento, com aumento máximo de 2,4 pontos.

Duas participantes de 77 anos tiveram insuficiência renal aguda (IRA) durante o tratamento com neomicina, sem que a complicação fosse claramente atribuível ao antibiótico. Uma delas recebeu eritromicina na primeira internação, quando teve alta sem complicações, mas desenvolveu IRA quando foi novamente internada e recebeu neomicina. A do grupo neomicina faleceu após pneumonia grave, sem relação com o medicamento utilizado, que nesse caso foi suspenso no segundo dia e substituído por outro antibiótico.

## 4.2 Necessidade de terapia intensiva, infecções e óbitos

A análise comparativa dos grupos foi por intenção de tratamento, mas apenas 4 participantes tiveram a medicação suspensa, todos por sinais de infecção. Os 4 foram do grupo neomicina e a receberam por pelo menos 24 horas. Três tiveram infecção de vias aéreas inferiores e um teve infecção urinária por *Staphylococcus* sp coagulase negativo, sensível à eritromicina, sendo tratado com sucesso justamente com esse antibiótico. Embora 16 indivíduos tivessem ascite (9 no grupo eritromicina e 7 no grupo neomicina) não houve casos documentados de peritonite bacteriana espontânea durante as internações.

Apenas dois casos tiveram grande aumento da proteína C reativa durante o tratamento (12,6 e 13,0 mg/dl, como mostrado na figura 7), ambos do grupo neomicina. O primeiro logo evoluiu com infecção de vias aéreas, sepse e óbito. O segundo não teve sinais de infecção identificáveis durante a internação, porém faleceu duas semanas após.

Vários participantes permaneceram em salas de emergência devido ao grau de EH, mas apenas 2 necessitaram de internação em unidades de terapia intensiva (UTI) - ambas no grupo neomicina. Entre os 6 casos internados duas vezes, dois indivíduos que na primeira internação receberam eritromicina e não precisaram de UTI foram internados em UTI na segunda hospitalização, quando receberam neomicina (um dos casos evoluiu para óbito). Analisando apenas as primeiras internações, duas delas resultaram em óbito (ambas no grupo neomicina). Em nenhuma dessas situações o medicamento foi considerado como responsável direto pela evolução desfavorável.

Três casos no grupo eritromicina e cinco no grupo neomicina não atingiram a pontuação máxima na escala de coma de Glasgow (ECG). Um indivíduo em cada grupo não recuperou sua condição usual e teve alta em condições piores, após mais de 10 dias sem sinais de qualquer possibilidade de melhora. Subtraindo também os dois casos de óbito do grupo neomicina, podemos afirmar que dois casos em cada grupo viviam com menos de 15 pontos na ECG, mostrando a situação grave e o impacto na qualidade de vida da amostra.

Até dezembro de 2010, 16 participantes estavam vivos, 10 já haviam falecido e 4 perderam seguimento em situação grave. Apenas um deles recebeu transplante hepático, que só ocorreu após peritonite bacteriana espontânea, a qual aumentou o score Meld. Felizmente o indivíduo suportou a situação por tempo suficiente para receber o transplante (foi o mais jovem de todos os participantes, com apenas 24 anos). Muitos outros continuam em situação grave sem perspectiva alguma de transplante hepático.

# DISCUSSÃO

**“A argumentação bem fundamentada, o respeito às opiniões contrárias e a discussão organizada são alguns dos maiores legados da ciência.”**

Na encefalopatia hepática o estado inflamatório atua de forma sinérgica à amônia sérica no acúmulo líquido astrocitário e no edema cerebral, mas os mecanismos exatos ainda não são conhecidos (Prakash e Mullen, 2010). Na cirrose, o hipercrecimento bacteriano no intestino delgado parece ser uma fonte de substâncias inflamatórias para o fígado, e hoje se acredita que haja correlação direta entre o tempo de trânsito intestinal e a própria incidência de complicações da cirrose, como a própria EH (Nagasako et al., 2009; Pande, Kumar e Sarin, 2009; Gupta et al., 2010). A descontaminação seletiva favorece a restauração da motilidade e da flora intestinal pelos antibióticos (Madrid et al., 2001), prováveis motivos pelo sucesso dessas medicações no tratamento da EH clinicamente expressa. Porém drogas que aceleram o trânsito intestinal quase não são usadas, mesmo frente aos relatos de melhora clínica e redução da amônia com procinéticos (Madrid et al., 2001; Park et al., 2005; Gunnarsdottir et al., 2003) e à clara recomendação de alguns estudos (Madrid et al., 2001; Gupta et al., 2010).

## **1. Influência do desenho do estudo nos resultados encontrados**

### **1.1 Seleção de grupos e tratamentos comparáveis**

O estudo foi randomizado, controlado e duplo-cego (figura 1). As principais diferenças dos demais estudos foram: a exclusão dos casos de infecção grave e câncer, a exclusão dos casos em uso de lactulose (que acelera o trânsito intestinal) e a análise por intenção de tratamento, já que os casos graves podem precisar de outro antibiótico a qualquer momento por serem uma população com alto risco de infecções (Strauss e Costa, 1998, 2003; Merli et al., 2010). Essas diferenças pelos critérios adicionais de exclusão acabaram por reduzir consideravelmente o tamanho da amostra, e talvez a manutenção de alguns deles seja até mesmo questionável.

Outra diferença é que a maioria dos estudos não separa casos de EH persistente e episódica, ignorando as recomendações dos artigos de revisão. Nossos grupos foram homogêneos, conforme mostrado nas tabelas 3, 4 e 6, mesmo com o grupo eritromicina tendo mais participantes com EH persistente (11 de 15 indivíduos, equivalente a 73%) que o grupo neomicina (7 de 15 indivíduos, equivalente a 46%), como descrito na tabela 5. Inicialmente acreditamos que essa diferença entre os grupos pudesse favorecer o grupo neomicina, mas até o momento não foi possível identificar diferença significativa entre portadores de EH episódica e persistente em tempo de internação, índice de EH, score Meld ou ECG, como mostrado na tabela 13. A continuação deste trabalho, junto a outros semelhantes, deve trazer mais informações sobre a importância prática dessa classificação.

Diversos estudos comparativos apontam os antibióticos como medicações mais eficazes contra episódios clinicamente expressos de EH (EH “overt”), deixando os dissacarídeos como segunda opção (Bass, 2006; Lawrence e Klee, 2008). Entretanto, poucos deles fazem comparações diretas entre antibióticos, e a maioria utiliza como controle a lactulose. Essa estratégia teve sua utilidade no passado, porém uma nova fase de estudos se inicia sob a recomendação de que a lactulose não seja mais usada como controle em estudos de tratamento de EH grave (Als-Nielsen, Gluud e Gluud, 2004). Além disso, também não devem ser usadas comparações com placebo nesses casos (Morgan et al., 2007).

## **1.2 Objetividade das avaliações de acordo com as variáveis incluídas**

A avaliação clínica tem sempre o maior peso nos estudos sobre EH, mas se não houver boa padronização metodológica os erros podem colocar os resultados em risco. Para minimizar esse risco utilizamos uma ficha própria em todos os dias de internação, impedindo que o médico preenchesse o grau de EH baseado unicamente em seus conhecimentos prévios (anexo 3). Fizemos o mesmo para a escala de coma de Glasgow, a classificação do asterixis e o teste de conexão numérica, na mesma ficha. Não incluímos avaliações por eletroencefalograma, tanto pela dificuldade em obter e interpretar o exame como por entender que na prática clínica não faria sentido solicitá-lo em todos os casos.

O tempo de internação foi incluído como variável resposta, acrescentando outra avaliação clínica relevante. Sendo a amostra formada em sua maioria por casos graves, as altas hospitalares exigiram melhora expressiva, demonstrada pela redução do índice de encefalopatia hepática (IEH) e aumento na escala de coma de Glasgow (ECG), como apresentado nas tabelas 10 e 11 e também nas figuras 5 e 6. Há poucos estudos sobre tempo de internação na EH. Muitos usam tratamentos longos e avaliações de amônia sérica combinadas com avaliações clínicas, como o IEH. Infelizmente alguns utilizam índices distintos, dificultando a comparação entre diferentes estudos, por isso escolhemos um índice já aplicado em outro estudo que comparou lactulose e rifaximina (Paik et al., 2005), buscando permitir comparações também com os resultados obtidos por essas medicações.

A análise por intenção de tratamento tornou o estudo mais próximo da prática clínica real, permitindo a inclusão de casos graves. Apenas 4 participantes tiveram a medicação do estudo suspensa, todos do grupo neomicina, por terem desenvolvido infecções (em dois casos a droga foi suspensa no 2º dia, e nos outros dois no 5º e 6º dia de uso). Em artigos de revisão, uma crítica feita aos estudos comparando medicações nessas populações é que muitas vezes as amostras são formadas basicamente por indivíduos com EH grau 1, ou no máximo graus 1 e 2 (Lawrence e Klee, 2008).

Assim, para evitar a inclusão apenas de casos potencialmente tratáveis de forma ambulatorial, prejudicando a análise do tempo de internação, optamos pela análise por intenção de tratamento. Como os casos graves de EH são de alto risco para infecções muitas vezes letais, como a peritonite bacteriana espontânea (Strauss e Costa, 1998,2003; Merli et al., 2010), sua inclusão exige que o estudo incentive o diagnóstico e o tratamento das infecções sem excluí-los da amostra.

As reduções de alanina aminotransferase (ALT) e proteína C reativa em geral não são variáveis dependentes em estudos comparativos de tratamentos de encefalopatia, deixando de lado informações sobre o estado inflamatório, um componente relevante como etiologia da EH (Papadopoulus et al., 2010; Prakash e Mullen, 2010). A inclusão dessas análises em nosso estudo documentou de maneira objetiva o estado inflamatório sistêmico e hepático, respectivamente, da amostra selecionada.

### **1.3 Posologia do antibiótico utilizado como controle (neomicina)**

Uma diferença dos outros estudos foi a dose da neomicina, usada em diferentes posologias nos mais diversos trabalhos sobre EH. Em alguns deles a droga foi administrada em doses de 1 grama, mas apenas a cada 8 horas, e comparada com medicações mais modernas, como a rifaximina (Pedretti et al., 1991; Miglio et al., 1997). Sabendo que a dose de 1 grama pode ser usada a cada 6 horas por até 6 dias (Al Sibae e McGuirre, 2009) e que o tempo médio de internação por EH é de 5,7 dias (Poordad, 2007), consideramos que a posologia de 1 grama a cada 8 horas seria inadequada, podendo desfavorecer esse grupo nas análises sobre os resultados.

## **2. Comparação da amostra avaliada com as de estudos semelhantes**

A amostra teve características clínicas relativamente semelhantes a outros estudos brasileiros, em que a cirrose por álcool ainda tem alta prevalência entre os casos de EH (Strauss e Costa, 1998; Bragagnolo Jr et al., 2009), como descrito na tabela 3. Essa é uma característica diferente do que ocorre com estudos asiáticos, em que as hepatites virais são mais prevalentes (Liu et al., 2004; Paik et al., 2005). Existem evidências de lesões cerebrais causadas pelo vírus da hepatite C em indivíduos sem cirrose, alterando exames de neuroimagem e reduzindo a capacidade de aprendizado (Forton, Thomas e Taylor-Robinson, 2004; Karaivazoglou et al., 2007; McAndrews et al., 2005), mas a relevância desses achados ainda é desconhecida (McAndrews et al., 2005) e a causa de cirrose

parece não ter influência sobre a incidência de EH (Kalaitzakis, Josefsson e Björnsson, 2008).

Embora nem todos os estudos de intervenção esclareçam adequadamente os fatores precipitantes da EH em seus participantes (Mas et al., 2003), nesse aspecto nossos resultados também foram semelhantes aos de outros estudos, em que a identificação desses fatores foi possível na maioria dos casos e o principal foi a desidratação (Paik et al., 2005). Houve apenas uma quantidade menor de EH por ingestão excessiva de proteínas animais em nossa amostra, e notamos que a identificação do fator precipitante foi mais difícil nos casos de EH persistente, conforme descrito por outros autores (Bajaj e Riggio, 2010).

O escore Meld e a classificação de Child-Pugh modificada tiveram valores altos, como mostrados na tabela 6, compatíveis com uma amostra em lista de transplante hepático. Um estudo recente mostrou que, embora altamente associadas a pior prognóstico dos portadores de cirrose, as alterações da função renal não parecem ter correlação tão nítida com a EH (Papadopoulos et al., 2010). Também observamos isso em nossos casos, pois não houve correlação do Meld com o tempo de internação, como mostrado na tabela 11. Apenas um de nossos participantes recebeu transplante hepático, por peritonite bacteriana e piora do Meld. Esse é um grave paradoxo dos portadores de EH, que apesar da mortalidade alta muitas vezes não vivem até chegar ao transplante. A EH nem sempre acompanha o escore Meld, e envolve principalmente o exame físico, com avaliações inexatas e que mudam com o tempo. Mesmo alguns dados objetivos, como a presença de anastomoses portossistêmicas, que implicam em alta mortalidade (Kumamoto et al., 2010), não são considerados como situação especial em lista de transplante.

Estudos descritivos sobre EH geralmente envolvem casos de cirrose avançada, mas os casos graves de EH nem sempre são incluídos nos estudos de intervenção que comparam tratamentos distintos (Lawrence e Klee, 2008). Dessa forma, o fato de quase todos os casos tratados melhorarem com as medicações avaliadas deve ser analisado com cautela. Nossa amostra, como mostrado na tabela 6, teve casos de EH suficientemente graves para a indicação de internação.

### **3. Comparações dos resultados entre os grupos**

Nos indivíduos internados duas vezes por EH as internações foram mais curtas com o uso da eritromicina, mas apenas um deles teve condições semelhantes em ambas as internações (voluntário 2, tabela 9), dificultando a interpretação dessa análise.

Já na comparação direta entre os dois grupos houve diferença com significância estatística na redução do tempo de internação e na queda dos valores de ALT (tabela 7, figuras 2 e 3). O menor tempo de internação visto no grupo eritromicina já seria

um grande benefício, reduzindo custos, ocupação de leitos em hospitais e risco de infecções hospitalares, podendo assim reduzir até mesmo a mortalidade dessa população.

Pelo fato da eritromicina ter efeito procinético e antibiótico é difícil saber qual dos dois poderia ter sido o maior responsável por abreviar as internações, e nesse sentido foi importante a queda dos valores de ALT. Um estudo utilizando simbióticos e fibras como tratamento de EH mínima mostrou que os portadores de cirrose com EH tinham aumento de algumas bactérias potencialmente patogênicas nas fezes (*E. coli* e *Staphylococcus* spp). O tratamento promoveu queda significativa não apenas dessas bactérias e das alterações causadas pela EH, mas também dos níveis séricos de endotoxinas e dos valores de ALT (Liu et al., 2004). Provavelmente houve resultado semelhante na flora intestinal do grupo eritromicina, porém ainda não é possível sabermos se isso ocorreu pelo aumento do trânsito intestinal ou pelo efeito antimicrobiano direto (ou por ambos). Podemos dizer apenas que houve redução da atividade inflamatória hepática, que acreditamos que tenha ocorrido pelo menor fluxo de substâncias patogênicas bacterianas do intestino para o fígado.

A redução da ALT, tão almejada nos tratamentos de hepatites, ocorreu nos 3 casos de cirrose por hepatite C tratados com eritromicina. No grupo neomicina, de 3 casos apenas um teve discreta redução da ALT, enquanto nos outros dois, bem como no caso de hepatite B, houve pequeno aumento. Resultados semelhantes ocorreram em portadores de hepatite autoimune, cirrose criptogênica e cirrose por álcool, indicando que o efeito obtido não foi restrito a nenhum grupo. Aparentemente a queda do valor de ALT foi proporcional ao valor no momento da internação, mas ainda é necessário um número maior de resultados para melhor análise.

A explicação mais plausível é que os portadores de EH possuem fluxo constante de produtos bacterianos intestinais ao fígado cirrótico, como demonstrado no mesmo estudo sobre a flora fecal desses indivíduos (Liu et al., 2004). Outro estudo correlacionou o hipercrecimento bacteriano no intestino delgado dos portadores de cirrose com a presença de EH mínima, sugerindo o uso de procinéticos nessa população (Gupta et al., 2010). Acreditamos que essa possa ser a principal fonte do estado inflamatório observado em muitos desses casos, nos quais a dosagem da ALT ou de outro marcador hepático teria pelo menos a mesma importância da pesquisa de marcadores de inflamação sistêmica, como a proteína C reativa (PCR).

Dessa forma, ressurgem a hipótese de que o fluxo contínuo de produtos bacterianos ao fígado cirrótico seja causa de uma lenta e constante atividade inflamatória hepática, mesmo quando a causa da cirrose foi resolvida (Nolan, 1975; 2010). A maior parte dos nossos casos tinha cirrose por álcool, sem uso recente de bebidas alcoólicas (tabela 3). Todavia, dois deles (um em cada grupo de tratamento) tinham valores de ALT acima do normal, mesmo excluída a menor possibilidade de uso do álcool, e eram casos graves de

EH. Como o aumento da ALT é um marcador correlacionado com a inflamação hepática, provavelmente esses indivíduos continuarão tendo progressão da fibrose.

Um estudo em portadores de cirrose recebendo antibióticos e procinéticos por 6 meses mostrou melhora da motilidade e do trânsito intestinal, bem como da função hepática dos participantes, obtidos por ambas as medicações (Madrid et al., 2001). Assim, fica evidente que entender melhor as causas de elevação da ALT nessa população e descobrir formas efetivas de evitar o fluxo de produtos bacterianos intestinais ao fígado e aos demais órgãos são desafios urgentes para novas pesquisas.

Como nas demais variáveis dependentes não foi observada significância estatística entre os grupos elas serão apenas comparadas a estudos prévios.

## **4. Comparações dos resultados com os de estudos semelhantes**

### **4.1 Índices de melhora clínica da encefalopatia hepática**

A média do tempo de internação de 5,6 dias (tabela 10) foi quase a mesma obtida em estudos observacionais (5,7 dias) (Poordad, 2007), indicando que o estudo cumpre seu objetivo prático. Porém os trabalhos sobre situações reais são feitos de acordo com o diagnóstico descrito no momento da internação, sendo mais difícil saber se casos de infecções, neoplasias e o uso de álcool são ou não separados dos casos de EH isolada.

A maior dificuldade ao comparar a melhora obtida com a de outros estudos de intervenção é que na maior parte deles o tratamento foi feito para todos os participantes por um período fixo de 7, 14, 21 ou mais dias e a média do tempo de internação em nosso estudo foi de 5,6 dias (vários indivíduos foram tratados por 2 a 4 dias). A queda do grau e do índice de EH (IEH) foi evidente nos dois grupos, sem diferença significativa entre eles até o momento, como em outros dois estudos semelhantes (Festi et al., 1993; Paik et al., 2005).

O primeiro incluiu apenas casos de EH grau 1. Parte do estudo, com 35 indivíduos, dividiu-os em dois grupos e comparou resultados do 3º dia de rifaximina com o 5º dia de neomicina (3 gramas ao dia). Outra parte incluiu 21 indivíduos, divididos em grupos recebendo rifaximina e lactulose. Nas duas situações não houve diferença significativa na melhora clínica dos participantes de acordo com a droga usada (Festi et al., 1993).

O segundo estudo incluiu portadores de EH graus 1 a 3, com 32 deles recebendo rifaximina e 22 tratados com lactulose. Esse estudo fez uso exatamente do mesmo IEH que o utilizado em nossa amostra, porém as avaliações foram feitas só antes e após o tratamento, que durou 7 dias. Também não foi encontrada diferença significativa na melhora clínica dos participantes de acordo com a droga usada. Houve queda do IEH de  $10,0 \pm 3,9$  para  $4,2 \pm 2,7$  no grupo lactulose e de  $11,3 \pm 3,9$  para  $5,0 \pm 4,1$  no grupo

rifaximina (Paik 2005). Em nosso estudo houve queda do IEH de  $12,8 \pm 3,4$  para  $7,6 \pm 2,0$  no grupo eritromicina e  $13,8 \pm 5,4$  para  $7,6 \pm 2,0$  no grupo neomicina.

Um trabalho com mais participantes incluiu 103 casos de EH de graus 1 a 3. Quinze deles foram excluídos. As avaliações de melhora foram feitas com 6 dias de tratamento, comparando rifaximina com lactitol, e demonstraram melhora significativa no grupo rifaximina (Mas et al., 2003). Entretanto, esse estudo foi criticado em um artigo de revisão pelo fato de não ter descrito os fatores precipitantes da EH (Lawrence e Klee, 2008), o que poderia ser até mesmo um viés de seleção.

Observando a melhora clínica obtida em nossa amostra (tabelas 7, 8, 10 e 11 e figura 6) e os resultados desses 3 estudos, fica evidente a dificuldade de se obter diferença significativa entre dois grupos usando apenas os graus de EH, IEH, grau de asterixis e valores de amônia. Assim, esperamos que a análise do tempo de internação seja realizada em novos estudos, complementando as informações necessárias para comparações entre os resultados.

Atualmente a escala de coma de Glasgow (ECG) tem sido pouco utilizada na comparação de tratamentos na EH, talvez porque muitos casos de EH grau 1 sejam incluídos sem alteração nenhuma da ECG. Porém essa escala mostrou-se bastante útil em nossa amostra de casos mais graves, em que poucos tiveram pontuação máxima no momento da internação (somente 2 no grupo eritromicina e 4 no neomicina). Foi comprovada inclusive sua correlação negativa com os dias de internação (tabela 11, figura 5). A melhora pode parecer pequena em número de pontos, mas é bem objetiva e um único ponto possui grande significado na escala.

Recentemente a ECG foi aplicada a uma amostra de 24 casos de coma hepático comparando tratamentos de L-carnitina com placebo, mostrando variações de  $10,6 \pm 1,3$  para  $5,9 \pm 3,2$  no grupo tratado e de  $10,4 \pm 1,4$  para  $9,2 \pm 1,7$  no grupo placebo (Malaguarnera 2006). Nossa amostra teve valores de  $12,8 \pm 2,1$  à admissão e apenas 3 casos não tiveram 15 pontos no momento da alta (óbitos excluídos). Consideramos que o uso da ECG é relevante também por seu valor como preditor de bacteremia e de mortalidade em portadores de cirrose descompensada (Karvellas et al., 2010). Além disso, a ECG tem boa correlação com escalas específicas para EH (Ortiz et al., 2007).

## **4.2 Análises laboratoriais**

Comparando valores de amônia em portadores de cirrose e EH, muitos pesquisadores acreditam que a correlação com os sinais e sintomas clínicos seja pobre, e que as dosagens podem causar interpretações equivocadas (Arora, Martin e Herbert, 2006). A necessidade de coleta, transporte e processamento sob cuidados especiais pode ser

responsável por algumas discrepâncias. Porém como a amônia ainda é considerada chave na fisiopatologia da EH, muitos estudos continuam realizando dosagens comparativas.

Diferentemente das variáveis clínicas, não foi possível observar nenhuma relação dos níveis de amônia sérica com a melhora clínica dos participantes do estudo. Os valores pré-tratamento foram de  $107,7 \pm 67,1 \mu\text{M/l}$  e caíram para  $76,6 \pm 55 \mu\text{M/l}$ . A grande variação entre os valores encontrados também foi observada em estudos semelhantes, como alguns dos citados previamente (Paik et al., 2005). De modo geral houve redução dos valores (as medianas pré e pós-tratamento foram 95 e 65, respectivamente), como pode ser observado nas tabelas 7, 8 e 10. Comparando as medianas nas tabelas 7 e 8, parece haver discreta vantagem da eritromicina, mas não houve diferença estatística significativa.

Houve queda de  $0,6 \pm 1,8$  pontos no escore Meld (mediana = 0,3), que talvez atingisse valores ainda mais baixos se os tempos de internação fossem maiores, ou se as análises fossem feitas após um período fixo de pelo menos uma semana, como em outros estudos semelhantes. A queda dos valores de ALT foi discutida nos itens anteriores. Houve discreta queda da AST ( $-4 \pm 39 \text{ U/l}$ ), da FA ( $-15 \pm 57 \text{ U/l}$ ), da GGT ( $-11 \pm 40 \text{ U/l}$ ), da uréia ( $-3,2 \pm 22 \text{ U/l}$ ) e da creatinina ( $-0,14 \pm 0,3 \text{ U/l}$ ), sem diferença significativa entre os grupos.

A correlação da PCR no momento da admissão hospitalar com o tempo de internação, outro dado inédito encontrado em nosso estudo, é mostrada na tabela 11 e na figura 4. Outros estudos já indicavam a importância do estado inflamatório na EH (Shawcross e Jalan, 2005; Seyan, Hughes e Shawcross, 2010), e recentemente a dosagem da PCR foi correlacionada à presença de EH em portadores de cirrose (Papadopoulos et al., 2010). Entretanto, esses trabalhos demonstram apenas a importância da inflamação na fisiopatologia e no diagnóstico da EH, entre dosagens de citocinas e da própria PCR. Nosso estudo traz agora a aplicação prática de um exame disponível para coleta e análises em hospitais e ambulatórios, demonstrando a correlação da PCR com o tempo de internação.

Na tabela 12 e na figura 7 também foi demonstrada, de forma inédita em um estudo de intervenção, a correlação entre a queda dos valores de PCR e o tempo de internação por EH, em indivíduos com cirrose e sem infecções (apenas 2 participantes tinham como causa da EH a infecção urinária, como mostrado na tabela 4).

Como já comentado, um estudo prévio mostrou resolução do hiper crescimento bacteriano no intestino delgado de portadores de cirrose que receberam antibióticos ou cisaprida (Madrid et al., 2001). A autora mostrou ainda que após 6 meses de uso dessas medicações houve melhora da função hepática dos participantes do estudo. Em outro estudo que também já comentamos nos itens anteriores, foram avaliados portadores de cirrose com e sem EH, e os autores mostraram correlação da PCR com a presença da EH (Papadopoulos et al., 2010). O trabalho que documentou a queda de ALT deixou claro que a inflamação hepática pode ser diminuída com o tratamento da EH feito por meio de

simbióticos, reduzindo o hipercrecimento intestinal de algumas bactérias potencialmente patogênicas, porém não foram documentados valores de PCR (Liu et al., 2004).

Nosso estudo complementa principalmente os achados desses três últimos, indicando ainda que durante o tratamento de portadores de cirrose e EH, mesmo na ausência de infecções, a dosagem de PCR pode adquirir importante valor prático, pois a queda dos valores iniciais pode ter valor prognóstico, e nesse caso seria um novo alvo terapêutico, talvez capaz de reduzir o tempo de internação nessa população.

## **5. Limitações do estudo**

Uma limitação inicial foi o tamanho da amostra, reduzido pelos critérios de exclusão adicionais, quase não utilizados em estudos de intervenção em EH, como o uso de lactulose, a presença de câncer, as infecções ou as doenças inflamatórias intestinais.

Não foi possível documentar informações sobre a flora, o trânsito ou a motilidade intestinal dos voluntários. Três deles foram levados ao Laboratório de Biomagnetismo, do Departamento de Física e Biofísica (IBB/UNESP), onde passaram por análises de trânsito orocecal e da motilidade do cólon ascendente (dados não mostrados). Porém todos tiveram que ser levados ao laboratório fora do período da internação, e a maioria dos outros participantes nem mesmo assim teve condições de fazer exames fora do hospital, impossibilitando as avaliações da motilidade intestinal.

A redução dos valores de ALT no grupo eritromicina foi um achado interessante, mas é importante ressaltar que existe uma flutuação desses valores na população. Buscamos minimizar a influência dessa flutuação usando a diferença entre o valor final e o inicial em cada indivíduo, fazendo com que o voluntário tenha sido seu próprio controle, mas ainda assim esse resultado deve ser interpretado com cautela.

O estudo não envolveu análises de custo-efetividade, que podem ser incorporadas aos resultados utilizando cálculos com base no valor médio das diárias em hospitais terciários. Além disso, comparando os preços das medicações usadas com outras, cada dose de eritromicina ou neomicina custa poucos centavos, enquanto a lactulose na dose de 60 ml por dia custa aproximadamente U\$ 150 por mês, e a rifaximina chega a custar U\$ 900 a 1120 por mês (Bajaj e Riggio, 2010). Essas informações também devem ser lembradas antes de se iniciar o uso de novas medicações (tabela 1).

# CONCLUSÕES

“Concluir algo enquanto pesquisamos não quer dizer que a pesquisa está concluída.”

A eritromicina é um antibiótico de grande potencial para tratamento da encefalopatia hepática, mesmo em doses normalmente consideradas como baixas;

Os participantes do estudo que receberam eritromicina tiveram menor tempo de internação, não só quando comparados aos que receberam neomicina como também quando comparados aos resultados obtidos na literatura, mostrando uma possível vantagem da eritromicina frente aos tratamentos convencionais;

Os participantes do estudo que receberam eritromicina tiveram queda significativa dos valores de alanina aminotransferase (ALT) sérica, mostrando outra possível vantagem da eritromicina quando comparada à neomicina;

Na amostra total, os valores de proteína C reativa (PCR), do índice de encefalopatia hepática (IEH) e da escala de coma de Glasgow (ECG) no momento da admissão hospitalar apresentaram correlação com o tempo de internação por encefalopatia hepática;

Na amostra total, dentre as mudanças no perfil de exames bioquímicos durante o tratamento, a variação da PCR teve correlação positiva com o tempo de internação, acrescentando um novo alvo terapêutico a ser considerado na EH;

Não foram encontrados eventos adversos ou efeitos colaterais que pudessem ser nitidamente atribuídos aos antibióticos utilizados.

# **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**“Os exames grosseiros, os relatos criticados e as opiniões contundentes do passado nos encorajam não só a divulgar novidades, mas a aceitar seus julgamentos no futuro.”**

Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:617-26.

Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2004;328:1046.

Arora S, Martin CL, Herbert M. Myth: Interpretation of a single ammonia level in patients with chronic liver disease can confirm or rule out hepatic encephalopathy. *Can J Emerg Med.* 2006;8:433-5.

Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of Cognitive Impairment after Resolution of Overt Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;138:2332-40.

Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:537-47.

Bajaj JS, Riggio O. Drug therapy: Rifaximin. *Hepatology.* 2010;52:1484-8.

Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, Fan ZP, Zhang GS, Huang YQ, et al. Assessment of health-related quality of life in chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:3003-8.

Barré J, Mallat A, Rosenbaum J, Deforger L, Houin G, Dhumeaux D, et al. Pharmacokinetics of erythromycin in patients with severe cirrhosis. Respective influence of decreased serum binding and impaired liver metabolic capacity. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23:753-7.

Bass N. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;25 Suppl 1:23-31.

Bérubé D, Kirouac D, Croteau D, Bergeron MG, Lebell M. Plasma bactericidal activity after administration of erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate to healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1227-30.

Blanc P, Daurès JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G, et al. Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994;18:1063-8.

Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy – Practice Guidelines. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1968-76.

Bouin M, Vincent C, Bouhier K, Debruyne D, Fatore A, Piquet MA, et al. Increased oro-cecal transit time in grade I or II hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:1240-4.

Bragagnolo Jr. MA, Teodoro V, Lucchesi LM, Ribeiro TCR, Tufik S, Kondo M. Detecção de encefalopatia hepática mínima através de testes neuropsicológicos e neurofisiológicos e o papel da amônia no seu diagnóstico. *Arq Gastroenterol*. 2009;46:43-9.

Caron F, Bouaniche M, Delatour F, Ducrotte P, Torlotin JC, Denis P, et al. Effects of two oral erythromycin ethylsuccinate formulations on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:1796-800.

Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, Boix J, Felipe V. Inflammation and hepatic encephalopathy: ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. *Hepatology*. 2007;46:514-9.

Cardenas A, Ginès P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42:S124-33.

Cervera JL, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol*. 2003;2:122-30.

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: Saunders; 1964. p.50-64.

Croteau D, Bergeron MG, Lebel M. Pharmacokinetic advantages of erythromycin estolate over ethylsuccinate as determined by high-pressure liquid chromatography. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:595-603.

Curry JI, Lander TD, Stringer MD. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:595-603.

Deane A, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Nguyen NQ, et al. Mechanisms underlying feed intolerance in the critically ill: Implications for treatment. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3909-17.

Felipo V. Contribution of altered signal transduction associated to glutamate receptors in brain to the neurological alterations of hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7737-43.

Festi D, Mazzella G, Orsini M, Sottili S, Sangermano A, Li Bassi S, et al. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a multicenter study of efficacy and safety. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1993;54:598-609.

Feighner SD, Tan CP, McKee KK, Palyha OC, Hreniuk DL, Pong SS, et al. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science*. 1999;284:2184-8.

Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):383-91.

Forsén KO, Wikberg R, Lehtonen L. Efficacy and tolerance of erythromycin acistrate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis in the elderly. *Chemotherapy*. 1993;39:443-52.

García P, Valenzuela N, Rodríguez MV, León E, Fernández H. Susceptibilidad antimicrobiana de *Campylobacter jejuni* aislado de coprocultivos en Santiago de Chile. *Rev Chil Infect*. 2009;26:511-4.

Gill RQ, Sterling RK. Clinical reviews: Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33:191-8.

Guillén JCQ, Gutiérrez JMH. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta*. 2006;365(1-2):1-8.

Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, Simrén M, Sjövall H, Stotzer PO, et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1362-70.

Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2010;53:849-55.

Hall KW, Nightingale CH, Gibaldi M, Nelson E, Bates TR, Di Santo AR. Pharmacokinetics of erythromycin in normal and alcoholic liver disease subjects. *J Clin Pharmacol*. 1982;22:321-5.

Henry J, Turner P, Garland M, Esmieu F. Plasma and salivary concentrations of erythromycin after administration of three different formulations. *Postgrad Med J*. 1980;56:707-10.

Kalaitzakis E, Josefsson A, Björnsson E. Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:46.

Karaivazoglou K, Assimakopoulos K, Thomopoulos K, Theocaris G, Messinis L, Sakellaropoulos G, et al. Neuropsychological function in Greek patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2007;27:798-805.

Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Austim M, Auzinger G, Bernal W, et al. Bacteremia, acute physiology and chronic health evaluation II and modified end stage liver disease are independent predictors of mortality in critically ill nontransplanted patients with acute on chronic liver failure. *Crit Care Med.* 2010;38:121-6.

Kroboth PD, Brown A, Lyon JA, Kroboth FJ, Juhl RP. Pharmacokinetics of single-dose erythromycin in normal and alcoholic liver disease subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21:135-40.

Kumamoto M, Toyonaga A, Inoue H, Miyakoda K, Morita Y, Emori K, et al. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: Hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1129-35.

Lakshmi CP, Ghoshal UC, Kumar S, Goel A, Misra A, Mohindra S, et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig Dis Sci.* 2010;55:1142-8.

Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2008;28:1019-32.

Lewis M, Howdle PD. The neurology of liver failure. *Q J Med.* 2003;96:623-33.

Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovia J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2004;39:1441-9.

Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F, Defilippi C. Long-Term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1251-5.

Malaguarnera M, Pistone G, Elvira R, Leotta C, Scarpello L, Liborio R. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7197-202.

Malaguarnera M, Pistone G, Astuto M, Vecchio I, Raffaele R, Lo Giudice E, et al. Effects of l-acetylcarnitine on cirrhotic patients with hepatic coma: randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2006;51:2242-7.

Mas A, Rodes J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2003;38:51-8.

- McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S, et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology*. 2005;41:801-8.
- Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:979-85.
- Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr Med Res Opin*. 1997;13:593-601.
- Morgan MY, Blei A, Grüngriff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, et al. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2007;22:389-405.
- Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: An Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:858-63.
- Motherisk - Hospital for Sick Children [Internet]. Toronto: Motherisk; 2010 [acesso 01 02 2011]. Disponível em: [http://www.motherisk.org/women/commonDetail.jsp?content\\_id=206](http://www.motherisk.org/women/commonDetail.jsp?content_id=206)
- Nagasako CK, Figueiredo MJO, Almeida JRS, Lorena SLS, Akasaka HM, Pavan CR, et al. Investigation of autonomic function and orocecal transit time in patients with nonalcoholic cirrhosis and the potential influence of these factors on disease outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:884-9.
- Nolan JP. The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology*. 1975;69:1346-86.
- Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology*. 2010; 52:1829-35.
- Ortiz M, Córdoba J, Doval E, Jacas C, Pujadas F, Esteban R, et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:859-67.
- Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J*. 2005;46:399-407.
- Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1273-81.

Papadopoulus N, Soultati A, Goritsas C, Lazaropoulou C, Achimastos A, Adamopouloos A, et al. Nitric oxide, ammonia, and CRP levels in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. Is there a connection? *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:713-9.

Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. Neostigmine for the treatment of acute hepatic encephalopathy with acute intestinal pseudo-obstruction in a cirrhotic patient. *J Korean Med Sci*. 2005;20:150-2.

Parsons RL, David JA, Raymond K, Stamp SM. Pharmacokinetics of intravenous erythromycin lactobionate. *J Int Med Res*. 1980;8 Suppl 2:15-23

Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F. Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial. *Ital J Gastroenterol*. 1991;23:175-8.

Pidoplichko VI, Dani JA. Acid-sensitive ionic channels in midbrain dopamine neurons are sensitive to ammonium, which may contribute to hyperammonemia damage. *PNAS*. 2006;103:11376–80.

Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:3-9.

Potthast H, Schug B, Elze M, Schwerdtle R, Blume H. Comparison of the bioavailabilities of erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate dry suspension preparations in steady state. *Pharmazie*. 1995;50:56-60.

Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:515-25.

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:648–52.

Ritz MA, Chapman MJ, Fraser RJ, Finnis ME, Butler RN, Cmielewski P, et al. Erythromycin dose of 70 mg accelerates gastric emptying as effectively as 200 mg in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2005;31:949-54.

Rose C, Kresse W, Kettenmann H. acute insult of ammonia leads to calcium-dependent glutamate release from cultured astrocytes, an effect of pH. *J Biol Chem*. 2005;280:20937-44.

Saslaw S, Carlisle HN. Serum antibacterial activity after oral suspensions and capsules of triacetyloleandomycin and erythromycin estolate. *Appl Microbiol*. 1970;19:370-4.

Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62(19-20): 2295-304.

Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3347-57.

Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology.* 1992;39:542-5.

Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:900-4.

Strauss E, Ribeiro MFGS. Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: prevalence and outcome. *Ann Hepatol.* 2003;2:41-5.

Sugarbacker SP, Revhaug A, Wilmore DW. The Role of the Small Intestine in Ammonia Production after Gastric Blood Administration. *Ann Surg.* 1987;206:5-17.

Van Thiel DH, Fagioli S, Wright HI, Chien MC, Gavalier JS. Gastrointestinal transit in cirrhotic patients: effect of hepatic encephalopathy and its treatment. *Hepatology.* 1994;19:67-71.

Walsh PJ, Veauvy CM, McDonald MD, Pamerter ME, Buck LT, Wilkie MP. Piscine insights into comparisons of anoxia tolerance, ammonia toxicity, stroke and hepatic encephalopathy. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007;147:332-43.

Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:95-110.

Ytrebø LM. Forstyrrelser i ammoniakmetabolismen ved leversvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2007;127:1514-7.

Ytrebø LM, Sen S, Rose C, Ten Have GA, Davies NA, Hodger S, et al. Interorgan ammonia, glutamate, and glutamine trafficking in pigs with acute liver failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;291:G373-81.

# **ANEXOS**

**“Procuramos a essência das coisas e das pessoas com sentidos pouco desenvolvidos, por isso as partes irrelevantes de hoje podem ser as mais importantes no futuro.”**

### Anexo 1 - Classificação de Child-Pugh modificada

	1	2	3
Ascite	não	moderada	severa
Encefalopatia Hepática	não	Graus I e II	Graus III e IV
Albumina	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirrubinas Totais	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Tempo de Protrombina ou RNI	Até 3 segundos ou até 1,7	4 a 5 segundos ou de 1,7 a 2,3	> 6 segundos ou acima de 2,3

**Resultado da soma: A = 5 ou 6 pontos;**  
**B = 7 a 9 pontos;**  
**C = 10 ou mais pontos**

(Child 1964, Pugh 1973)

### Anexo 2 - Cálculo do escore Meld

$$\text{MELD} = 0,957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10$$

No presente estudo não foram feitos arredondamentos do valor total do escore Meld.

Caso os valores de laboratório sejam menores que 1 arredonda-se cada um deles para 1,0. A creatinina pode ter valor máximo de 4,0, e caso o paciente esteja realizando diálise mais de duas vezes por semana o valor da creatinina automaticamente se torna 4,0.

(obtido a partir da PORTARIA Nº 1.160, DE 29 DE MAIO DE 2006 do Ministério da Saúde).

Também disponível via internet, na URL

[http://www.unos.org/SharedContentDocuments/MELD\\_PELD\\_Calculator\\_Documentation.pdf](http://www.unos.org/SharedContentDocuments/MELD_PELD_Calculator_Documentation.pdf)

### Anexo 3 - Ficha padrão para avaliação diária da encefalopatia hepática

Iniciais do(a) paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Horário: \_\_\_\_\_

Abertura ocular:

1) Escala de coma de Glasgow: \_\_\_\_\_

Resposta motora:

- ✓ obedece a comandos = 6
- ✓ localiza a dor = 5
- ✓ flexão inespecífica (retirada) = 4
- ✓ flexão hipertônica (decortic.) = 3
- ✓ extensão hipertônica (descerebr.) = 2
- ✓ sem resposta = 1

- ✓ espontânea = 4
- ✓ ao comando verbal = 3
- ✓ à dor = 2
- ✓ ausente = 1

Resposta verbal:

- ✓ orientado e conversando = 5
- ✓ desorientado e conversando = 4
- ✓ palavras inapropriadas = 3
- ✓ sons incompreensíveis = 2
- ✓ sem resposta = 1

2) Grau de encefalopatia hepática: \_\_\_\_\_

- Grau 1: confusão mental discreta, euforia ou depressão, déficit de atenção, lentidão psico-motora, desordenação, discurso arrastado, reversão do padrão de sono, possível asterixis;
- Grau 2: sonolência, letargia, lentidão psico-motora grave, nítida mudança de personalidade, comportamento inapropriado, desorientação intermitente, perda de controle esfinteriano, asterixis evidente;
- Grau 3: sonolência importante (porém ainda passível de despertar), incapacidade de efetuar qualquer teste mental, desorientação persistente, amnésia, ataques de fúria, discurso incoerente, confusão importante, asterixis provavelmente ausente;
- Grau 4: coma.

3) Grau de Asterixis (“flapping”): \_\_\_\_\_

- Grau zero: sem movimento de “flapping”
- Grau 1: tremor inconstante
- Grau 2: tremor contínuo
- Grau 3: sem condições de teste

4) Teste de conexão numérica (NCT): \_\_\_\_\_

- Grau zero: menos de 30 segundos (normal)
- Grau 1: de 31 a 50 segundos
- Grau 2: de 51 a 80 segundos
- Grau 3: de 81 a 120 segundos
- Grau 4: mais de 120 segundos ou sem condições de realizar o teste

---

Assinatura e iniciais do(a) examinador(a)

## Anexo 4 - Registro internacional do estudo

### Comparison Between Erythromycin and Neomycin Treatment of Hepatic Encephalopathy

**This study is ongoing, but not recruiting participants.**

First Received: March 31, 2010 No Changes Posted

<b>Sponsor:</b>	UPECLIN HC FM Botucatu Unesp
<b>Collaborators:</b>	Biophysics Department of Biosciences Institute - Unesp Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<b>Information provided by:</b>	UPECLIN HC FM Botucatu Unesp
<b>ClinicalTrials.gov Identifier:</b>	NCT01097811

#### ► Purpose

Comparison between the efficacy of two different antibiotics in patients with overt hepatic encephalopathy. The study is randomized, controlled and double-blinded.

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>
Hepatic Encephalopathy Hypertension, Portal Liver Cirrhosis	Drug: Erythromycin Drug: Neomycin

Study Type: Interventional

Study Design: Allocation: Randomized  
Control: Active Control  
Endpoint Classification: Efficacy Study  
Intervention Model: Factorial Assignment  
Masking: Double Blind (Subject, Investigator)  
Primary Purpose: Treatment

## ANEXO 5 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**unesp**  Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu 

Distrito Rubião Júnior, s/nº - Botucatu - SP  
CEP: 13.036-910  
Fone/Fax: (0xx14) 381 1-4143  
e-mail secretaria: cceb@fmb.unesp.br

 Regulamento Anexo da Resolução nº 30 da  
CNS nº 466/2002

---

Botucatu, 07 de abril de 2008 Of. 119/08-CEP

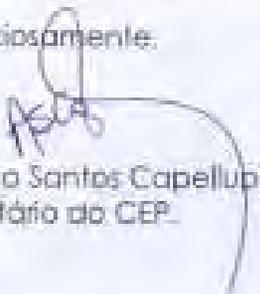
Ilustríssimo Senhor  
Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori  
Departamento de Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezado Dr. Caramori,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Ensaio clínico aleatorizado sobre a ação da entranicina no tratamento da encefalopatia hepática e na motilidade intestinal de pacientes com hipertensão portal", a ser conduzida por Fernando Gomes Romeiro, orientado por Vossa Senhoria, com a colaboração dos Prof.s Drs José Ricardo de Aruda Miranda e Giovanni Faria Silva, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07 de abril de 2008.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente:



Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP.

## **Anexo 6 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)

(P/ FAMILIAR RESPONSÁVEL PELO PACIENTE)

Mudanças de comportamento, sonolência, confusão mental, falta de atenção, perda de memória e até estado de coma podem ser causados por doenças do fígado. Nessas situações o melhor tratamento é o uso de antibióticos ou laxantes para evitar que produtos tóxicos do intestino causem esses sintomas, mas existem poucas pesquisas comparando antibióticos diferentes para mostrar qual deles faz com que o paciente melhore mais rápido.

Nesta pesquisa dois antibióticos serão usados para comparar os benefícios de cada um, com o objetivo de diminuir a produção de substâncias intestinais tóxicas que causam todos esses sintomas. Um dos antibióticos é o que se usa normalmente no mundo todo e o outro ainda não foi usado nesse tipo de tratamento, mas aumenta o funcionamento do intestino. Os pacientes que participarem dessa pesquisa não saberão qual dos dois medicamentos estarão recebendo e nem qual deles é melhor enquanto a pesquisa não terminar. Durante 5 dias serão feitos exames de sangue e avaliações médicas. Assim que o paciente melhorar fará um exame do funcionamento do intestino, sem que isso lhe cause nenhum tipo de dor. Qualquer problema durante o tratamento será prontamente comunicado ao médico responsável, que tomará rapidamente as providências para o bem-estar do paciente.

Os métodos empregados nesta pesquisa não envolvem dor ou qualquer desconforto, a não ser pelas coletas de exames de sangue. Os resultados podem ajudar os próprios pacientes, além de outras pessoas que precisem do tratamento com essas medicações.

Por saber dos benefícios que esta pesquisa possa trazer para as pessoas que sofram de doenças do fígado, eu, \_\_\_\_\_, portador (a) do RG: \_\_\_\_\_ familiar e responsável pelo paciente \_\_\_\_\_ (RG: \_\_\_\_\_) autorizo que os procedimentos descritos acima sejam realizados. Estou consciente que assino um documento de duas vias de igual conteúdo, sendo que uma cópia fica comigo e outra com os pesquisadores.

Estou ciente também que tenho a liberdade de recusar ou retirar meu consentimento sobre a pesquisa com o paciente a qualquer momento, sem nenhuma penalização e com a garantia de que meus dados pessoais e do paciente estão em sigilo e privacidade.

Botucatu, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ .

Assinatura do responsável : \_\_\_\_\_

Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Fernando Gomes Romeiro  
Depto. de Clínica Médica, distrito de Rubião Jr. s/n, Botucatu / SP  
[fgromeiro@fmb.unesp.br](mailto:fgromeiro@fmb.unesp.br)  
Fone: (14) 3811-6213

Orientador da pesquisa

Responsável Clínico

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Carlos Antônio Caramori  
Distrito de Rubião Jr. s/n, Botucatu / SP  
[caramori@fmb.unesp.br](mailto:caramori@fmb.unesp.br)  
Fone: (14) 3811-6213

\_\_\_\_\_  
Fernando Gomes Romeiro  
Distrito de Rubião Jr. s/n, Botucatu / SP  
[fgromeiro@fmb.unesp.br](mailto:fgromeiro@fmb.unesp.br)  
Fone: (14) 3811-6213

## Anexo 7 - Potenciais interações medicamentosas com a eritromicina

a) Inibição da metabolização hepática devido ao uso concomitante da eritromicina:

Aminofilina *	Estrógeno *F
Atorvastatina **	Glicocorticóides *F
Ácido retinóico *	Lovastatina **
Carbamazepina *	Quetiapina *
Cerivastatina **	Repaglinida *H
Ciclosporina *	Sildenafil *
Clobazan *	Tacrolimus */*
Clorpromazina *#	Teofilina F
Digoxina *	Terfenadina F
Ergotamina *£	Triazolam *
Fexofenadina *	Varfarina *¥
Flunitrazepan *	Anti-leucotrienos * ou F
* = aumento potencial do efeito do fármaco	F = aumento potencial do efeito glicocorticóide
** = risco remoto de miopatia	H = risco de hipoglicemia
# = risco de aumento do intervalo QT	*/* = aumento do efeito do fármaco e da ERY
£ = risco de necrose de extremidades	F = redução do efeito do fármaco e/ou da ERY
	¥ = risco potencial de sangramento

b) Inibição competitiva por ribossomos entre o fármaco e a eritromicina:

Clindamicina Cloranfenicol	Lincomicina
A interação poderia causar redução do efeito antimicrobiano	

c) Sinergismo antibacteriano entre o fármaco e a eritromicina:

Gentamicina Rifampicina	Sulfonamidas
A interação poderia causar aumento do efeito antimicrobiano	



fonte : P.R. Vade-mécum Brasil 2004-2005.Ink

**Anexo 8 - Teste de conexão numérica (parte A)**

**TCN - Teste de conexão numérica (prova)**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Grau de escolaridade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_  
Consumo de álcool (gr/d): \_\_\_\_\_  
Início: \_\_\_\_\_ Término: \_\_\_\_\_  
Tempo (segundos): \_\_\_\_\_ Pontuação: \_\_\_\_\_

---

Início

Final

## Anexo 9 - Certificação dos medicamentos: eritromicina



ATIVANDO PRINCÍPIOS  
ISO 9001:2008

### CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DA QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.: 1.01284-7  
Autorização Especial de Funcionamento M.S.: 1.20182-2

Página 5/6

Insumo : ERITROMICINA ESTOLATO EP NF 076.162 16/12/2009  
Lote : EET/P-083/08 #3 Origem : Tailândia Fabric : 27/10/2008  
Procedencia : Alemanha Validade : 01/09/2013  
Fórmula : C40H71NO14,C12H26O4S PM : 1056.4  
DCB : 03494 CAS : 3521-62-8 Frac: 581857 23/11/2009  
Categoria Terapeutica : ANTIBIOTICO / ANTIBACTERIANO / MACROLÍDEO

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	PÓ CRISTALINO BRANCO.	DE ACORDO
* SOLUBILIDADE	- PRATICAMENTE INSOLÚVEL EM ÁGUA, ÁCIDO CLORÍDRICO DÍLUIDO. - SOLÚVEL EM ACETONA. - FACILMENTE SOLÚVEL EM ALCÓOL.	DE ACORDO
* IDENTIFICAÇÃO	A) POR ESPECTROFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO. C) REAÇÃO CARACTERÍSTICA. D) REAÇÃO CARACTERÍSTICA.	DE ACORDO
* ÁGUA (K.F)	NÃO MAIS QUE 4,0%.	2,97%
* DOSEAMENTO	NÃO MENOS QUE 610 mcg/mg EM BASE ANIDRA.	638,5 mcg/mg
* DENSIDADE	APARENTE.	0,4151 g/mL
* pH	5,5 - 7,0. (0,4g EM 10 mL DE ÁGUA EM AGITAÇÃO POR 5 MINUTOS)	5,7
* CINZAS	SULFATADAS: MÁXIMO 0,5%.	0,28%
	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE:	
SUBS. RELATADAS	CUMPRE COM E P 2005.	DE ACORDO
ERITROMICINA	LIVRE: MÁXIMO 3%. (POR TLC)	MÁX. 3%
SULFATO	DE DODECIL: 23,0% - 25,5%.	24,96%

MONOGRAFIA : EP 5ª EDIÇÃO PÁGS. 1520 E 1521.  
LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE CUMPRE COM EP 5 EDIÇÃO 2005.

NOMENCLATURA : ERITROMICINA ESTOLATO.

#### Ficha de Segurança

SEGURANÇA : MANTER EM TEMPERATURA ABAIXO DE 30°C, UMIDADE RELATIVA: 60% +/- 5%.

Parer Técnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICAÇÕES

DBS (\*)Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certif de Análise do Fabricante

  
Dra. Círcia Mesquita Lima  
Farmacêutica Responsável Técnica  
CRF-SP: 25.721

  
Dra. Vera Lúcia Marques Pereira  
Farmacêutica Responsável Técnica Substituída  
CRF-SP: 21.980

As assinaturas são válidas somente quando acompanhadas de nota fiscal

DEG IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.

Rua Jurupari 775 / 779 / 803 - Cep 04348.070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP  
Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br

## Anexo 10 - Certificação dos medicamentos: neomicina

A Pharma Nostra tem uma equipe técnica que assegura a integridade e a **Qualidade Total** do produto que chega até você. É a certeza de poder contar sempre com o melhor.



Superação. Nossa principal realidade privada.

### CERTIFICADO DE ANÁLISE

INSUMO:	SULFATO DE NEOMICINA			Pág 1
ORIGEM/PROCEDÊNCIA:	CHINA	DATA DE ANÁLISE:	22/05/2009	
LOTE PHARMA NOSTRA:	09051444A	LOTE FABRICANTE:	200901052	
DATA DE FABRICAÇÃO:	Fevereiro/2009	DATA DE VALIDADE:	Fevereiro/2013	
CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM:	TEMPERATURA ENTRE 15°C a 30°C			
FM: C <sub>23</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>17</sub> SO <sub>4</sub> .	DCB: 06284			
PM: 711	CAS: 1405-10-3			
DATA DE EMISSÃO:	02/06/2009	NF:	3-029.258	ORDEM FRACIONAMENTO:
				1717-09
TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS	REFERÊNCIAS	
Descrição*	Pó branco a levemente amarelado	Pó levemente amarelado	USP - 31	
Identificação*	Positivo para sulfato	Positivo	USP - 31	
pH*	5,0 - 7,5	5,56	USP - 31	
Perda por Dessecação*	≤ 8,0% (3 horas / 60°C à vácuo)	0,32%	USP - 31	
Solubilidade*	Facilmente solúvel em água; muito pouco solúvel em álcool, insolúvel em acetona, em clorofórmio e em éter.	Conforme	USP - 31	
Teor (Base Anidra)	≥ 600 UI/mg	665 UI/mg	USP - 31	
TESTES ADICIONAIS				
Densidade*	Informativo (Sem compactação)	0,43 g/ml	Met.Geral FB IV	

\*Resultados obtidos em análise realizada no Laboratório de Controle de Qualidade Pharma Nostra (UNIDADE ANAPOLIS). Os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

LEGENDA DAS REFERÊNCIAS: FB (Farmacopeia Brasileira) / USP (United States Pharmacopoeia) / EP (European Pharmacopoeia) / BP (British Pharmacopoeia) / JP (Japanese Pharmacopoeia) / MG (Método Geral farmacopeico) / Fabricante (especificação e metodologia conforme o fabricante do insumo) / Informativo (resultado fornecido como informativo pelo LCO Pharma Nostra).

uso tópico -  $F_{eq} = 1,43$   
 uso oral - s/f

Daniel da  
 050669.

CONCLUSÃO: ( X ) Aprovado ( ) Reprovado

*D. Rocha*  
 Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade  
 Danielle Rocha Barbosa - CRF-GO Nº 9222

*Wep*  
 Responsável Técnico  
 Amin Gabriel Gebrim - CRF-GO Nº 1829



**MATRIZ RIO DE JANEIRO**  
 R. Aquidatã, 1144 Méier | Rio de Janeiro RJ  
 CEP 20720-295 | 21.2141.1555

**FILIAL ANAPOLIS**  
 Via Pimenta 5D-Gel, 10 ANO 01, 5/14 Dasa | Anápolis GO  
 CEP 75133-600 | 62.4014.0700

**FILIAL CAMPINAS**  
 Rua Estácio de Sá, 530 | Campinas SP  
 CEP 13080-010 | 19.2161.4000

www.pharmanostra.com.br  
 0800 707 0706

Anexo 11 - Certificação dos exames laboratoriais

# 2009

## Certificado de Proficiência em Ensaio Laboratoriais

Certificamos que o(a)

**Unesp - Universidade Estadual  
Paulista**

Campus de Botucatu - Fac.de Medicina  
Rubião Junior  
Botucatu/SP

participou, com assiduidade do Ensaio de Proficiência e obteve ótimo  
desempenho nos exames listados, durante o ano de 2009.

  
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica  
Medicina Laboratorial

  
ControlLab