

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
REVISÃO SISTEMÁTICA: ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO  
DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA**

Maicon Falavigna

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Porto Alegre, Junho de 2010

### CIP - Catalogação na Publicação

Falavigna, Maicon

Revisão sistemática: antibióticos no tratamento da encefalopatia hepática / Maicon Falavigna. -- 2010. 186 f.

Orientador: Bruce Bartholow Duncan.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Encefalopatia Hepática. 2. Revisão Sistemática. I. Duncan, Bruce Bartholow, orient. II. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
REVISÃO SISTEMÁTICA: ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO  
DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA**

Maicon Falavigna

Orientador: Prof.Dr. Bruce Bartholow Duncan

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.  
2010

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos – Livre docente em Gastroenterologia. Programa de Pós Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Prof. Dr. Otávio Berwanger – Pós-doutor em Epidemiologia. Programa de Pós Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dra. Carisi Anne Polanczyk – Doutora em Cardiologia. Programa de Pós Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e unidades	6
Resumo	7
Abstract	9
1. Apresentação	11
2. Introdução	12
3. Revisão da literatura	14
3.1. Revisão sistemática e metanálise	14
3.1.1. Revisão sistemática	14
3.1.2. Revisão narrativa	15
3.1.3. Limitações de estudos individuais	16
3.1.4. Elaboração de uma revisão sistemática	17
3.1.5. Metanálise	21
3.1.6. Heterogeneidade	23
3.1.7. Modelo de efeitos fixos e de efeitos aleatórios	25
3.1.8. Representação gráfica da metanálise	26
3.1.9. Limitações	30
3.2. Encefalopatia hepática	32
3.2.1. Classificação	32
3.2.2. Epidemiologia e significância clínica	34
3.2.3. Fisiopatologia	36
3.2.4. Apresentação clínica	39
3.2.5. Diagnóstico e avaliação	40
3.2.5.1. Grau do estado mental	41
3.2.5.2. Amônia sérica	42
3.2.5.3. Testes psicométricos	42
3.2.5.4. Testes neurofisiológicos	43
3.2.5.5. Índice de encefalopatia hepática	44
3.2.5.6. Exames de imagem	45
3.2.6. Tratamento	46
3.2.6.1. Dieta	46
3.2.6.2. Antibióticos	47
3.2.6.3. Dissacarídeos não-absorvíveis	49
3.2.6.4. Aminoácidos de cadeia ramificada (AACR)	50
3.2.6.5. L-ornitina L-aspartato (LOLA)	51
3.2.6.6. Antagonistas dos receptores benzodiazepínicos	51
3.2.6.7. Agonistas dopaminérgicos	52
3.2.6.8. Inibidores da urease	52
3.2.6.9. Probióticos	52
3.2.6.10. Benzoato de sódio	53
3.2.7. Síntese da revisão da literatura a respeito dos antibióticos na EH	53
4. Objetivos	55
5. Referências bibliográficas	56
6. Artigo	64
7. Considerações Finais	95

8. Anexos	96
Anexo I – Projeto de mestrado	97
Anexo II – Formulário para extração de dados	118
Anexo III – Relação dos artigos excluídos	120
Anexo IV – Informações sobre os artigos incluídos	126

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

AAA	Aminoácidos aromáticos
AACR	Aminoácidos de cadeia ramificada
ANA	Ácido nicotino-hidroxiâmico
CCTR	Central de registros de ensaios clínicos da Cochrane ( <i>The Cochrane Controlled Trial Register</i> )
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
df	Graus de liberdade
EEG	Eletroencefalograma
EH	Encefalopatia hepática
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EP	Erro padrão
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration – órgão americano regulador de medicamentos e suplementos alimentares
g	Grama
GABA	Ácido gama-aminobutírico
I <sup>2</sup>	Inconsistência
IC	Intervalo de confiança
LOLA	L-ornitina L-aspartato
MBE	Medicina baseada em evidências
mg	Miligrama
NH <sub>3</sub>	Amônia
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Cátion amônio
NNT	Número necessário para tratar
OR	Razão de chances ( <i>odds ratio</i> )
Q	Valor do teste do chi-quadrado
RNM	Ressonância nuclear magnética
RR	Risco relativo
RS	Revisão(ões) sistemática(s)
SMD	Diferença padronizada das médias ( <i>standardized mean difference</i> )
SNC	Sistema nervoso central
TCN	Teste de conexão numérica
TIPS	Derivação intra-hepática porto-sistêmica transjugular ( <i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i> )
WMD	Diferença ponderada das médias ( <i>weighted mean difference</i> )

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica representada por diminuição reversível da função neurológica, causada pela insuficiência hepática. É caracterizada por alterações súbitas – e por vezes intermitentes – na memória, personalidade, concentração, nível de consciência e coordenação motora, podendo evoluir para o estado de coma e morte. A abordagem clássica para a EH inclui suporte clínico, identificação e correção das causas precipitantes e o uso de dissacarídeos não-absorvíveis, como a lactulose e o lactitol, e/ou antibióticos. Enquanto o uso dos dissacarídeos são amplamente difundidos, não há consenso quanto ao uso de antibióticos como agentes terapêuticos na EH. O presente estudo tem por objetivo avaliar os benefícios e os riscos da utilização de antibióticos no tratamento da EH, comparando-os com as demais terapias disponíveis.

**MÉTODOS:** Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito dos antibióticos no tratamento da EH. Os desfechos principais são a ausência de melhora na EH e a mortalidade total, a serem comparados com as demais alternativas para o tratamento desta síndrome.

**RESULTADOS:** Vinte e oito estudos foram incluídos, em sua maioria com fraco rigor metodológico e com pequeno tamanho amostral. Doze compararam antibióticos a dissacarídeos não-absorvíveis e dez compararam diferentes regimes antibióticos. Não houve achados significativos relacionados à mortalidade total. Em relação à melhora clínica, os antibióticos apresentaram superioridade quando comparados aos dissacarídeos



(RR 0,82, IC95% 0,68 a 1,00 para ausência de melhora na EH), além de tendência para resolução dos sintomas (RR 0,78, IC95% 0,58 a 1,05 para ausência de recuperação). Para ausência de melhora, na análise de sensibilidade, os estudos avaliando pacientes com EH crônica e os estudos com a co-administração de agentes catárticos apresentaram benefício mais evidente dos antibióticos frente aos dissacarídeos (RR 0,50, IC95% 0,28 a 0,89 na EH crônica; RR 0,82, IC 95% 0,67 a 0,99 com a co-administração de catárticos). Para ausência de recuperação, a rifaximina foi superior a neomicina quando comparada aos dissacarídeos (RR 0,68; IC95% 0,51 a 0,91 vs. RR 0,96, IC95% 0,84 a 1,11;  $P = 0,04$ ). Adicionalmente, a rifaximina apresentou tendência a superioridade quando comparada aos demais antibióticos (RR 0,61, IC95% 0,34 a 1,09 para ausência de melhora). Não houve relato de eventos adversos sérios relacionados aos tratamentos avaliados. Os eventos mais comuns foram aqueles associados ao trato gastrointestinal, principalmente nos pacientes em uso de dissacarídeos. Por sua vez, não foi incomum a alteração da função renal em vigência do uso de neomicina.

**CONCLUSÃO:** Atualmente as evidências são insuficientes para determinar o real benefício dos antibióticos no tratamento da EH. Encontramos superioridade dos antibióticos comparando-os aos dissacarídeos não-absorvíveis, entretanto esses dados apresentam significância limítrofe e possíveis modificadores de efeito. Não dispomos de comprovação sobre qual regime antibiótico é o mais efetivo manejo da EH, sendo necessário mais estudos para este propósito. Da mesma forma, as evidências sobre a adjuvância do uso de antibióticos em associação a dissacarídeos não nos permitem conclusões adicionais.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome characterized by a reversible decrease in neurological function, caused by hepatic insufficiency. It is characterized by sudden - and sometimes intermittent - changes in memory, personality, concentration, level of consciousness and motor coordination, and can progress to coma and death. The classic approach to HE includes clinical support, identification and correction of precipitating causes, and the use of non-absorbable disaccharides, such as lactulose and lactitol, and / or antibiotics. While the use of disaccharides is widespread, there is no consensus on the use of antibiotics as therapeutic agents in HE. The present study aims to evaluate the benefits and risks of the use of antibiotics for the treatment of HE.

**METHODS:** Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials evaluating the effect of antibiotics on the treatment of HE, in comparison to alternatives for the treatment of this syndrome. The main outcomes are lack of improvement of HE and mortality.

**RESULTS:** Twenty-eight studies were included, mostly with poor methodological rigor and small sample size. Twelve compared antibiotics to nonabsorbable disaccharides and ten studies compared different antibiotic regimens. There were no significant difference observed on mortality. Antibiotics, compared to disaccharides, were more effective on clinical improvement of HE symptoms (RR 0.82, 95% CI 0.68 to 1.00 for lack of improvement; RR 0.78, 95% CI 0.58 to 1.05 for lack of recovery). In the sensitivity

analysis, we observed a larger benefit for antibiotics, compared to disaccharides, in studies evaluating patients with chronic HE (RR 0.50, 95% CI 0.28 to 0.89 for lack of improvement) and in studies with co-administration of cathartic agents (RR 0.82, 95% CI 0.67 to 0.99 for lack of improvement). For lack recovery, rifaximin was superior to neomycin when compared to disaccharides (RR 0.68, 95% CI 0.51 to 0.91 vs. RR 0.96, 95% CI 0.84 to 1.11, P = 0.04). In addition, rifaximin showed better results, although non-significant, when compared to other antibiotics (RR 0.61, 95% CI 0.34 to 1.09 for lack of improvement). There were no report of serious adverse events related to the evaluated interventions.

**CONCLUSION:** Currently, the evidence is insufficient to determine the real benefit of antibiotics in the treatment of HE. In this systematic review, antibiotics were superior to nonabsorbable disaccharides, however, borderline statistical significance and possible effect modifiers were observed. In addition, is unclear which antibiotic regimen is the most effective for HE treatment, with need of further studies for this purpose. Likewise, the evidence available for the use of antibiotics in combination with disaccharides does not allow additional conclusions.

# **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Revisão Sistemática: Antibióticos no Tratamento da Encefalopatia Hepática”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 22 de junho de 2010.

O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, revisão da literatura e objetivos
2. Artigo
3. Considerações finais

Documentos de apoio, incluindo o projeto de pesquisa, estão apresentados nos anexos.

## 2. INTRODUÇÃO

Devido ao grande volume de informações científicas geradas na área da saúde, há a necessidade de sínteses que facilitem o acesso às mesmas, possibilitando conclusões baseadas na combinação dos resultados oriundos de múltiplas fontes.

As práticas baseadas em evidência, apesar de não estarem isentas de críticas, podem contribuir para a consistência da fundamentação de uma decisão clínica.

Medicina Baseada em Evidências (MBE) pode ser definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências na tomada de decisões relativas à prática com pacientes individuais, unindo evidências produzidas em pesquisa com a experiência clínica (Sackett et al., 1996). A MBE não exclui a experiência e o conhecimento clínico individual, no entanto preconiza que estes devem estar associados às evidências objetivas (Sackett et al., 1996).

A revisão sistemática (RS) é um tipo de investigação científica que tem por objetivo reunir, avaliar criticamente e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários (Cook, Mulrow & Haynes, 1997). Ela também objetiva responder a uma pergunta claramente formulada, utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar as pesquisas relevantes. Métodos estatísticos podem ser utilizados para analisar e sumarizar os resultados dos estudos incluídos.

Na gastroenterologia e na medicina de urgência, o manejo da encefalopatia hepática (EH) é assunto controverso quanto à melhor abordagem. Enquanto a utilização de dissacarídeos não-absorvíveis, como a lactulose, é amplamente difundida, não há consenso quanto ao uso de antibióticos como agentes terapêuticos, isolados ou adjuvantes, na EH.

Devido às incertezas, que suscitam controvérsias quanto ao uso de antibióticos no tratamento da EH, planejamos realizar este estudo de RS.

## **3. REVISÃO DA LITERATURA**

### **3.1. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

#### **3.1.1. Revisão Sistemática**

A revisão sistemática (RS) é um método utilizado na avaliação de um conjunto de dados simultâneos. Busca coletar toda a evidência empírica que se encaixa em critérios de elegibilidade pré-definidos, com o objetivo de responder uma questão específica. Utiliza métodos sistemáticos que são selecionados com o objetivo de minimizar vieses, assim fornecendo resultados mais confiáveis, com os quais conclusões podem ser feitas e decisões tomadas (Green et al., 2008).

As RS ajudam os profissionais da saúde a se manterem atualizados, fornecem evidências para os tomadores de decisão julgarem os riscos e os benefícios das intervenções, dão subsídio para o desenvolvimento de diretrizes assistenciais, proporcionam informações sobre estudos prévios para potenciais fontes de financiamentos de novas pesquisas e ajudam editores a julgar os méritos de demais estudos serem aprovados para publicação (Liberati et al., 2009).

As principais orientações para a realização de uma RS são fornecidas por centros ligados ao movimento da prática baseada em evidências, destacando-se a Colaboração Cochrane, na Inglaterra, que também reúne revisões concluídas e que são constantemente atualizadas. Há também diretrizes sobre publicação de RS, das quais destacam-se o

QUOROM (Moher et al., 1999) e o PRISMA (Liberati et al., 2009), desenvolvidas com o objetivo de assegurar transparência e qualidade na elaboração e publicação das revisões.

Segundo o manual da Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções, características fundamentais de uma RS são (Green et al., 2008):

- Claro conjunto de objetivos com critérios de elegibilidade para os estudos definidos *a priori*;
- Metodologia explícita e reprodutível;
- Sistemática de busca bibliográfica que procure identificar todos os estudos que contemplam os critérios de elegibilidade;
- Avaliação da validade dos resultados dos estudos incluídos;
- Síntese e apresentação sistemática dos achados destes estudos.

### **3.1.2. Revisão Narrativa**

A RS apresenta diversas vantagens frente à revisão narrativa tradicional. Primeiro, a revisão narrativa é subjetiva, portanto, propensa a um maior número de vieses e erros (Teagarden, 1989).

Sem a orientação de regras formais, os revisores inevitavelmente discordarão sobre assuntos básicos como qual tipo de estudo é apropriado para ser incluído e como ponderar quantitativamente as evidências fornecidas. Inclusão seletiva de artigos para sustentar o ponto de vista do autor é comum. Isso é ilustrado pelo fato do número de citações de um ensaio clínico estar relacionado aos seus resultados, com estudos em consonância com o ponto de vista do autor sendo mais frequentemente citados do que os



que não o são. Uma vez selecionado um conjunto de referências, uma forma usual de revisar os resultados é contar o número de estudos que suportam cada um dos pontos de vista, sendo escolhido aquele que contenha um maior número de estudos a seu favor. Esse procedimento é inadequado, uma vez que ignora fatores importantes como tamanho amostral, tamanho do efeito e o delineamento dos estudos. Isso permite que revisores utilizando métodos tradicionais cheguem a conclusões diferentes sobre uma mesma questão de pesquisa. A metodologia empregada nas RS permite aos pesquisadores uma avaliação mais objetiva, ajudando a resolver incertezas onde pesquisas originais e revisões narrativas são discordantes (Egger, Smith & O'Rourke, 2001).

### **3.1.3. Limitações de Estudos Individuais**

Varição amostral significa que a estimativa de um tamanho de efeito irá variar, mesmo entre estudos realizados sob um mesmo protocolo, em populações idênticas. Quanto menor for o estudo, maior será a variação amostral. O número de pacientes incluídos nos ensaios clínicos são freqüentemente inadequados, especialmente para demonstrar diferenças em desfechos clinicamente relevantes, portanto um estudo individual freqüentemente falha em detectar ou excluir com relativa certeza, modestas, mas importantes diferenças, entre dois tratamentos distintos (Egger, Smith & Sterne, 2001).

Abordagens meta-analíticas são métodos interessantes para potencializar o poder explanatório das pesquisas até então realizadas. Dados de pacientes em estudos comparáveis avaliando intervenções semelhantes são considerados. Dessa forma, o número necessário de pacientes para demonstrar uma determinada associação

cl clinicamente relevante pode ser atingido. As RS também podem contribuir a respeito da aplicabilidade dos resultados dos estudos. Os achados de um estudo em particular podem ser válidos apenas na população restrita em que foi pesquisada, contudo, se diversos trabalhos apresentam resultados semelhantes em diferentes populações, é um indício de que o efeito da intervenção sob investigação pode ser generalizável (Egger et al., 2001).

#### **3.1.4. Elaboração de uma Revisão Sistemática**

RS devem ser vistas como estudos observacionais da evidência. As etapas na condução de uma RS estão apresentadas no quadro 1 e são semelhantes as de qualquer outro projeto de pesquisa: envolve a formulação do problema, coleta e análise de dados e interpretação dos resultados. Da mesma forma, um protocolo de estudo detalhado, com especificação dos objetivos, dos subgrupos de interesse, dos métodos e critérios a serem empregados para a identificação e seleção dos estudos relevantes, extração e análise dos dados, deve preceder a elaboração da revisão. A importância disso está em evitar que as decisões sejam influenciadas pelos dados coletados (Egger & Smith, 2001). Alterações posteriores no protocolo deverão ser especificadas e justificadas.

Quadro 1 - Etapas na condução de uma revisão sistemática

1 – Formular a questão da revisão
2 – Definir os critérios de inclusão e de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participantes</li> <li>• Intervenções e comparações</li> <li>• Desfechos</li> <li>• Delineamentos dos estudos e qualidade metodológica</li> </ul>
3 – Estratégias de busca
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>The Cochrane Controlled Trial Register (CCTR)</i></li> <li>• Bases eletrônicas de dados e de registros de ensaios clínicos não abrangidos pela CCTR</li> <li>• Verificação da lista das referências dos artigos relevantes</li> <li>• Pesquisa manual de revistas pertinentes</li> <li>• Contato com pesquisadores da área do estudo</li> </ul>
4 – Seleção dos estudos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elegibilidade dos estudos conferida por mais de um avaliador</li> <li>• Desenvolvimento de estratégias para resolver discordâncias</li> <li>• Registrar estudos excluídos e os motivos das exclusões</li> </ul>
5 – Avaliação da qualidade dos estudos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar a avaliação por mais de um observador</li> <li>• Utilizar classificação simples em vez de escalas de qualidade</li> <li>• Sempre avaliar a forma da alocação dos tratamentos, mascaramento e seguimento</li> <li>• Considerar o mascaramento dos avaliadores para autores, instituições e revistas</li> </ul>
6 – Extração de dados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenvolver e testar formulário para extração dos dados</li> <li>• Considerar extração dos dados por mais de um observador</li> <li>• Considerar o mascaramento dos avaliadores para autores, instituições e revistas</li> </ul>
7 – Análise e apresentação dos resultados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabular os dados dos estudos originais</li> <li>• Examinar o gráfico em floresta (<i>forest plot</i>)</li> <li>• Explorar possíveis fontes de heterogeneidade</li> <li>• Considerar metanálise de todos os estudos ou analisar subgrupos</li> <li>• Realizar análise de sensibilidade, examinar o gráfico em funil (<i>funnel plot</i>)</li> <li>• Registrar estudos excluídos</li> </ul>
8 – Interpretação dos resultados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar limitações, incluindo viés de publicação e demais vieses relacionados</li> <li>• Considerar a força da evidência</li> <li>• Considerar a aplicabilidade</li> <li>• Considerar medidas de impacto e benefício, como número necessário para tratar</li> <li>• Considerar implicações econômicas</li> <li>• Considerar implicações para pesquisas futuras</li> </ul>

Observação: os itens de 1 a 7 devem constar no protocolo de elaboração da revisão.  
Adaptado de Egger & Smith, 2001.

A formulação de objetivos detalhados e elaboração de uma questão de pesquisa a ser respondida é essencial para qualquer projeto. Deverá incluir a definição da população a ser estudada, as intervenções e os desfechos de interesse. Assim como são estabelecidos critérios de inclusão e exclusão de pacientes em ensaios clínicos, os critérios de elegibilidade em uma RS podem ser definidos como os tipos de estudos a serem incluídos, o que remete ao delineamento, à qualidade metodológica, à comparabilidade dos participantes, às intervenções, aos desfechos e ao seguimento (Egger & Smith, 2001). A qualidade dos ensaios clínicos pode influenciar os resultados (Schulz et al., 1995; Wood et al., 2008). Idealmente, apenas ensaios clínicos controlados, com randomização e alocação dos pacientes apropriadas, com adequada descrição do seguimento de todos os participantes inicialmente incluídos, preferencialmente com mascaramento de pacientes e avaliadores e metodologia apropriadamente descrita deveriam ser selecionados. Contudo, uma vez que poucos estudos se adequam a esses preceitos (Chan & Altman, 2005; Berwanger et al., 2009; Hopewell et al., 2010), opta-se por uma seleção mais abrangente para a revisão, com avaliação posterior de sua qualidade metodológica e análise de sensibilidade abrangendo esses critérios.

A busca na literatura deve ser abrangente e sensível, de forma a captar todos os estudos relevantes existentes. O ponto de partida é desenvolver uma lista de palavras-chaves para realizar uma busca padronizada, iniciando-a em bases de dados eletrônicas, como a central de registros de ensaios clínicos da Cochrane (*The Cochrane Controlled Trial Register – CCTR*), o PubMed, o EMBASE, entre outros. Realizar uma busca manual em revistas ou em anais de congresso pertinentes é uma prática aconselhável. Conferir as referências bibliográficas dos artigos selecionados é outra forma de ampliar a pesquisa. Por fim, contactar peritos no assunto da revisão e pesquisar trabalhos em bases de registros de ensaios clínicos em andamento (como o caso do [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), vinculado

ao National Institute of Health, dos EUA), é uma opção para captar estudos ainda não publicados. Deve-se por fim evitar restrições, como, por exemplo, selecionar artigos apenas publicados em língua inglesa.

Uma vez realizada a busca na literatura, conforme os critérios definidos no protocolo, devem ser selecionados os estudos elegíveis para a revisão. Estudos excluídos devem ser registrados, sendo relatados os motivos.

Deve-se proceder com a avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados, prestando especial atenção para a randomização, sigilo na alocação dos pacientes, mascaramento e seguimento. Outros aspectos como análise por intenção de tratamento, cálculo de tamanho amostral e financiamento da indústria farmacêutica também podem ser considerados. Para a avaliação da qualidade dos estudos, há diversos instrumentos desenvolvidos. A escala JADAD é uma das ferramentas mais utilizadas (Jadad et al., 1996). A colaboração Cochrane desenvolveu um instrumento, o qual sugere seu uso em suas revisões, que categoriza em adequado, inadequado (ou não realizado) ou incerto os seguintes domínios: geração da seqüência de randomização, sigilo na alocação dos pacientes aos grupos de tratamento, mascaramento dos pacientes e dos avaliadores, adequado registro do seguimento de todos os pacientes inicialmente randomizados e análise por intenção de tratamento (Higgins & Altman, 2008).

A extração dos dados deve ser realizada em um formulário padronizado e se preconiza o desenvolvimento de um teste piloto para avaliar a adequabilidade do mesmo à revisão em andamento.

É aconselhável que o trabalho de seleção, análise da qualidade e extração de dados seja sempre realizado por pelo menos dois investigadores, sendo desenvolvido um método para resolver discordâncias, como discussão com um terceiro avaliador. Outra prática sugerida, porém pouco utilizada, é o mascaramento dos investigadores para

autores, instituições e revistas dos artigos selecionados, na tentativa de que os avaliadores se isentem de conceitos prévios a respeito dos artigos.

A análise deve ser procedida conforme especificada no protocolo. Os dados dos estudos originais devem ser tabulados e agregados se o mesmo for aconselhável. Potenciais fontes de heterogeneidade devem ser exploradas, especialmente através de análise de sensibilidade. Avaliação para viés de publicação deve ser feita se possível.

A interpretação dos resultados consiste na parte mais subjetiva da RS. Não consta no protocolo, contudo, assim como nos demais estudos, deve incluir as contribuições, aplicabilidade e limitações da revisão.

### **3.1.5. Metanálise**

Metanálise é o uso de métodos estatísticos para sumarizar resultados de estudos independentes. Combinando informações de todos os estudos relevantes, a metanálise pode estimar os efeitos de uma determinada intervenção de forma mais precisa do que cada estudo individualmente (Green et al., 2008).

Para a elaboração de uma RS, é possível trabalhar com dados de diversas naturezas, contudo, para proceder com a abordagem meta-analítica, o resultado final de cada estudo deve ser expresso em uma medida padronizada, denominada tamanho do efeito (*effect size*).

Metanálises que consideram desfechos binários são as mais comuns. Para cada estudo individual é calculada uma mesma medida de associação, sendo mais freqüente o uso do risco relativo (RR) ou da razão de chances (*odds ratio* - OR), que expressarão o tamanho do efeito. Após, procede-se com a agregação das medidas a partir da ponderação

dos resultados dos estudos individuais. Uma vez obtidos esses dados, é possível calcular medidas de impacto e benefício, como o número necessário para tratar (NNT), assim como em qualquer ensaio clínico individual.

Para dados contínuos, utiliza-se a diferença ponderada das médias (*weighted mean difference* – WMD) entre os dois grupos de comparação quando possuímos as medidas em uma mesma escala. Quando as mensurações são realizadas em escalas distintas, sem a possibilidade de conversão à uma mesma unidade (por exemplo, testes psicométricos diferentes para avaliar um mesmo estado de saúde), utiliza-se a diferença padronizada das médias (*standardized mean difference* – SMD), que consiste na divisão da diferença das médias dos dois grupos pelo desvio padrão comum a eles, gerando assim um valor correspondente a diferença em desvios padrões entre as duas intervenções avaliadas.

Uma alternativa interessante, e que corresponde a um forte nível de evidência, é a elaboração de metanálises utilizando dados de pacientes individuais. Para tal há a necessidade da obtenção dos dados coletados para cada paciente, o que dificulta a utilização desse método (Stewart, Tierney & Clarke, 2008).

Metanálises envolvendo medidas repetidas (Peters & Mengersen, 2008), abordagem bayseana (Burgess & Thompson, 2010) e inseridas dentro do contexto de modelos mistos (Platt, Leroux & Breslow, 1999; Brown & Prescott, 2006) também podem ser realizadas, contudo o uso destes métodos ainda consiste em prática pouco comum.

### 3.1.6. Heterogeneidade

Inevitavelmente, estudos em uma RS irão diferir uns dos outros. Qualquer tipo de variabilidade entre os estudos de uma RS é chamada de heterogeneidade. Há diferentes tipos de heterogeneidade (Deeks, Higgins & Altman, 2008):

- a) Heterogeneidade clínica (ou diversidade clínica): dada pela variabilidade dos participantes, intervenções e desfechos estudados, como, por exemplo, duração do tratamento ou posologia administrada.
- b) Heterogeneidade metodológica (ou diversidade metodológica): dada pela variabilidade do delineamento dos estudos e do risco de vieses dos mesmos, como, por exemplo, mascaramento e sigilo na alocação.
- c) Heterogeneidade estatística: dada pela variabilidade do tamanho do efeito entre os estudos da RS, sendo resultante da diversidade metodológica, da diversidade clínica e do erro aleatório (acaso).

A heterogeneidade estatística pode ser identificada e mensurada através de testes estatísticos, contudo a ausência de significância não indica necessariamente homogeneidade da amostra. Formalmente é realizado o teste do qui-quadrado, que corresponde à probabilidade da variação observada no tamanho do efeito dos estudos individuais da RS ser devido ao acaso. Este teste geralmente é expresso no gráfico em floresta (*forest plot*) da metanálise.

Deve-se tomar cautela em relação à interpretação deste teste uma vez que o mesmo comumente apresenta baixo poder estatístico, especialmente em metanálises com pequeno número de estudos. Por este motivo o valor  $P$  considerado significativo é de 0,1 e não o valor convencional de 0,05.



Alguns epidemiologistas postulam que, por sempre existir diversidade clínica e metodológica nos estudos de uma metanálise, a presença de heterogeneidade é inevitável, assim sendo, o teste estatístico seria irrelevante para a análise (Higgins et al., 2003). Uma alternativa seria quantificar a heterogeneidade em vez de tentar detectá-la. Uma medida útil para esse propósito é a inconsistência ( $I^2$ ), dada por

$$I^2 = \left( \frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\% ,$$

onde Q é o valor do teste do qui-quadrado e df é o número de graus de liberdade do teste, e representa a porcentagem da variabilidade na estimativa do efeito ser devido à heterogeneidade em vez do acaso (Higgins et al., 2003). Utilizar pontos de corte para a interpretação da inconsistência exige cautela, uma vez que a importância da inconsistência depende de diversos fatores. Contudo, geralmente valores inferiores a 40% podem não representar heterogeneidade importante, enquanto valores superiores a 75% remetem a presença de heterogeneidade considerável (Deeks et al., 2008). Diferentemente do valor de probabilidade do teste do qui-quadrado, o valor da inconsistência não é afetado diretamente pelo número de estudos na análise (Borenstein et al., 2009c).

Na presença de heterogeneidade, há algumas estratégias que podem ser tomadas pelo investigador (Deeks et al., 2008):

- a) Conferir se os dados coletados estão corretos;
- b) Proceder com a RS qualitativa, sem realizar metanálise;
- c) Explorar as potenciais fontes de heterogeneidade, como, por exemplo, através de análises de sensibilidade, procedendo com análise de subgrupos ou meta-

regressão, levando em consideração características clínicas e metodológicas dos estudos individuais;

- d) Ignorar a presença de heterogeneidade, procedendo com metanálise utilizando o modelo de efeitos fixos;
- e) Incorporar a heterogeneidade na análise, procedendo com metanálise utilizando o modelo de efeitos aleatórios;
- f) Modificar a medida de efeito, como, por exemplo, alterar a medida de associação em desfechos dicotômicos (trocar RR por OR);
- g) Excluir estudos com efeitos discrepantes.

### **3.1.7. Modelo de Efeitos Fixos e de Efeitos Aleatórios**

As unidades de análise em uma metanálise são os estudos individuais. Para agregar os resultados em metanálise podem ser utilizado basicamente dois modelos: o modelo de efeitos fixos ou o modelo de efeitos aleatórios.

O modelo de efeitos fixos considera que todos os estudos pertinentes foram incluídos na metanálise. Considera os estudos idênticos e que a variação no tamanho do efeito dos mesmos é devida somente ao acaso. O peso de cada estudo na metanálise segue uma proporcionalidade maior a seu tamanho de amostra e a estimativa sumária resultante é mais precisa, possuindo intervalo de confiança (IC) menor (Borenstein et al., 2009b).

O modelo de efeitos aleatórios considera que os estudos incluídos são uma amostra do total de estudos sobre a questão de pesquisa. Considera que a variabilidade no efeito dos mesmos não é devida somente ao acaso, mas também a heterogeneidade entre eles. A ponderação dos estudos em metanálise é calculada de forma diferente, com

trabalhos menores recebendo proporcionalmente maior importância em relação ao modelo de efeitos fixos quanto maior for a heterogeneidade entre os eles. Como resultante, a estimativa sumária de efeito é mais conservadora, possuindo um IC maior. Esse modelo possui conceitualmente maior poder de generalização, contudo às custas de perda de poder estatístico (Borenstein et al., 2009d).

Outra possibilidade de análise – quando há a presença de covariáveis, como no caso de análise de subgrupos e meta-regressão –, é utilizar um modelo misto, onde geralmente é atribuído efeito aleatório aos estudos individuais (unidades de análise) e efeito fixo à covariável (por exemplo sexo, tempo de tratamento ou diferentes doses das intervenções comparadas com o grupo controle). Entretanto tal procedimento é incomum uma vez que necessita grande número de estudos para permitir poder estatístico adequado.

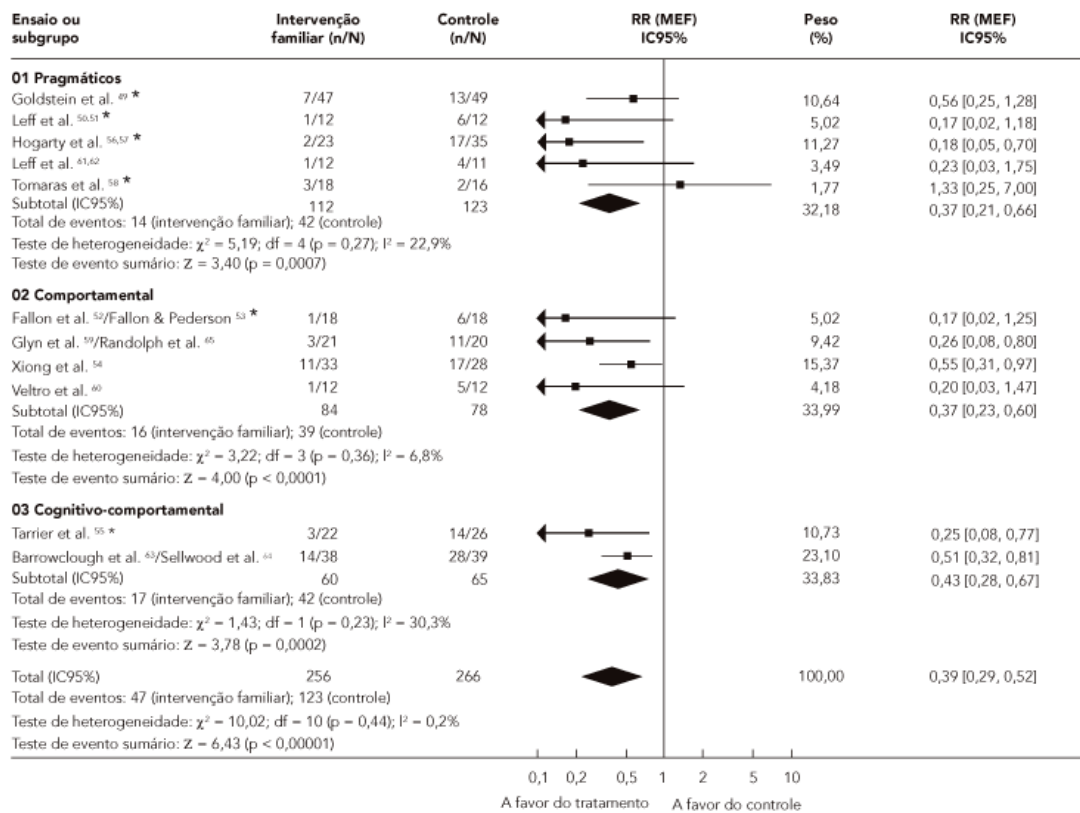
### **3.1.8. Representação Gráfica da Metanálise**

O gráfico representado na figura 1 (gráfico em floresta ou *forest plot*) consiste na representação gráfica dos resultados de uma metanálise, nesse caso, de uma RS desenvolvida por Rodrigues *et al*, sobre a eficácia da intervenção familiar para portadores de esquizofrenia em tratamento ambulatorial. A figura em questão sumariza os resultados das diversas abordagens, tendo recaída como desfecho (definida como recorrência dos sintomas ou aumento da intensidade dos mesmos).

A primeira coluna da figura corresponde à identificação do estudo (neste caso representado pelo autor e pela referência correspondente), subdivididos de acordo com a abordagem utilizada nos ensaios clínicos: métodos pragmáticos, comportamentais ou cognitivo-comportamentais. Na segunda e na terceira colunas estão representadas as

proporções de eventos de interesse (recaída) em cada estudo para os grupos intervenção e controle respectivamente. O valor apresentado na quinta coluna corresponde ao peso de cada publicação para o resultado agregado da metanálise. A quarta e a sexta colunas correspondem ao tamanho do efeito de cada estudo, aqui representado pelo RR e por seus respectivos IC de 95%, estando apresentado de forma gráfica na quarta coluna e de forma numérica na última.

Figura 1 – Gráfico em floresta (*forest plot*)



Após cada conjunto de estudos pertencentes a um mesmo subgrupo, encontram-se os resultados unificados, apresentando o tamanho do efeito comum aos grupos, sendo representado graficamente por um losango, onde seu centro corresponde ao tamanho do efeito e suas pontas ao IC. Abaixo são apresentados o valor do teste de heterogeneidade (qui-quadrado), a medida de inconsistência e o teste de hipóteses. No final do gráfico, são

apresentadas estas mesmas medidas, unificando os efeitos das três abordagens frente ao tratamento controle.

A Figura 2 consiste de dois gráficos em funil, o primeiro deles seguindo uma distribuição ideal (A) e o segundo apresentando forte assimetria (B). Cada ponto no gráfico representa um estudo e a sua totalidade constitui o conjunto de estudos de uma metanálise. O eixo X do gráfico representa o tamanho do efeito, enquanto o eixo Y corresponde ao inverso do erro padrão (EP), que por sua vez está relacionado ao tamanho amostral. A linha pontilhada corresponde ao verdadeiro tamanho do efeito para determinada intervenção.

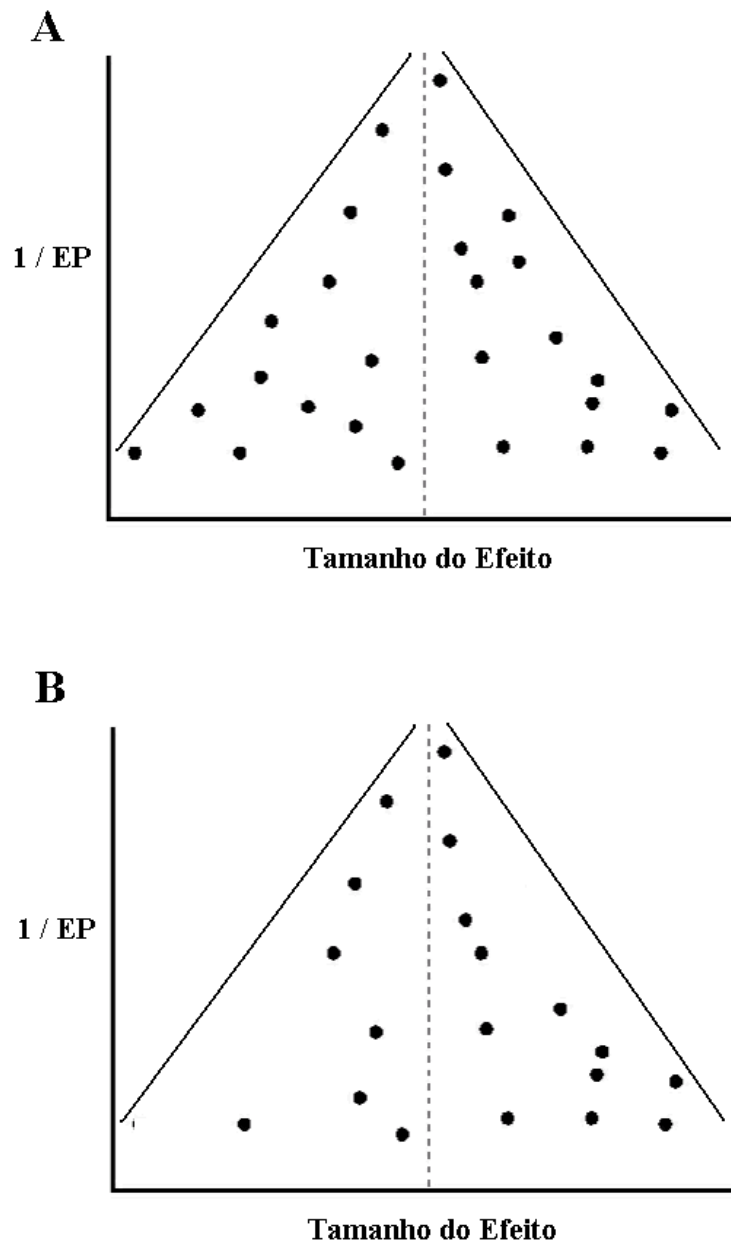
No primeiro gráfico (A) observamos que os estudos se distribuem simetricamente, tendo como centro a linha pontilhada, com os estudos maiores mais próximos à real medida de associação e com os menores se distribuindo em ambos os lados da linha, com maior dispersão quanto menor for o EP mesmos. No segundo gráfico (B) isso não acontece, havendo a impressão de que foram captados na revisão os estudos maiores – assim como no primeiro gráfico – e estudos pequenos com resultados favoráveis, porém não aqueles com amostra pequena e com ausência de resultados positivos.

Segundo Egger, as razões para encontrar assimetria no *funnel plot* são as seguintes (Egger, Smith & Phillips, 1997):

- a) Viés de seleção (de publicação, de localização, de idioma, de citação, de multiplicação);
- b) Heterogeneidade verdadeira (o tamanho do efeito difere de acordo com o tamanho do estudo, intensidade da intervenção e diferença de risco basal);
- c) Dados irregulares (estudos pequenos e de baixa qualidade, análises inadequadas, fraude);
- d) Escolha da medida de efeito;

e) Artefato ou acaso.

Figura 2 – Gráfico em funil (*funnel plot*)



(A) Gráfico em funil na ausência de assimetria. (B) Gráfico em funil assimétrico.

### **3.1.9. Limitações**

As RS consistem, essencialmente, em pesquisa retrospectiva baseada em dados secundários. Apesar das suas inúmeras vantagens frente as revisões narrativas tradicionais, segue propensa a diversos vieses (Borenstein et al., 2009a).

Em primeiro lugar, carregam consigo os vieses presentes em cada estudo individual, restando aos investigadores a identificação e descrição dos mesmos, além de subseqüentes análises de sensibilidade – se possível – considerando suas diferenças clínico-metodológicas. Sempre que os estudos originais não possuem qualidade adequada, os resultados de uma RS estarão comprometidos, independente de seu rigor metodológico (Zwahlen, Renehan & Egger, 2008).

A RS considera cada trabalho como unidade de estudo, assim, os resultados são focados nas diferenças dos estudos, não dos indivíduos. Dessa forma, um ensaio clínico individual pode ter maior poder na tomada de decisão em relação a um determinado paciente do que uma metanálise.

Além disso, como visto anteriormente, em uma RS o tamanho do efeito sumário sofre interferência da heterogeneidade, portanto, nem sempre há validade em agregar os estudos em metanálise. Caso isso aconteça, a medida de efeito global poderá não representar a realidade (Borenstein et al., 2009e).

Das limitações inerentes às RS, o viés de publicação merece atenção especial. Estudos com resultados positivos são publicados em forma de artigo com maior frequência, em revistas de maior impacto, geralmente em língua inglesa e são publicados em um período de tempo menor (por vezes gerando mais do que uma publicação com a mesma base de dados). Além disso, o relato seletivo de desfechos não é incomum, podendo ser publicados apenas os desfechos cujos resultados se mostraram favoráveis,

desconsiderando os demais. Como resultante temos metanálises propensas a apresentar benefício espúrio a favor de determinadas intervenções ou, então, propensas a aumentar artificialmente sua magnitude (Zwahlen, Renehan & Egger, 2008).

Isto posto, apesar dos benefícios das RS, faz-se necessária sua leitura crítica e avaliação criteriosa devido às suas potenciais limitações que podem levar a conclusões equivocadas.



## 3.2. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Encefalopatia hepática (EH), ou encefalopatia porto-sistêmica, representa uma diminuição reversível da função neurológica causada pela doença hepática. É caracterizada por alterações súbitas – e por vezes intermitentes – na memória, personalidade, concentração, nível de consciência e coordenação motora, podendo evoluir para o estado de coma e morte (Fitz, 2006; Schiano & Bodenheimer, 2002).

### 3.2.1 Classificação

A EH é classificada em três categorias, de acordo com a doença hepática de base, estando representada sua classificação no quadro 2. O tipo A ocorre em pacientes com insuficiência hepática aguda. O tipo B ocorre em pacientes sem doença hepática intrínseca, porém na presença de derivação da circulação porto-sistêmica. O tipo C corresponde a maioria dos casos e está relacionada a cirrose hepática com presença de derivações porto-sistêmicas ou de hipertensão portal. O tipo C é dividido em três subcategorias, podendo se apresentar de forma episódica (ocasional), persistente ou mínima (Ferenci et al., 2002).

Quadro 2 - Tipos de encefalopatia hepática

Tipo A	Encefalopatia associada a falência hepática aguda
Tipo B	Encefalopatia associada a presença de derivação da circulação porto-sistêmica, na ausência de doença hepática intrínseca
Tipo C	Encefalopatia associada a cirrose com presença de derivações porto-sistêmicas ou de hipertensão portal <ul style="list-style-type: none"><li>- Episódica: precipitada, espontânea* ou recorrente</li><li>- Persistente: leve, grave ou tratamento-dependente</li><li>- Mínima</li></ul>

\* sem fator precipitante identificado. Adaptado de Ferenci et al., 2002

A EH episódica corresponde a causa freqüente de hospitalização, sendo em grande parcela das vezes identificado de seu fator desencadeante. Na ausência de fator precipitante conhecido, a EH episódica recebe o nome de espontânea. Encefalopatia recorrente é assim denominada quando ocorrem pelo menos dois episódios de EH dentro do período de um ano (Ferenci et al., 2002).

A EH persistente engloba a presença de déficits cognitivos que impactam negativamente nas funções sociais e ocupacionais do indivíduo. Pode ser subdividida de acordo com o grau do estado mental segundo a classificação de West Haven, apresentada no quadro 3 (Conn et al., 1977; Ferenci et al., 2002), sendo considerada leve quando o grau de EH for igual a I ou grave quando for de II a IV (Ferenci et al., 2002).

A EH mínima – anteriormente denominada subclínica – consiste na presença de déficit cognitivo leve, freqüentemente despercebido na avaliação clínica. Envolve predominantemente déficit nos domínios visuoespacial e da atenção, detectados com base em testes neuropsicológicos (Sundaram & Shaikh, 2009).

Quadro 3 – Critérios de West Haven para a graduação semi-quantitativa do estado mental

Grau 0	Ausência de anormalidades
Grau I	Diminuição leve no estado de consciência Euforia ou ansiedade Diminuição da atenção Performance diminuída em operações de adição e subtração
Grau II	Letargia ou apatia Desorientação leve para tempo-espço Alterações de personalidade Comportamento inapropriado
Grau III	Sonolência a semi-estupor, mas responsivo a estímulos Confusão Desorientação importante
Grau IV	Coma

Adaptado de Conn et al., 1977; Ferenci et al., 2002

### 3.2.2. Epidemiologia e Significância Clínica

A cirrose hepática é uma importante causa de mortalidade no Brasil, tendo sido responsável por cerca de 15.000 óbitos em 2002. Entre os estados brasileiros, o Rio Grande do Sul é aquele que apresenta as maiores taxas de mortalidade, com uma incidência anual de 11,54 mortes por 100.000 habitantes de 1990 a 2002 (DATASUS, 2010). Nos EUA, estima-se que cerca de 5,5 milhões de pacientes sejam acometidos por essa doença (Poordad, 2007), tendo a EH duplicado a frequência de internações durante a última década, sendo responsável por 50.000 hospitalizações somente em 2004, com duração média entre cinco e sete dias, implicando em altos custos e importante morbimortalidade hospitalar (Leevy & Phillips, 2007).

A EH é uma complicação frequente da cirrose hepática, ocorrendo entre 30 e 45% dos pacientes (Poordad, 2007), sendo responsável por entre um terço e metade das hospitalizações decorrentes de cirrose (Leevy & Phillips, 2007). Além disso, o surgimento da EH é fator de mau prognóstico: a mortalidade após um primeiro episódio de EH é de aproximadamente 40% em um ano e de 65 a 78% em cinco anos (Planas et al., 2004; Yoneyama et al., 2004). O prognóstico de pacientes admitidos em unidade de tratamento intensivo por EH é desanimador, sendo a mortalidade hospitalar estimada em cerca de 40% e a sobrevida em um ano atingindo apenas 46% (Fichet et al., 2009).

A EH mínima, apesar de ser de difícil diagnóstico, tem alta prevalência, acometendo até 80% dos pacientes com hepatopatia crônica (Bajaj, 2008; Sharma, 2009). Possui impacto negativo na vida do indivíduo, levando a uma maior dificuldade para exercer as atividades habituais e a uma diminuição na qualidade de vida devido aos prejuízos psicomotor, visuoespacial e de atenção pelos quais é responsável, sendo associada até mesmo ao aumento no risco de acidentes com máquinas e veículos

automotores (Bajaj, 2008; Bajaj et al., 2009; Dubinsky & Stein, 2009).

A presença de hepatopatia aguda ou crônica grave ou a presença de derivação da circulação porto-sistêmica são condições essenciais para o desenvolvimento da EH (Munoz, 2008). Em pacientes cirróticos, a EH é mais freqüente naqueles com desnutrição ou com diabetes mellitus (Kalaitzakis et al., 2007). A colocação de derivação intra-hepática porto-sistêmica transjugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS), derivação porto-sistêmica cirúrgica e ressecção hepática são fatores clássicos para o desenvolvimento da EH. Outros fatores como, por exemplo, infecções, medicamentos depressores do sistema nervoso central (SNC), dieta hiperprotéica e constipação podem precipitar episódios de EH, conforme apresentado no quadro 4 (Fitz, 2006; Munoz, 2008).

Quadro 4 – Fatores precipitantes para encefalopatia hepática

Desidratação
Sangramento do trato gastrointestinal
Infecções (em especial urinária, pulmonar de pele e peritonite bacteriana espontânea)
Constipação
Sobrecarga proteica na dieta
Drogas com ação no SNC (benzodiazepínicos, barbitúricos)
Insuficiência renal
Obstrução urinária
Alcalose metabólica
Hipocalemia
Hiponatremia
Hipóxia
Hipoglicemia
Hipotireoidismo
Anemia
Colocação de TIPS ou derivação cirúrgica da circulação porto-sistêmica
Cirurgias
Carcinoma hepatocelular
Doença hepática terminal

Adaptado Fitz, 2006 e Munoz, 2008

### 3.2.3. Fisiopatologia

Apesar de sua alta incidência e de sua importância clínica, os mecanismos patogênicos da EH não são completamente entendidos. Décadas de experiência com modelos animais, incluindo cães com fístulas na circulação porto-sistêmica cirurgicamente criadas (em especial a fistula de Eck, que consistia na anastomose entre a veia porta e a veia cava inferior) (Knutti et al., 1937), identificaram elementos fisiopatológicos essenciais desta afecção. A presença de derivação porto-sistêmica, na qual o sangue oriundo da veia porta (importante responsável pela drenagem do sangue do sistema digestivo) é derivado do fígado para a veia cava, e a ingesta aumentada de proteína são associadas ao aparecimento da EH e a sua progressão. Embora os mecanismos precisos ainda não estão estabelecidos, esses achados sugerem que a absorção de compostos nitrogenados derivados de proteínas pelo cólon, atingindo a circulação sistêmica, exercem um papel fundamental neste processo (Fitz, 2006).

Esse mecanismo apresentado é simplista e não abrange outros parâmetros potencialmente importantes como alterações em neurotransmissores e na barreira hematoencefálica (Fitz, 2006). Atualmente a teoria mais aceita é de que diferentes toxinas, como a amônia, falsos neurotransmissores, benzodiazepínicos naturais, ácidos graxos de cadeias curtas e mercaptanos exercem um efeito negativo sobre o nível de consciência na EH (Butterworth, 2002; Cordoba & Minguez, 2008; Sundaram & Shaikh, 2009). No paciente com esta síndrome, há inabilidade do organismo eliminar apropriadamente essas substâncias potencialmente tóxicas. Na cirrose, a função hepática pode ser insuficiente para metabolizar adequadamente esses elementos; na presença de derivações porto-sistêmicas, o sangue, que através da veia porta deveria ser conduzido ao fígado, é derivado para a circulação sistêmica, impedindo que tais elementos sejam

metabolizados.

A amônia historicamente vem sendo vista como o fator mais importante na gênese da EH, sendo ainda considerada como a principal toxina responsável por esta síndrome (Fitz, 2006; Schiano & Bodenheimer, 2002; Shawcross et al., 2005). A associação entre amônia sérica e grau de encefalopatia é moderada a forte, apresentando coeficientes de correlação linear entre 0,56 e 0,79 em diversos estudos (Lockwood, 2004). Além disso, níveis séricos aumentados de amônia são detectados em 60 a 80% dos pacientes com EH e a terapia objetivando a redução de sua concentração geralmente resulta em melhora clínica (Al Sibae & McGuire, 2009; Bajaj, 2010; Cash et al., 2010; Schiano & Bodenheimer, 2002).

A flora intestinal, em especial microorganismos produtores de urease, como *Klebsiella* e *Proteus*, são importantes fontes de amônia em humanos (Riordan & Williams, 2010). Ela é sintetizada primariamente no cólon como subproduto da do metabolismo bacteriano de proteínas e da uréia, e no intestino delgado como subproduto da degradação bacteriana do aminoácido glutamina (Gerber & Schomerus, 2000). Há a produção de amônia em outros órgãos, como rins e músculos, porém sua influência nas concentrações séricas parece ser mínimas. No indivíduo saudável, o fígado protege o organismo dos efeitos tóxicos da amônia convertendo-a em uréia, especialmente pelo seu metabolismo de primeira passagem, que posteriormente é eliminada pelos rins e pelo cólon. Além disso, ela também é metabolizada a partir da conversão de glutamato em glutamina no cérebro e no fígado. Na presença de insuficiência hepática ou de derivações na circulação portal, há prejuízo na metabolização da amônia, com elevação de sua concentração sérica. Essa substância rapidamente penetra a barreira hematoencefálica, causando alterações funcionais e estruturais que podem explicar os sinais e sintomas neuropsiquiátricos da EH (Williams, 2007).

Além da amônia, outros produtos bacterianos podem mediar a neurotoxicidade na EH. O metabolismo bacteriano de aminoácidos que contém enxofre em sua composição, como a metionina, produz mercaptanos, que podem causar neurotoxicidade. Fenóis, sintetizados por bactérias a partir de aminoácidos aromáticos (AAA) como fenilalanina, também exercem efeito prejudicial no SNC. Além disso, a flora intestinal produz ácidos graxos de cadeia leve e de cadeia média, que são neurotóxicos e inibem a síntese de uréia pelo fígado. Compostos benzodiazepínicos-like, que podem ser produzidos endogenamente pela flora intestinal, se ligam a receptores gabaérgicos a nível de SNC, provocando danos na neurotransmissão. Estudos demonstram que essas substâncias encontram-se elevadas em pacientes com EH e podem, em parte, explicar seu complexo mecanismo fisiopatológico (Williams, 2007).

Além dos mecanismos acima citados, diversas outras teorias vêm sendo postuladas, merecendo destaque àquelas sobre a disfunção de diversos sistemas de neurotransmissão. Em pacientes com doença hepática grave, as concentrações de AAA como triptofano, tirosina e fenilalanina estão elevadas, enquanto aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), como leucina, isoleucina e valina encontram-se em concentrações diminuídas. AAA e AACR dividem um mecanismo de transporte semelhante para o SNC e, como consequência desse aumento dos níveis de AAA, há a indução da síntese de falsos neurotransmissores, como octopamina e feniletanoamida, que competirão com neurotransmissores verdadeiros, levando a prejuízos funcionais com subsequente desenvolvimento de EH (Cash et al., 2010; Williams, 2007). Também há evidências que a deficiência de zinco e que o acúmulo de manganês podem estar relacionados à patogênese desta multifatorial afecção (Cash et al., 2010; Sundaram & Shaikh, 2009).

### 3.2.4. Apresentação Clínica

A EH se manifesta com um amplo espectro de sinais e sintomas, envolvendo, entre eles, alterações na consciência, no intelecto, no comportamento e anormalidades neuromusculares. O quadro 5 resume os principais achados desta síndrome, de acordo com o seu grau de manifestação (Munoz, 2008).

Durante a instalação da cirrose hepática, o surgimento da EH é geralmente insidioso, se caracterizando por alterações sutis – e por vezes intermitentes – na memória, na personalidade, na concentração e no intelecto. Usualmente as alterações iniciais são subclínicas (EH mínima) e geralmente passam despercebidas, contudo são responsáveis por alterações psicomotoras, visuoespaciais e de atenção, levando a prejuízos para realizar atividades cotidianas, como dirigir e trabalhar, podendo representar grande impacto para o indivíduo e para a sociedade (Bajaj, 2008; Bajaj et al., 2009; Fitz, 2006).

Com a progressão da encefalopatia, as anormalidades neuropsiquiátricas tornam-se mais evidentes. As manifestações do estágio I refletem o envolvimento funcional da região cortical superior, com diminuição da atenção, alterações na personalidade irritabilidade e prejuízo em habilidades intelectuais. Há alteração do padrão do sono, usualmente com inversão do ciclo sono-vigília. A progressão para o estágio II é caracterizada pela exacerbação dessas manifestações corticais, com maior sonolência e letargia, além do aparecimento de distúrbios do movimento que refletem no crescente acometimento de outras estruturas neurológicas, em especial do sistema reticular. Nestes distúrbios destacam-se tremores, incoordenação e asterixis, que consiste no tremor dos pulsos quando em dorsiflexão (Fitz, 2006).

A progressão para o estágio III é definida pela piora no sensorio, contudo o indivíduo ainda segue responsivo a estímulos. No estágio IV o paciente encontra-se



comatoso, o que representa grave disfunção cortical e envolvimento importante do tronco cerebral. Asterixis pode estar ausente; hiperreflexia e rigidez muscular tornam-se evidentes. Mesmo estas manifestações clínicas podendo ser totalmente reversíveis, encefalopatia deste grau geralmente denota a presença de doença hepática avançada, estando associada a um prognóstico reservado (Fitz, 2006).

Quadro 5 – Manifestações clínicas e gravidade da encefalopatia hepática

Encefalopatia	Consciência	Intelecto	Comportamento	Anormalidades Neuromusculares
Grau I (leve)	Padrão anormal do sono	Diminuição da atenção, leve dificuldade para cálculos	Euforia, depressão, irritabilidade	Tremores, incoordenação, alterações na escrita
Grau II (moderada)	Letargia, leve desorientação	Amnésia, dificuldade importante para calcular	Alterações na personalidade, comportamento inapropriado	Asterixis, alterações na fala, ataxia, hiporreflexia
Grau III (grave)	Sonolência, semi-estupor	Inabilidade de realizar cálculos	Paranóia, comportamento bizarro	Hiperreflexia, nistagmo, sinal de Babinski, clonus, rigidez
Grau IV (coma)	Estupor, inconsciência	–	–	Pupilas dilatadas, opistótono, coma

Adaptado de Munoz, 2008

### 3.2.5. Diagnóstico e Avaliação

Os achados clínicos da EH são inespecíficos. Manifestações semelhantes podem ser resultantes de hipoxia, acidose, toxicidade a fármacos e demais distúrbios metabólicos. Estes diagnósticos diferenciais devem ser lembrados e adequadamente excluídos. As manifestações da EH são geralmente simétricas; o aparecimento de acometimento neurológico focal deve ser prontamente investigado para doenças neurológicas estruturais, como acidente vascular cerebral e hemorragia intracraniana

(Fitz, 2006). O quadro 6 resume os principais diagnósticos diferenciais na avaliação desta síndrome.

O diagnóstico da EH é essencialmente clínico, sendo a anamnese e o exame físico a base para seu diagnóstico. Exames e testes complementares não são utilizados na rotina assistencial, contudo seu uso consiste em prática frequente em pesquisa. Diversos parâmetros podem ser utilizados em sua avaliação.

Quadro 6 – Principais diagnósticos diferenciais da encefalopatia hepática

Encefalopatias metabólicas causadas por uremia, sepse, hipóxia, hipoglicemia, cetoacidose, hipercapnia, disfunção tireoidiana ou edema cerebral
Sangramento intracraniano: hematoma subdural, hemorragia intracraniana
Isquemia cerebral: acidente vascular transitório, acidente vascular encefálico
Doenças infecciosas: abscesso cerebral, encefalite, meningite
Neoplasia do SNC
Delirium
Alcoolismo
Estado pós-ictal

Adaptado de Munoz, 2008

#### 3.2.5.1. Grau do estado mental

Normalmente utilizada como desfecho de interesse nos ensaios clínicos, especialmente na avaliação da EH episódica, a graduação do estado mental segue com essencial importância na avaliação desta síndrome. Geralmente, para tal propósito, é utilizada uma escala semi-quantitativa de acordo com os critérios de West Haven (Conn et al., 1977; Ferenci et al., 2002), representada no quadro 3, contudo outras graduações podem ser utilizadas. Esta escala não compreende a encefalopatia mínima, sendo graduada como zero de acordo com esses critérios. A resolução da EH nos ensaios clínicos geralmente é definida como pontuação igual a zero na escala ao final do tratamento ou então no período máximo de seguimento.

### 3.2.5.2. Amônia sérica

Níveis elevados de amônia estão presentes em 60 a 80% dos pacientes com EH e sua dosagem pode auxiliar no diagnóstico diferencial dessa síndrome (Fitz, 2006; Munoz, 2008). Concentração muito elevada em paciente comatoso, sem história recente de convulsões, é altamente suspeita de coma hepático. Além disso, ao contrário do que evidências anteriores apontavam, os níveis séricos guardam relação com a intensidade dos sintomas. Estudos antigos demonstrando discrepância entre níveis de amônia e gravidade da EH estavam relacionados a erros laboratoriais na sua avaliação, uma vez que ela é um composto instável, podendo ocorrer deaminação e evaporação espontânea a temperatura ambiente durante o armazenamento, levando a resultados incorretos em sua mensuração. Também é importante salientar que amostras venosas correlacionam-se com amostras arteriais quando a técnica for adequadamente realizada (Munoz, 2008).

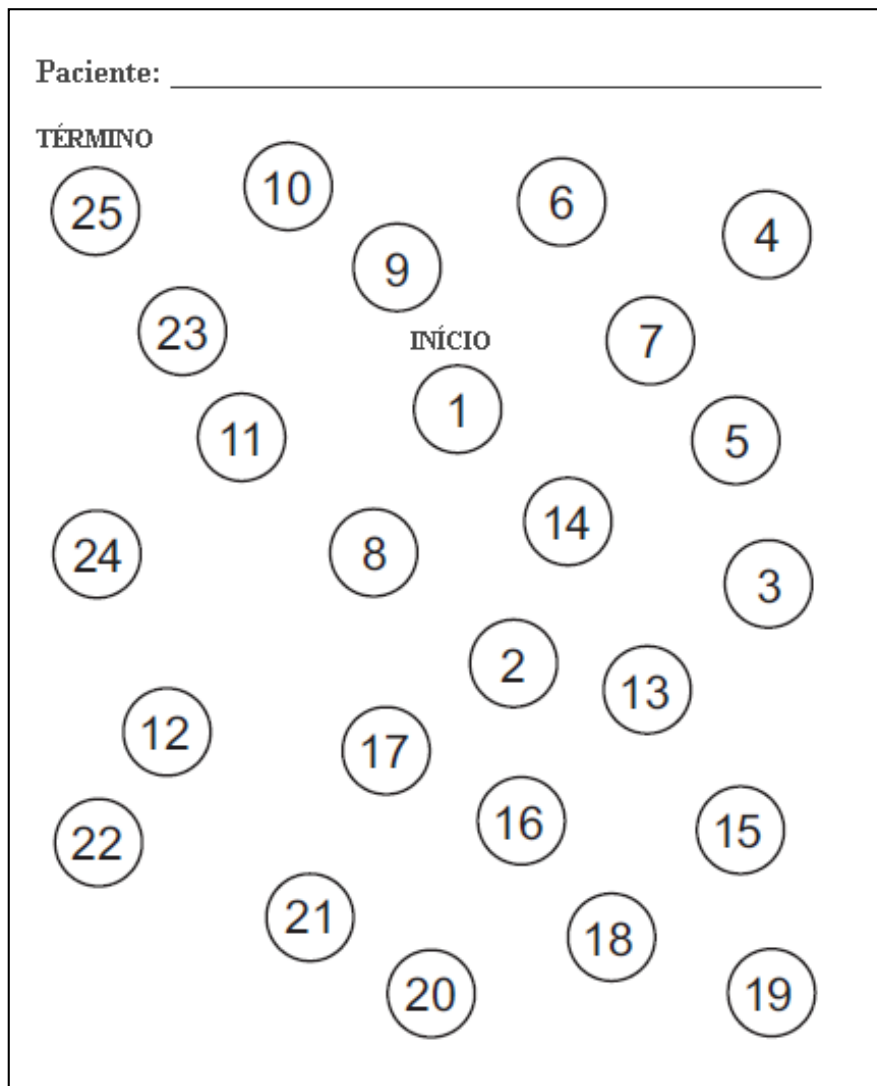
### 3.2.5.3. Testes psicométricos

Baterias de testes psicométricos vêm sendo utilizados na avaliação da EH, tendo especial importância no diagnóstico da encefalopatia mínima. Entre esses testes destacam-se o teste de conexão numérica (TCN) A e B, o teste de cancelamento de letras, o teste de associação de símbolos e dígitos (*digit symbol test*), o teste do traçado de linhas (*line drawing test*), entre outros (Bajaj, Wade & Sanyal, 2009; Randolph et al., 2009).

O TCN, também conhecido por teste de Reitan ou TCN-A, é a ferramenta psicométrica mais utilizada nos ensaios clínicos avaliando a EH, sendo de domínio público. Inicialmente o TCN foi desenvolvido por Reitan para testar disfunção orgânica cerebral em alcoolistas (Reitan, 1955), posteriormente sendo adaptado para quantificar a EH (Conn, 1977). O teste está representado na figura 3 e consiste em ordenar uma seqüência de 25 números, estando um indivíduo saudável apto a concluí-lo em até 30

segundos. Uma variante do teste, o TCN-B, foi posteriormente desenvolvida, apresentando maior especificidade, contudo as custas de sua sensibilidade (Bajaj et al., 2009).

Figura 3 – Teste de conexão numérica tipo A



#### 3.2.5.4. Testes neurofisiológicos

Entre os testes neurofisiológicos, a avaliação do padrão eletroencefalográfico (EEG) é o mais comum. Em estágios iniciais há apenas uma lentificação sutil na

freqüência dominante. Com a progressão da EH, há maior lentificação do ritmo e o surgimento de ondas trifásicas em região frontal (Bajaj et al., 2009; Fitz, 2006).

Outros testes, como potenciais evocados, podem ser úteis especialmente em pacientes comatosos, nos quais o EEG pode estar suprimido. Consiste na mensuração latência entre a aplicação de um estímulo visual, auditivo ou somatosensorial, e a subsequente resposta cortical a esse estímulo (Bajaj et al., 2009).

#### 3.2.5.5. *Índice de encefalopatia hepática*

Em 1977, Conn introduziu uma escala: o Índice de EH (*portal systemic encephalopathy index – PSE index*), que subsequente passou a ser utilizada em diversos estudos (Conn et al., 1977). Consiste em uma escala arbitrária, apresentada detalhadamente no quadro 7, avaliando cinco parâmetros: grau do estado mental, TCN, EEG, asterixis e concentração arterial de amônia. Cada parâmetro recebe uma pontuação de 0 a 4 de acordo com sua gravidade. Ao final, a pontuação referente ao estado mental é multiplicada por três e adicionada a dos demais parâmetros, gerando assim um escore de 0 a 28, guardando relação com a gravidade do episódio. Em alguns estudos, para facilitar a compreensão, esse escore é apresentado de 0 a 1 ou de 0 a 100, geralmente consistindo apenas em alteração nos valores da escala, e não dos seus parâmetros ou pontuações.

Sua utilização é vantajosa por possibilitar maior discriminação na alteração do estado da EH do que cada parâmetro individualmente. Além disso, possibilita uma medida quantitativa para comparar resultados pré e pós tratamento e resultados entre diferentes grupos de intervenção, aumentando, desta forma, o poder estatístico, reduzindo a amostra necessária para a realização de um estudo. Contudo ela não é utilizada na prática assistencial rotineiramente e sua significância clínica não está tão estabelecida quanto a

gradação do estado mental, sendo necessária uma avaliação criteriosa por parte do leitor quando o mesmo se deparar com a apresentação de seus resultados em estudos.

Quadro 7 – Índice de Encefalopatia Hepática (*PSE index*)

Parâmetro	Pontuação
Estado mental	0 – 4, de acordo com os critérios de West Haven
Teste de conexão numérica	0: inferior 30 segundos 1: de 31 a 50 segundos 2: de 51 a 80 segundos 3: de 80 a 120 segundos 4: acima de 120 segundos
EEG – frequência alfa	0: Normal, de 8,5 a 12 ciclos/segundo 1: de 7 a 8 ciclos/segundo 2: de 5 a 7 ciclos/segundo 3: de 3 a 5 ciclos/segundo 4: até 3 ciclos/segundo
Asterixis*	0: ausente 1: raro, discretas oscilações 2: ocasional, oscilações irregulares 3: oscilações freqüentes 4: oscilações quase que contínuasx
Concentração arterial de amônia**	0: Normal, inferior a 150 µg/dL 1: de 151 a 200 µg/dL 2: de 201 a 250 µg/dL 3: de 251 a 300 µg/dL 4: superior a 300 µg/dL

\* Quando há inabilidade para testar o asterixis, como na encefalopatia estágio IV, freqüentemente é atribuída a maior pontuação nesse critério.

\*\* Valores podem variar de acordo com as técnicas laboratoriais utilizadas.

Nota: para a formação do escore, multiplica-se a pontuação obtida no estado mental por três e adiciona a pontuação dos demais parâmetros, gerando um escore de zero a 28.

### 3.2.5.6. Exames de imagem

Atualmente a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética (RNM) são utilizadas para excluir causas estruturais de alteração no estado mental como, por exemplo, sangramento intracraniano. Entretanto a tomografia de emissão de pósitrons

e a RNM (em especial quando associada a avaliação espectrométrica) revelam-se promissoras como ferramentas diagnósticas para o futuro pela capacidade de detectar não invasivamente metabólitos no SNC decorrentes da EH (Berding et al., 2009; Fitz, 2006; Rovira, Alonso & Cordoba, 2008).

### **3.2.6. Tratamento**

A abordagem clássica para a EH inclui suporte clínico, identificação e correção dos fatores precipitantes, suporte nutricional e terapia farmacológica específica (geralmente com o uso de dissacarídeos não-absorvíveis e/ou antibióticos). Junto com a correção das causas predisponentes, o manejo da EH, em geral, objetiva a diminuição de níveis circulantes de amônia (Fitz, 2006; Munoz, 2008). Além disso todo paciente com EH deve ser avaliado para transplante hepático, uma vez que a ocorrência desta síndrome é importante marcador de mau prognóstico (Cordoba et al., 2008). Abaixo estão descritos os principais aspectos dietéticos e farmacológicos específicos para o tratamento da EH.

#### *3.2.6.1 Dieta*

Apesar de ser uma prática comum, atualmente não há evidências para recomendar a restrição protéica em pacientes cirróticos. Dieta com aproximadamente 1 a 1,5 gramas de proteína por quilograma de peso corporal pode ser administrada com segurança para pacientes com EH (Al Sibae & McGuire, 2009).

Além de aparentemente não ser benéfico, há evidências de que a restrição protéica pode ainda provocar piora no estado nutricional do paciente (Cordoba et al., 2004). A fonte de proteínas parece influenciar no curso da EH, exercendo as proteínas de origem

vegetal efeito benéfico quando comparado as de origem animal (Bianchi et al., 1993). Suplementação com zinco é uma alternativa válida, uma vez que sua deficiência parece exercer papel na gênese da EH (Sundaram & Shaikh, 2009). Por fim, dieta rica em fibras pode ser benéfica por aumentar o trânsito intestinal e por diminuir o pH colônico como resultado de sua fermentação pela flora intestinal (Al Sibae & McGuire, 2009).

#### 3.2.6.2. Antibióticos

Diversos antibióticos orais, incluindo neomicina, metronidazol e rifaximina, são efetivos na redução de amônia sérica e podem ser utilizados no manejo da EH (Orlandi et al., 1981; Morgan, Read & Speller, 1982; Zeneroli et al., 2005; Bass, 2007). Seu benefício é devido à capacidade de erradicar do trato gastrointestinal organismos produtores de urease, responsáveis pela síntese da amônia (Al Sibae & McGuire, 2009; Riordan & Williams, 2010). Antibióticos são usados geralmente em pacientes que não toleram os dissacarídeos não-absorvíveis ou seguem sintomáticos com seu uso, necessitando um segundo agente (Al Sibae & McGuire, 2009).

A neomicina, um antibiótico aminoglicosídeo pouco absorvível, foi o primeiro fármaco disponível para o tratamento da EH, sendo o único agente utilizado de 1957 a 1966, até o advento da lactulose (Dawson, McLaren & Sherlock, 1957). É um fármaco aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento da EH aguda e sua eficácia parece ser semelhante a da lactulose, contudo a potencial ocorrência de nefrotoxicidade e ototoxicidade são limitantes do seu uso, assim como dos demais aminoglicosídeos (Conn et al., 1977; Martinez-Salgado, Lopez-Hernandez & Lopez-Novoa, 2007; Morgan et al., 2007). Em nosso meio, a neomicina é o antibiótico mais usado no tratamento da EH. Na EH aguda é utilizado na dosagem usual de 4g/dia, em



quatro tomadas diárias, por até seis dias; na EH crônica, de 1 a 2 g/dia, necessitando de avaliação periódica devido aos potenciais efeitos adversos (Al Sibae & McGuire, 2009).

O metronidazol não é aprovado pelo FDA para o tratamento da EH e poucos ensaios clínicos testaram seu uso (Morgan, Read & Speller, 1982; Held, 1988). Apesar disso é uma das opções de tratamento no Brasil. A sua administração prolongada está associada a neurotoxicidade e distúrbios gastrointestinais (Al Sibae & McGuire, 2009).

A Rifaximina, um antibiótico sintético do grupo das rifamicinas, é utilizada como primeira linha no tratamento de EH em diversos países da Ásia e da Europa. É o único fármaco aprovado pelo FDA para o tratamento de EH crônica (Abou-Assi & Vlahcevic, 2001). No Brasil este agente ainda não é disponível comercialmente. A vantagem em seu uso está no maior perfil de segurança, uma vez que apenas 0,4% é sistemicamente absorvido, tornando rara a ocorrência de efeitos adversos importantes (Gillis & Brogden, 1995; Zeneroli et al., 2005). A dose preconizada no tratamento do episódio de EH é de 1200mg/dia, dividida em três tomadas diárias. Estudo recente, publicado em revista de alto impacto, também mostrou resultados positivos no seu uso na prevenção da recorrência dos sintomas e de hospitalizações por EH (Bass et al., 2010).

Outros antibióticos orais como a ampicilina (Mise et al., 1999), a gentamicina (Mise et al., 1999), a vancomicina (Blanc P et al., 1993; Tarao et al., 1990), a ribostamicina (Russo et al., 1989), a paramomicina (De Marco, Amato & D'Arienzo, 1984; Parini et al., 1992) e a nitazoxanida (Basu et al., 2008) já foram testados no manejo desta síndrome, contudo o embasamento científico para recomendar seu uso é pequeno.

### 3.2.6.3. *Dissacarídeos não-absorvíveis*

Dissacarídeos não-absorvíveis foram introduzidos no tratamento da EH desde 1966 e provavelmente continuam sendo os agentes mais utilizados no manejo desta síndrome (Bircher et al., 1966; Fitz, 2006; Morgan et al., 2007).

Essas substâncias atingem o cólon sem serem absorvidas, onde são metabolizados pela flora bacteriana, sendo convertidas primeiramente a seus monossacarídeos constituintes e, após, a ácidos graxos de cadeia leve e a hidrogênio. Seus efeitos benéficos refletem em sua habilidade de reduzir a absorção e a produção intestinal de amônia, o que ocorre a partir de três mecanismos principais (Morgan et al., 2007):

- Efeito laxativo: a metabolização desses compostos resulta em aumento na formação de gases, aumento na osmolaridade intraluminal e redução no pH, com conseqüente aumento do trânsito intestinal e diminuição do período disponível para a absorção da amônia.
- Formação do cátion amônio ( $\text{NH}_4^+$ ) e absorção pelas bactérias: a acidificação do meio favorece a formação do  $\text{NH}_4^+$  no lúmen a partir da amônia ( $\text{NH}_3$ ), impedindo sua absorção. As bactérias colônicas utilizam os ácidos graxos de cadeia leve como substrato, se proliferando e, como conseqüência, incorporando o  $\text{NH}_4^+$  disponível como fonte de nitrogênio para a síntese proteica. O crescimento da população bacteriana adicionalmente aumenta o tamanho do bolo fecal, contribuindo para os efeitos catárticos.
- Redução da produção de amônia pelo intestino delgado: os dissacarídeos não-absorvíveis interferem diretamente na absorção de glutamina pela parede intestinal, evitando sua subseqüente metabolização em amônia.

Os dissacarídeos não-absorvíveis orais disponíveis para o tratamento da EH são a lactulose e o lactitol, administrados de duas a quatro vezes ao dia, com dosagem ajustada para garantir duas a quatro evacuações pastosas diárias. A ocorrência de eventos adversos sérios é rara; os efeitos adversos mais comuns são os relacionados ao trato gastrointestinal, como anorexia, náuseas, diarreia, flatulência e desconforto abdominal, ocorrendo em até 30% dos pacientes (Al Sibae & McGuire, 2009; Morgan et al., 2007). Lactulose e lactitol parecem ser igualmente eficazes no tratamento da EH, porém a tolerabilidade do lactitol é maior. Também podem ser administrados por via retal, sob forma de enema de lactose, diluídos em água (Ratnaike, Hicks & Hislop, 1975; Uribe et al., 1981).

Apesar do fato da lactulose e do lactitol serem amplamente utilizados no tratamento desta síndrome, Als-Nielsen *et al*, em RS da colaboração Cochrane, concluíram que não há evidências suficientes para recomendar ou refutar o uso dos dissacarídeos não-absorvíveis, principalmente devido a baixa qualidade metodológica dos estudos incluídos (Als-Nielsen, Gluud & Gluud, 2004d).

#### 3.2.6.4. Aminoácidos de cadeia ramificada (AACR)

Como discutido anteriormente, na doença hepática avançada as concentrações de AAA encontram-se aumentadas enquanto há diminuição nas concentrações de AACR, podendo levar a síntese de falsos neurotransmissores com conseqüente piora da encefalopatia (Cash et al., 2010).

Revisão sistemática da Cochrane, englobando 11 ensaios clínicos avaliando o uso de AACR, mostrou melhora com o tratamento em relação aos grupos controle, contudo essa diferença observada foi devida principalmente a ensaios clínicos com baixa qualidade metodológica (Als-Nielsen et al., 2003). Dois ensaios clínicos mais recentes

sobre o uso de suplementação a longo prazo com AACR em pacientes cirróticos demonstraram diminuição da morbidade nestes indivíduos e melhora do estado nutricional (Charlton, 2006).

#### *3.2.6.5. L-ornitina L-aspartato (LOLA)*

LOLA diminui os níveis séricos de amônia por fornecer substratos para a conversão intracelular de amônia em uréia e glutamina (Sundaram & Shaikh, 2009). Está disponível em nosso meio, possui boa tolerabilidade e seu uso vem aumentando, especialmente por via oral. Contudo sua eficácia clínica no tratamento da EH permanece controversa (Acharya et al., 2009; Soarez et al., 2009).

#### *3.2.6.6. Antagonistas dos receptores benzodiazepínicos*

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório em humanos. GABA age ligando-se a um receptor no chamado complexo GABA-benzodiazepinas, que também possui sítios de ligação para benzodiazepínicos e barbituratos. Como visto anteriormente, uma das hipóteses na gênese multifatorial da EH é que na doença hepática avançada há o acúmulo de substâncias que se ligam a esse complexo molecular, causando neuroinibição, podendo progredir para o coma. O flumazenil é o antagonista benzodiazepínico utilizado na prática clínica. RS da cochrane avaliando seu uso na EH demonstrou melhora nos sintomas a curto prazo, contudo sem efeito significativo na resolução do episódio ou na redução da mortalidade quando comparado com placebo (Als-Nielsen, Gluud & Gluud, 2004a).

### 3.2.6.7. *Agonistas dopaminérgicos*

Bromocriptina e levodopa vêm sendo estudados em casos de EH persistente com achados extrapiramidais. Essa sintomatologia pode estar relacionada a distúrbios na neurotransmissão dopaminérgica (Cash et al., 2010).

Poucos ensaios clínicos randomizados avaliaram o benefício dos agonistas dopaminérgicos na EH, em sua maioria desprovido de boa qualidade metodológica. RS da Cochrane concluiu que não há evidências para confirmar ou refutar os benefícios desses agentes no tratamento da EH (Als-Nielsen, Gluud & Gluud, 2004b).

### 3.2.6.8. *Inibidores da urease*

Cerca de 20% da uréia é hidrolisada pela urease, correspondendo a 83% de toda a amônia derivada do trato digestivo. Diversos inibidores da urease mostraram eficácia na diminuição dos níveis séricos de amônia, como o ácido hidroxâmico, o ácido aceto-hidroxâmico e o ácido nicotino-hidroxâmico (ANA), este último parecendo possuir maior potência e menor toxicidade frente aos demais (Hirayama et al., 1982). Entretanto ensaios clínicos avaliando seu papel em pacientes com EH são raros e seu uso na prática clínica é infrequente.

### 3.2.6.9. *Probióticos*

Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem conferir benefício à saúde do hospedeiro. O racional para seu uso deve-se a seu efeito sobre o equilíbrio bacteriano intestinal, uma vez que sua proliferação diminui o aporte de substratos para bactérias potencialmente nocivas no trato gastrointestinal. Os resultados iniciais de estudos avaliando o efeito dos probióticos são promissores, inclusive em pacientes com encefalopatia mínima, contudo estudos

adicionais são necessários para avaliar seu real benefício (Cash et al., 2010; Sundaram & Shaikh, 2009).

#### 3.2.6.10. Benzoato de sódio

O benzoato de sódio pode ser benéfico no tratamento da EH através do aumento da excreção urinária de amônia. Contudo não há evidências suficientes para recomendar seu uso (Cash et al., 2010). Em um ensaio clínico comparando-o com lactulose, ambos foram igualmente eficazes no tratamento da EH, contudo o mesmo foi pior tolerado, devido a incidência de eventos adversos gastrointestinais (Sushma et al., 1992).

### 3.2.7 Síntese da Revisão da Literatura a respeito dos Antibióticos na EH

Infelizmente a maioria dos estudos avaliando o benefício dos antibióticos na EH não são controlados e/ou ou possuem pequeno número de pacientes avaliados, levando a um poder estatístico baixo (Di Stefano et al., 1991; Paik et al., 2005; Testa et al., 1985; Williams et al., 2000). Alguns estudos mostram benefício no uso dos antibióticos (Loguercio et al., 2003), contudo, em sua maioria, são equivalentes aos dissacarídeos não absorvíveis (Bucci & Palmieri, 1993; Conn et al., 1977; Mas et al., 2003; Paik et al., 2005). Revisões sistemáticas para avaliar o uso de antibióticos na EH são escassas. Als-Nielsen *et al*, em metanálise de 2004 focada no benefício dos dissacarídeos não absorvíveis, encontrou o discreto benefício a favor dos antibióticos (Als-Nielsen, Gluud & Gluud, 2004c; Als-Nielsen, Gluud & Gluud 2004d). Jiang *et al* recentemente compararam especificamente a rifaximina com dissacarídeos não-absorvíveis, não identificando superioridade de um dos tratamentos (Jiang et al., 2008). Não há publicada

nenhuma revisão sistemática abrangente, com indiscutível qualidade metodológica, sobre o uso de antibióticos na EH. Da mesma forma não há RS comparando os diferentes regimes de antibióticos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Geral**

Determinar a utilidade dos antibióticos no tratamento da encefalopatia hepática.

### **4.2. Objetivo Específico**

Proceder revisão sistemática de estudos com enfoque terapêutico, avaliando a eficácia e a segurança dos antibióticos utilizados no tratamento da encefalopatia hepática. Comparar os diferentes regimes de antibióticos entre si e compará-los frente às demais terapias utilizadas no tratamento desta síndrome.



## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abou-Assi S, Vlahcevic ZR. Hepatic encephalopathy. Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001 Feb;109(2):52-60, 63.

Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009 Jun;136(7):2159-68.

Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Jun;5(3):617-26.

Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004a;(2):CD002798.

Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Dopaminergic agonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004b;(4):CD003047.

Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004c May 1;328(7447):1046.

Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004d;(2):CD003044.

Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001939.

Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008 Jun 21;14(23):3609-15.

Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Mar;31(5):537-47.

Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009 Oct;50(4):1175-83.

Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009 Dec;50(6):2014-21.

Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Feb;25 Suppl 1:23-31.

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010 Mar 25;362(12):1071-81.

Basu P, Rayapudi K, Estevez J, Brown RS. A pilot study utilizing nitazoxanide for hepatic encephalopathy in chronic liver failure [abstract]. Program and abstract of the 59th Annual Meeting of the AASLD. 2008.

Berding G, Banati RB, Buchert R, Chierichetti F, Grover VP, Kato A, et al. Radiotracer imaging studies in hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009 May;29(5):621-8.

Berwanger O, Ribeiro RA, Finkelsztein A, Watanabe M, Suzumura EA, Duncan BB, et al. The quality of reporting of trial abstracts is suboptimal: survey of major general medical journals. *J Clin Epidemiol* 2009 Apr;62(4):387-92.

Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993 May;233(5):385-92.

Bircher J, Muller J, Guggenheim P, Haemmerli UP. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966 Apr 23;1(7443):890-2.

Blanc P, Mouderc M, Peray P, Liautard J, Larrey D, Michel H. Lactitol versus vancomycin in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double blind, randomized trial [abstract]. *Gut* 34[3], S46. 1993.

Ref Type: Abstract

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Criticisms of meta-analysis. In: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR, editors. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons. Ltd; 2009a. p. 375-87.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Fixed-effect model. In: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR, editors. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons. Ltd; 2009b. p. 63-7.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Identifying and quantifying heterogeneity. In: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR, editors. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons. Ltd; 2009c. p. 107-25.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Random-effects model. In: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR, editors. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons. Ltd; 2009d. p. 69-75.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. When does it make sense to perform a meta-analysis? In: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR, editors. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons. Ltd; 2009e. p. 357-64.

Brown H, Prescott R. Multi-Centre Trials and Meta-Analyses. In: Brown H, Prescott R, editors. *Applied Mixed Models in Medicine*. 2nd ed. John Wiley & Sons Ltd; 2006. p. 183-213.

Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993;13(2):109-18.

- Burgess S, Thompson SG. Bayesian methods for meta-analysis of causal relationships estimated using genetic instrumental variables. *Stat Med* 2010 Mar 8.
- Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002 Dec;17(4):221-7.
- Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM* 2010 Jan;103(1):9-16.
- Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005 Mar 26;365(9465):1159-62.
- Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr* 2006 Jan;136(1 Suppl):295S-8S.
- Conn HO. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977 Jun;22(6):541-50.
- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977 Apr;72(4 Pt 1):573-83.
- Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997 Mar 1;126(5):376-80.
- Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004 Jul;41(1):38-43.
- Cordoba J, Minguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008 Feb;28(1):70-80.
- DAWSON AM, McLAREN J, SHERLOCK S. Neomycin in the treatment of hepatic coma. *Lancet* 1957 Dec 21;273(7008):1262-8.
- De Marco F, Amato PS, D'Arienzo A. Rifaximin in Collateral Treatment of Portal-Systemic Encephalopathy: A Preliminary Report. *Current Therapeutic Research* 1984;36(4):668-74.
- Departamento de informática do SUS (DATASUS). 2010.
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008] ed. The Cochrane Collaboration; 2008.
- DiStefano P, Gabriella FM, Valenza LM, Morello S, Pastore L, Conti A, et al. Rifaximine versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy. *Ital J Gastroenterol* 1991 Sep;23(7):403-7.
- Dubinsky RM, Stein AC. Minimal hepatic encephalopathy and driving. *Hepatology* 2009 Oct;50(4):1007-8.

Egger M, Smith GD. Principles and procedures for systematic reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2 ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. p. 23-42.

Egger M, Smith GD, O'Rourke K. Rationales, potentials and promise of systematic reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2 ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. p. 3-19.

Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997 Dec 6;315(7121):1533-7.

Egger M, Smith GD, Sterne JA. Uses and abuses of meta-analysis. *Clin Med* 2001 Nov;1(6):478-84.

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002 Mar;35(3):716-21.

Fichet J, Mercier E, Genee O, Garot D, Legras A, Dequin PF, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J Crit Care* 2009 Sep;24(3):364-70.

Fitz J. Hepatic Encephalopathy, Hepatopulmonary Syndromes, Hepatorenal Syndrome, and Other Complications of Liver Disease. In: Feldman M, Friedman L, Sleisenger M, editors. *Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Saunders; 2006. p. 1966-86.

Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* 2000 Dec;60(6):1353-70.

Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995 Mar;49(3):467-84.

Green S, Higgins JPT, Alderson P, Clarke M, Mulrow CD, Oxman AD. Introduction. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008] ed. The Cochrane Collaboration; 2008.

Held C. [Metronidazole for hepatic encephalopathy]. *Klinische Wochenschrift* 66[Suppl 13], 63. 1988.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008] ed. The Cochrane Collaboration; 2008.

Hirayama C, Ichida F, Takahashi Y, Koizumi T, Sato S, Kosaka Y, et al. A controlled clinical trial of nicotinoxydic acid and neomycin in advanced chronic liver disease. *Digestion* 1982;25(2):115-23.

Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010;340:c723.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996 Feb;17(1):1-12.

Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 Nov;20(11):1064-70.

Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007 Nov;27(9):1194-201.

Knutti RE, Erickson CC, Madden SC, Rekers PE, Whipple GH. LIVER FUNCTION AND BLOOD PLASMA PROTEIN FORMATION : NORMAL AND ECK FISTULA DOGS. *J Exp Med* 1937 Feb 28;65(3):455-67.

Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007 Mar;52(3):737-41.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009 Oct;62(10):e1-34.

Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004 Dec;19(3-4):345-9.

Loguercio C, Federico A, De G, V, Ferrieri A, Del Vecchio BC. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2003 Mar;49(1):53-62.

Martinez-Salgado C, Lopez-Hernandez FJ, Lopez-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 Aug 15;223(1):86-98.

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 Jan;38(1):51-8.

Mise S, Rumboldt Z, Simunic M, Hozo I, Piplovic-Vukovic T, Tonkic A. A comparative trial between ampicillin and gentamicin in patients with chronic hepatic encephalopathy. *Pharmaca* 37[2-3], 123-131. 1999.

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.

Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982 Jan;23(1):1-7.

Morgan MY, Blei A, Grungreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, et al. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007 Dec;22(3-4):389-405.

Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 2008 Jul;92(4):795-812, viii.  
Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, Morettini A, Corazza GR, Di SA, et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. *Dig Dis Sci* 1981 Jun;26(6):498-506.

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 Jun 30;46(3):399-407.

Parini P, Cipolla A, Ronchi M, Salzetta A, Mazzella G, Roda E. Effect of rifaximin and paromomycin in the treatment of portal-systemic encephalopathy. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 52[1], 34-39. 1992.

Peters JL, Mengersen KL. Meta-analysis of repeated measures study designs. *J Eval Clin Pract* 2008 Oct;14(5):941-50.

Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004 May;40(5):823-30.

Platt RW, Leroux BG, Breslow N. Generalized linear mixed models for meta-analysis. *Stat Med* 1999 Mar 30;18(6):643-54.

Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Feb;25 Suppl 1:3-9.

Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009 May;29(5):629-35.

Ratnaike RN, Hicks EP, Hislop IG. The rectal administration of lactulose. *Aust N Z J Med* 1975 Apr;5(2):137-40.

REITAN RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955 Oct;19(5):393-4.

Riordan SM, Williams R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2010 Mar 25;362(12):1140-2.

Rovira A, Alonso J, Cordoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Oct;29(9):1612-21.

Russo M, Galanti M, Nardiello S, Piazzella T, Ronga C, Giusti G. Ribostamycin for the treatment of hepatic encephalopathy: A crossover study with lactulose. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1989;45(1):133-42.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996 Jan 13;312(7023):71-2.

Schiano T, Bodenheimer H. Complications of chronic liver disease. In: Friedman S, Grendell J, McQuaid K, editors. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. Lange; 2002.

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995 Feb 1;273(5):408-12.

Sharma P. Minimal hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India* 2009 Nov;57:760-3.

Shawcross DL, Olde Damink SW, Butterworth RF, Jalan R. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab Brain Dis* 2005 Sep;20(3):169-79.

Soarez PC, Oliveira AC, Padovan J, Parise ER, Ferraz MB. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol* 2009 Jul;46(3):241-7.

Stewart LA, Tierney JF, Clarke M. Reviews of individual patient data. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008] ed. The Cochrane Collaboration; 2008.

Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am* 2009 Jul;93(4):819-36, vii.

Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992 Jul;16(1):138-44.

Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A, Okada T, Ito T, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990 Jun;31(6):702-6.

Teagarden JR. Meta-analysis: whither narrative review? *Pharmacotherapy* 1989;9(5):274-81.

Testa R, Eftimiadi C, Sukkar GS, De LC, Rovida S, Schito GC, et al. A non-absorbable rifamycin for treatment of hepatic encephalopathy. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11(6):387-92.

Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, Garcia-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981 Jul;81(1):101-6.

Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Feb;25 Suppl 1:17-22.

Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Feb;12(2):203-8.

Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008 Mar 15;336(7644):601-5.

Yoneyama K, Nebashi Y, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K. Prognostic index of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy with and without hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2004 Aug;49(7-8):1174-80.

Zeneroli ML, Avallone R, Corsi L, Venturini I, Baraldi C, Baraldi M. Management of hepatic encephalopathy: role of rifaximin. *Chemotherapy* 2005;51 Suppl 1:90-5.

Zwahlen M, Renehan A, Egger M. Meta-analysis in medical research: potentials and limitations. *Urol Oncol* 2008 May;26(3):320-9.



## **6. ARTIGO**

### **Antibióticos no Tratamento da Encefalopatia Hepática: Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos Randomizados**

[Antibiotics for Hepatic Encephalopathy: Systematic Review of Randomised Trials]

**Título – Antibióticos no Tratamento da Encefalopatia Hepática:  
Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados**

**Autores e instituições:**

Maicon Falavigna (1)

Christian Kieling (2)

Lídia Rosi Medeiros (1)

Fernando Herz Wolff (1)

Hugo Cheinquer (3)

Bruce Bartholow Duncan (1)

(1) Programa de Pós Graduação em Epidemiologia – Universidade Federal do Rio grande do Sul

(2) Programa de Pós Graduação em Psiquiatria – Universidade Federal do Rio grande do Sul

(3) Serviço de Gastroenterologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Endereço para contato:**

Maicon Falavigna

Av. Venancio Aires 498 / 201

Porto Alegre – RS – Brasil

CEP 90040-192

Telefone: 51 92454855

E-mail: [mfalavigna@yahoo.com.br](mailto:mfalavigna@yahoo.com.br)

## RESUMO

**Introdução:** O papel dos antibióticos no tratamento da encefalopatia hepática permanece incerto. Não há consenso sobre sua utilização.

**Objetivos:** Avaliar os efeitos dos antibióticos utilizados no tratamento da encefalopatia hepática.

**Bases de dados:** MEDLINE, EMBASE, LILACS, Science Citation Index Expanded, Registro de Ensaio Clínicos da Cochrane Library, Registro de Ensaio Clínicos do Cochrane Hepato-Biliary Group até novembro de 2009; listas de referências bibliográficas de artigos relevantes, busca de ensaios em andamento junto ao ClinicalTrials.gov e contato com investigadores engajados na questão de pesquisa.

**Métodos da revisão:** Ensaio clínico randomizado avaliando o efeito dos antibióticos no tratamento da encefalopatia hepática foram incluídos. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizados por dois pesquisadores independentemente. Os desfechos principais foram ausência de melhora na encefalopatia e mortalidade total.

**Resultados:** Vinte e oito estudos foram incluídos, em sua maioria com potenciais limitações metodológicas. Doze compararam antibióticos a dissacarídeos não-absorvíveis, dez compararam diferentes regimes antibióticos e apenas dois compararam a placebo ou ausência de tratamento. Comparado aos dissacarídeos, não houve diferença em relação a mortalidade (RR 1,11, IC95% 0,6 a 2,07, doze estudos); o risco de não melhorar com o tratamento foi inferior com o uso de antibióticos (RR 0,83, IC95% 0,69

a 1,00, dez estudos), apresentando significância limítrofe e potenciais modificadores de efeito, sendo os antibióticos mais efetivos nos estudos avaliando EH crônica e nos estudos onde foram co-administrados com substâncias catárticas. Não houve eventos fatais nos estudos comparando diferentes regimes antibióticos. A rifaximina apresentou superioridade frente aos aminoglicosídeos, contudo a diferença não atingiu significância estatística (RR 0,61, IC 95% 0,34 a 1,09 para ausência de melhora, cinco estudos). Os eventos adversos mais comuns foram aqueles associados ao trato gastrointestinal, principalmente nos pacientes em uso de dissacarídeos. Por sua vez, não foi incomum a alteração da função renal em vigência do uso de neomicina, evento não observado com o uso da rifaximina.

**Conclusão:** Encontramos superioridade dos antibióticos comparando-os aos dissacarídeos não-absorvíveis, entretanto esses dados apresentam significância limítrofe e possíveis modificadores de efeito. Com base em nossos achados, o nível de evidência para o benefício dos antibióticos frente aos dissacarídeos é muito baixo (GRADE - nível D), o que confere um alto grau de incerteza, apontando para a necessidade de pesquisas adicionais. Não há superioridade estabelecida em relação aos diferentes regimes antibióticos no manejo da EH (GRADE – nível D), sendo necessário mais estudos para este propósito. Da mesma forma, as evidências sobre a adjuvância do uso de antibióticos em associação a dissacarídeos não nos permitem estabelecer conclusões.

## INTRODUÇÃO

Encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica representada por diminuição reversível da função neurológica causada pela insuficiência hepática e/ou por derivação da circulação porto-sistêmica. É caracterizada por alterações na memória, na personalidade, na concentração, no nível de consciência e na coordenação motora, podendo evoluir para o estado de coma e morte.<sup>1-3</sup>

A abordagem clássica para a EH inclui suporte clínico, identificação e correção das causas precipitantes e uso de terapia farmacológica específica, em especial dissacarídeos não-absorvíveis e/ou antibióticos.<sup>1;4-6</sup> Diversos antibióticos orais, incluindo neomicina, metronidazol e rifaximina, são efetivos na redução de amônia sérica – considerada a principal substância envolvida na gênese da EH – e podem ser utilizados no tratamento.<sup>7;8</sup> O benefício dá-se por sua habilidade em erradicar do trato gastrointestinal organismos produtores de amônia, em consequência potencialmente melhorando os sintomas desta síndrome.<sup>7;9</sup>

A maioria dos estudos avaliando o benefício dos antibióticos na EH não são controlados e/ou possuem pequeno número de pacientes avaliados, levando a um baixo poder estatístico.<sup>10-12</sup> Alguns estudos mostram benefício com o uso dos antibióticos,<sup>13</sup> contudo, em sua maioria, são equivalentes aos dissacarídeos não-absorvíveis.<sup>14-17</sup> Revisões sistemáticas para avaliar o uso de antibióticos na EH não são abrangentes e conclusivas. Als-Nielsen *et al*, em metanálise focada no benefício dos dissacarídeos não absorvíveis, encontraram um discreto benefício a favor dos antibióticos.<sup>18</sup> Jiang *et al* compararam especificamente a rifaximina com dissacarídeos não-absorvíveis, não

identificando superioridade em nenhum dos tratamentos.<sup>19</sup> Não há publicada nenhuma revisão sistemática abrangente sobre o uso de antibióticos na EH.

Realizamos este estudo para avaliar os benefícios e os riscos dos antibióticos no tratamento da EH e compará-los com as demais terapias disponíveis.

## MÉTODOS

### Protocolo

Essa revisão foi realizada de acordo com protocolo previamente publicado,<sup>20</sup> seguindo as orientações do manual da colaboração Cochrane para revisões sistemáticas de intervenção<sup>21</sup> e relatada de acordo com as normas definidas pela diretriz PRISMA.<sup>22</sup>

### Busca das evidências

Utilizamos os seguintes mecanismos de busca, sendo a mesma realizada até novembro de 2009: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Science Citation Index Expanded, Registro de Ensaio Clínicos da Cochrane Library e Registro de Ensaio Clínicos do Cochrane Hepato-Biliary Group. A busca foi realizada de acordo com termos previamente estabelecidos, abrangendo palavras como *hepatic encephalopathy*, *antibiotics*, *rifaximin*, *neomycin*, *metronidazole*, *paramomycin* e *random\**, estando a estratégia de busca descrita detalhadamente em protocolo publicado.<sup>20</sup> Em seguida procedeu-se com busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados e busca de estudos em andamento através do Clinicaltrials.gov e do contato com os investigadores principais dos estudos selecionados.

### Seleção dos estudos e critérios de elegibilidade

A seleção foi realizada por dois revisores de forma independente (MF e CK) com base nos registros encontrados. Incluímos todos os ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de antibióticos no tratamento da EH, independente de seu grupo de comparação. Não foram incluídos estudos avaliando a prevenção de episódios de EH. Não houve restrição para idioma ou para tipo de publicação. Não houve mascaramento

dos revisores para autores ou desfechos dos estudos. A inclusão final dos estudos foi baseada na concordância entre os revisores.

### **Coleta dos dados**

A extração dos dados de cada estudo foi realizada de forma independente por dois investigadores (MF e CK) utilizando formulário padronizado e previamente testado. Discordâncias foram resolvidas através da discussão entre os revisores.

Coletamos dados referentes às características do estudo, como forma de publicação, delineamento, qualidade metodológica, tipo de EH, número de pacientes randomizados para cada intervenção, intervenções e cointervenções.

Os desfechos de maior interesse foram o número de pacientes sem melhora clínica da EH e a mortalidade total. Melhora foi definida como resolução completa ou parcial dos sinais e sintomas da EH ao final do estudo, a partir das definições de cada ensaio clínico. Adicionalmente foram coletados todos os demais desfechos pertinentes à questão de pesquisa, sendo avaliados: resolução completa do episódio de EH, tempo até a resolução da EH, concentração sérica de amônia, teste de conexão numérica e ocorrência de eventos adversos. Todos os desfechos eram referentes ao tempo máximo de seguimento.

### **Avaliação da qualidade dos dados**

Dois revisores (MF e CK) independentemente avaliaram a qualidade dos estudos, examinando os seguintes componentes: geração da seqüência de randomização, sigilo na alocação dos participantes, mascaramento de participantes e de investigadores, e descrição do seguimento de todos os pacientes inicialmente randomizados, sendo classificados como adequado, incerto ou inadequado/não-realizado de acordo com o



manual da colaboração Cochrane para revisões sistemáticas de intervenção.<sup>21</sup> Além disso foi relatado quando o estudo analisava os dados por intenção de tratamento e quando possuía descrito alguma forma de financiamento ou apoio de indústrias farmacêuticas. Estudos que possuíam estratégia para manter sigilo da alocação descrita na metodologia e que realizaram mascaramento de participantes e de investigadores foram considerados ensaios clínicos de alta qualidade.

### **Análise dos dados**

Os dados foram analisados incluindo todos os pacientes randomizados sempre que possível, independentemente do relato original realizar ou não a análise por intenção de tratamento. Para os ensaios clínicos cruzados apenas os dados referentes ao primeiro período de observação foram analisados, uma vez que a probabilidade de ocorrência de fenômeno “*carry over*” nesses estudos é alta devido a propriedade que os antibióticos têm de alterar a flora gastrointestinal.

Os desfecho foram expressos em risco relativo (RR) e seus intervalos de confiança (IC) de 95%, sendo estimados através do método de Mantel-Haenszel. Para a realização da metanálise, utilizamos o modelo de efeitos aleatórios devido à variabilidade clínica e metodológica dos estudos. Heterogeneidade estatística foi explorada através do teste do qui-quadrado, com significância estabelecida para um alfa de 0,1. Além disso, a medida de inconsistência também foi calculada. Potenciais fontes de heterogeneidade foram exploradas através de análise de subgrupo e metarregressão, tendo como base o tipo da EH, cointervenções, qualidade metodológica dos ensaios clínicos, financiamento de indústria farmacêutica e data de publicação. Utilizamos o teste de interação para comparar as diferenças entre as estimativas na análise de subgrupos. Exploramos, através da construção do gráfico em funil, do teste de Egger e do ajuste “*trim and fill*” potenciais

viéses de publicação para as comparações com pelo menos dez estudos.<sup>23;24</sup> A análise foi realizada por um investigador (MF) utilizando o aplicativo Review Manager versão 5 e o aplicativo R versão 2.9.1 (pacote metafor).

## RESULTADOS

### Seleção e características dos estudos

Ao total foram encontradas 247 referências distintas. Dos 67 artigos revisados, 28 satisfizeram os critérios de elegibilidade (*figura 1*). As características dos estudos estão apresentadas na tabela 1.

### Qualidade dos estudos

Apesar de todos os estudos serem descritos como randomizados, a geração da seqüência de randomização foi apropriadamente descrita em apenas nove; somente em dez estudos a alocação dos participantes aos grupos de tratamento estava adequadamente relatada. Dezoito estudos relataram o mascaramento de participantes e de investigadores, e em um houve mascaramento apenas dos investigadores.<sup>31</sup> Em seis estudos houve perda de seguimento sem que fossem relatadas as razões para as mesmas. Quinze estudos procederam análise por intenção de tratamento. Em 13 trabalhos houve apoio da indústria farmacêutica em alguma fase do processo. Apenas sete estudos foram classificados como tendo alta qualidade, sendo este critério utilizado para posterior análise de sensibilidade (*tabela 2*).

### Antibióticos versus placebo

Apenas dois estudos avaliaram o uso de antibióticos versus placebo, totalizando 132 pacientes randomizados. Não houve diferença em relação a mortalidade ou a melhora da episódio de EH. Em um dos estudos foi utilizado neomicina, na dosagem de 6g/dia, associado a enemas com 2g de neomicina 2x/dia, apresentando menor tempo para recuperação dos sintomas ( $36,11 \pm 23,04$  horas vs.  $49,47 \pm 21,92$  horas), porém sem

alcançar diferença estatisticamente significativa<sup>34</sup>. O outro estudo avaliou o uso de rifaximina na dose de 1200mg/dia, apresentando melhora significativa do asterixis em relação ao placebo, contudo não fornece medidas quantitativas dos parâmetros avaliados<sup>25</sup>. Não houve descrição de efeitos adversos nesses estudos.

### **Antibióticos versus dissacarídeos não-absorvíveis**

Doze ensaios clínicos randomizados compararam a eficácia dos antibióticos frente aos dissacarídeos não-absorvíveis, totalizando 708 pacientes. Todos os estudos avaliaram pacientes portadores de hepatopatia crônica. A EH era do tipo aguda em três estudos<sup>16;26;35</sup>, crônica em cinco<sup>13;15;29;38;45</sup>, aguda e crônica em dois<sup>17;31</sup> e não havia descrição em dois estudos<sup>14;41</sup>.

Sete estudos avaliaram a rifaximina (1200mg/dia), três a neomicina (4 a 8g/dia, mediana 6g/dia), um a vancomicina (2g/dia) e um a ribostamicina (1500mg/dia). Nove estudos compararam os antibióticos com lactulose e três com lactitol. Juntamente com o antibiótico, em seis estudos há a descrição do uso de solução catártica (sorbitol ou sulfato de magnésio),<sup>13-15;31;35;38</sup> utilizada para assegurar o mascaramento do dissacarídeo. O tempo mediano de tratamento foi de 15 dias (de 4,5 a 75 dias).

Não houve diferença na mortalidade entre os tratamentos (RR 1,11, IC95% 0,6 a 2,07, em doze estudos, *figura 2*). Houve superioridade dos antibióticos frente aos dissacarídeos não-absorvíveis em relação à melhora clínica, sendo este achado estatisticamente significativo (RR 0,83, IC95% 0,69 a 1,00 para ausência de melhora com o tratamento, dez estudos, *figura 3*). Resolução completa do episódio de EH também foi mais frequente com o uso de antibiótico, porém sem obter significância estatística (RR 0,78, IC95% 0,58 a 1,05 para ausência de resolução, quatro estudos). Não houve diferença em relação a dosagem de amônia sérica e ao teste de conexão numérica. Não houve relato

de eventos adversos sérios em nenhum grupo de intervenção; a maioria dos eventos estavam relacionados ao trato gastrointestinal, sendo mais frequentes com o uso de dissacarídeos não-absorvíveis, não sendo possível agregar os dados em metanálise devido a heterogeneidade dos registros nos ensaios individuais. Piora na função renal foi relatado em apenas um estudo, sendo em três pacientes utilizando neomicina (3,7%) e em quatro pacientes em uso de lactulose (4,4%).<sup>31</sup>

Não foi observada heterogeneidade estatística nas análises realizadas. Procedeu-se com análise de sensibilidade entre os estudos avaliando ausência de melhora na comparação de antibióticos com dissacarídeos não-absorvíveis. Análise de subgrupos foi realizada com base na qualidade metodológica dos ensaios, tipo de EH, co-administração de substâncias catárticas com os antibióticos e apoio de indústria farmacêutica (*tabela 3*). Apesar do teste de interação não detectar diferenças entre os subgrupos, o benefício dos antibióticos foi estatisticamente significativo nos estudos que avaliavam pacientes com EH crônica (RR 0,50, IC95% 0,28 a 0,89) e nos estudos onde havia a co-administração de catárticos e antibióticos (RR 0,82, IC 95% 0,67 a 0,99). Foi realizada metarregressão segundo ano de publicação dos artigos, contudo o achado não foi significativo ( $P = 0,47$ ).

Não se detectou viés de publicação através do teste de Egger ( $P = 0,40$ ), todavia, visualmente há incerteza quanto a sua presença (*figura 4*). A retirada de um estudo pequeno,<sup>41</sup> com resultados distoantes implicou em perda da significância estatística (RR 0,84, IC 95% 0,70 a 1,01,  $P = 0,06$ ). Teste de “*trim and fill*” estimou em dois o número de estudos não detectados com resultados contra os antibióticos, procedendo ajuste a associação perdeu significância estatística (RR 0,84, IC 95% 0,70 a 1,02,  $P = 0,08$ ).

## Diferentes regimes de antibióticos

Foram selecionados dez ensaios clínicos comparando diferentes regimes de antibióticos, totalizando 336 pacientes randomizados. Todos os participantes possuíam cirrose hepática. Cinco estudos consistiam do tratamento de pacientes com EH crônica,<sup>11;32;42;44;45</sup> dois com pacientes com EH aguda e crônica,<sup>10;28</sup> e em três estudos não há descrição do tipo da EH,<sup>27;30;39;</sup>

Quatro estudos compararam rifaximina (1200mg/dia) com neomicina (3 a 4,5g/dia, mediana 3g/dia); dois estudos compararam rifaximina (1200mg/dia) com paramomicina (1500mg/dia); um estudo comparou três diferentes regimes de rifaximina (600mg, 1200mg e 2400mg/dia); dois estudos compararam neomicina (3 a 4g/dia) com metronidazol (800mg a 1g/dia); um estudo comparou duas dosagens de metronidazol (500mg e 1g/dia); um estudo comparou ampicilia (1500mg/dia) com gentamicina (240mg/dia). Todos os antibióticos foram administrados por via oral e o tempo mediano de tratamento foi de 8 dias (7 a 165 dias).

Individualmente, os ensaios clínicos falharam em demonstrar superioridade de algum esquema terapêutico sobre os demais, com os mesmos apresentando taxas de melhora semelhantes.

Não houve mortes nos ensaios comparando os diferentes regimes antibióticos. Na comparação da rifaximina com os aminoglicosídeos (paramomicina e neomicina), o risco de ausência de melhora foi inferior com o uso de rifaximina, contudo sem atingir significância estatística (RR 0,61, IC95% 0,34 a 1,09, em cinco estudos). Não houve diferença quanto a ausência de recuperação e na redução dos níveis séricos de amônia. Não houve eventos adversos sérios relacionados ao tratamento. Piora de função renal foi observada apenas em um estudo, acometendo 4 pacientes (26,7%) em vigência do uso de neomicina.<sup>32</sup> A rifaximinia, por sua vez, apresentou uma boa tolerabilidade, com a

ocorrência ocasional de sintomas do trato gastrointestinal (<5%). Entretanto dois pacientes apresentaram candidíase e um paciente desenvolveu ascite durante seu uso, podendo estes guardarem relação com o tratamento.<sup>10</sup>

### **Análises adicionais**

Dois ensaios clínicos avaliaram a comparação entre neomicina e solução parenteral de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), totalizando 54 pacientes.<sup>33;36</sup> A dosagem de neomicina variou de 4 a 6g/dia, com um dos estudos associando enemas com 2g de neomicina 2x/dia.<sup>33</sup> Houve superioridade da solução de AACR apenas em relação ao tempo até a melhora do episódio de EH em um dos estudos ( $33,4 \pm 21,1$  versus  $70,8 \pm 28,8$  horas).<sup>36</sup> Não superioridade estatisticamente significativa no risco de morte (RR 1,70, 0,54 a 5,37, dois estudos) e de ausência de melhora (RR 1,59, 0,69 a 3,69, dois estudos) com o uso de antibióticos. Os estudos não relataram a ocorrência de eventos adversos relacionados à terapia.

Um estudo comparou o uso de neomicina 1500mg/dia a ácido nicotínico-hidroxiâmico (ANA), por quatro semanas, em 63 pacientes com cirrose hepática e EH crônica. Não houve diferença em relação aos desfechos clínicos. As dosagens de amônia sérica no final do tratamento foram inferiores no grupo tratado com ANA ( $129 \pm 22$  µg/dL vs.  $144 \pm 29$  µg/dL,  $P < 0,05$ ), contudo esse estudo apresentou elevada taxa de perda de seguimento (25,4%). A incidência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos de intervenção.<sup>37</sup>

Um estudo avaliou a associação de rifaximina, na dosagem de 1200mg/dia, junto a lactitol, comparando-a com lactitol isolado em 26 pacientes com cirrose hepática e EH crônica por 15 dias consecutivos por mês, durante 3 meses. O tratamento combinado

mostrou-se superior (melhora da EH em 46,2% vs 15,4%), não apresentando significância estatística. Não houve a ocorrência de eventos adversos.<sup>13</sup>

Apenas um estudo foi localizado avaliando a associação de antibióticos e dissacarídeos não-absorvíveis *versus* placebo, com 80 pacientes cirróticos com EH crônica randomizados. Foi utilizada neomicina na dosagem de 2g/dia associada à lactulose 30g/dia, durante cinco dias. Não houve diferença entre os grupos em relação a mortalidade ou melhora nos parâmetros da EH, estando na análise multivariada apenas a correção do fator responsável pela descompensação clínica associada a uma melhor evolução.<sup>40</sup>

Um estudo comparou neomicina 3g/dia associado a enema glicerinado *versus* enema de lactulose em 20 pacientes com hepatopatia crônica e EH aguda, pelo tempo médio de quatro dias. Houve melhora clínica nos dois grupos, sem diferenças significativas entre os mesmos.<sup>43</sup>



## DISCUSSÃO

Em nossa revisão sistemática não foi observada associação em relação a mortalidade entre os tratamentos apresentados. Encontramos superioridade dos antibióticos frente aos dissacarídeos não absorvíveis em relação a melhora clínica com o tratamento. Apesar do valor de probabilidade apresentado ser de 0,05 e o IC 95% superior ser igual a 1,00, a medida é estatisticamente significativa pois o valor da estatística Z é igual a 2,00, sendo superior a 1,96, correspondente ao valor crítico de probabilidade de 5% previamente estabelecido, sendo este o único desfecho principal a atingir significância estatística. Recalculando com o aplicativo R (pacote metafor), obtivemos o valor  $P = 0,0458$ , correspondente ao  $P = 0,05$  presente no gráfico gerado pelo software Review Manager (*figura 2*), e intervalo de confiança superior do RR = 0,996. Para essa associação encontramos um RR de 0,83 (0,69-1,00) o que significa uma redução de 17% (IC 95% 0 a 31%; NNT=16, IC 95% 9 a 662) no risco de não se obter melhora na EH ao utilizar antibióticos em vez de dissacarídeos. Nossos resultados são compatíveis com outras revisões sistemáticas publicadas. Als Nielsen et al encontraram discreta superioridade com o uso de antibióticos frente a dissacarídeos não absorvíveis.<sup>18</sup> Jiang et al, avaliando especificamente a rifaximina frente a dissacarídeos, não encontraram diferenças estatisticamente significativas.<sup>19</sup>

Além de possuir significância limítrofe – que prejudica a precisão quanto a estimativa e a direção da associação apresentada – encontramos potenciais modificadores de efeito, sendo de suma importância discutir as interações investigadas nas análises de subgrupos. Embora o teste de interação não permita afirmação categórica, o benefício da antibioticoterapia, quando comparado aos dissacarídeos, encontrou-se presente apenas nos estudos em que houve sua administração concomitante a soluções catárticas como

sorbitol e sulfato de magnésio. Apesar dessas substâncias não serem utilizadas rotineiramente no tratamento da EH e terem sua importância clínica menosprezada,<sup>15</sup> elas possuem a propriedade de aumentar o trânsito intestinal, diminuindo, assim, a proliferação bacteriana e conseqüentemente a produção colônica de substâncias neurotóxicas como a amônia. Outro achado interessante é a modificação do efeito em função do tipo de encefalopatia, com benefício dos antibióticos apenas em estudos avaliando portadores de EH crônica. Neste grupo, a redução no risco de não melhora com o uso de antibióticos foi de 50% (11% a 72%; NNT = 8, IC 95% 6 a 34) quando comparado aos dissacarídeos não absorvíveis; não obstante o pouco tempo de acompanhamento desses pacientes não nos permite inferir sobre o efeito sustentado dessa terapia e o pequeno número de eventos relacionados comprometem a validade da estimativa apresentada.

Não houve presença de viés de publicação comprovada estatisticamente. Todavia o teste de Egger é pouco sensível para tal propósito e a avaliação é dependente do número de estudos incluídos na análise. Na avaliação qualitativa há incerteza quanto a sua ausência. A remoção de um estudo pequeno,<sup>41</sup> com resultados distoantes, implicou em perda de significância estatística em nossos achados. Resultado semelhante foi observado com a técnica de “*trim and fill*”. Devido à imprecisão das estimativas e à sua significância, a presença de viés de publicação, mesmo que de forma discreta, poderia alterar substancialmente nossas conclusões.

A respeito dos antibióticos utilizados na EH, não é possível concluir sobre qual regime é o mais efetivo no tratamento desta síndrome. A rifaximina é atualmente o antibiótico com maior experiência de uso em ensaios clínicos com este propósito, nunca se mostrando inferior aos demais agentes terapêuticos, além de ser uma droga relativamente segura e com posologia estabelecida. Entretanto, essa não é uma alternativa

disponível em nosso meio, uma vez que ainda não é comercializada no Brasil. Dos antibióticos disponíveis, a neomicina é o fármaco com maior experiência de uso no manejo da EH, contudo merece atenção especial sua potencial nefrotoxicidade e ototoxicidade, principalmente quando administrada por períodos prolongados.<sup>46</sup>

Intriga o fato de que, apesar da EH ser uma síndrome clínica freqüente, com importante impacto sócio-econômico, não há ensaios clínicos recentes, bem delineados e com poder estatístico adequado para contribuir com esta questão de pesquisa. Apesar de constituir em prática clínica comum, é frustrante a escassez de estudos comparando a terapia combinada de antibióticos e dissacarídeos não-absorvíveis. Identificamos apenas dois artigos avaliando essa associação, direcionando apenas a resultados inconclusivos.<sup>13;40</sup> Por sua vez, o possível benefício da administração conjunta de antibiótico e de solução catártica acima mencionado, levanta a possibilidade que um regime antibioticoterápico associado a dissacarídeos não-absorbíveis – também substâncias catárticas – seja superior à monoterapia com antibióticos, hipótese essa que não se encontra hoje respaldada por ensaios clínicos.

Concluindo, não encontramos evidências suficientes para determinar o real benefício dos antibióticos em pacientes com EH, uma vez que a maioria das informações são provenientes de ensaios clínicos pequenos, com fraco rigor metodológico. Ao graduar as evidências utilizando o GRADE, a superioridade dos antibioticos frente aos dissacarídeos na melhora da EH possui nível D (correspondente a nível de evidência muito baixo, com incertezas quanto ao tamanho e à direção da estimativa), pois, apesar de estar sendo baseada em metanálise de ensaios clínicos com homogeneidade nos resultados, os mesmos possuem fraco rigor metodológico, o tempo de acompanhamento é em geral pequeno, a medida sumária da metanálise é imprecisa, há a presença de potenciais modificadores de efeito e há incerteza quanto a presença de viés de publicação.

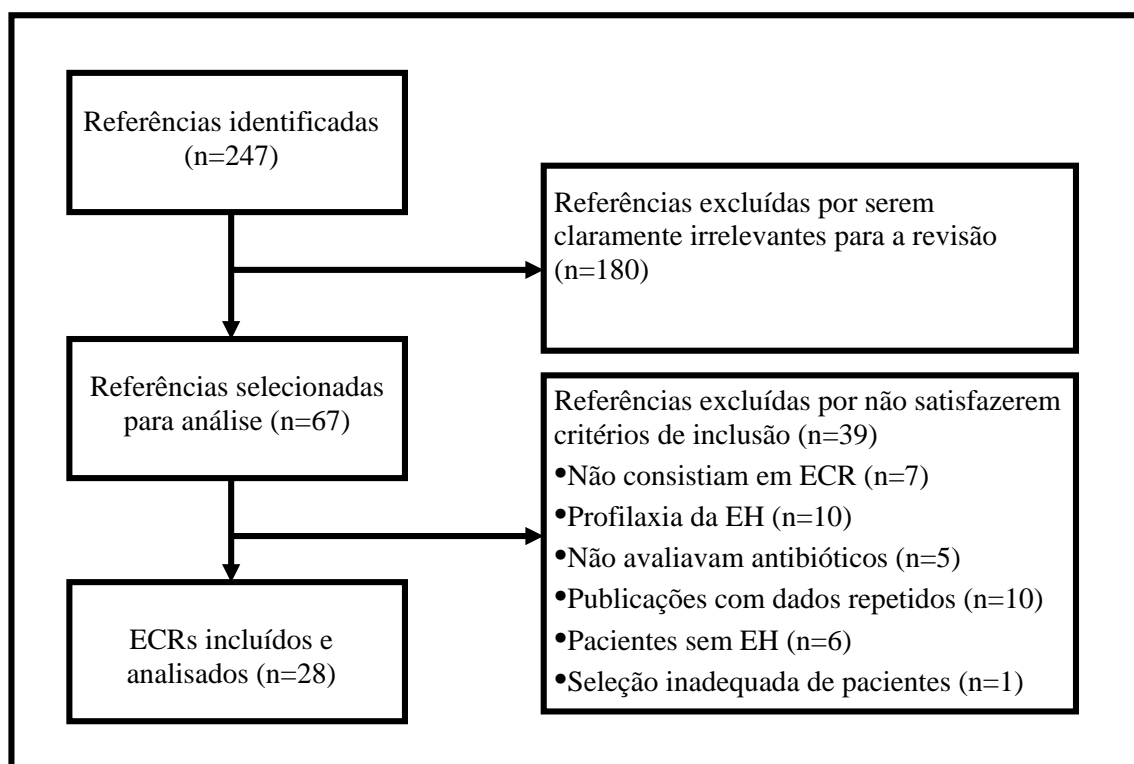
Parece haver maior benefício dos antibióticos quando co-administrados com soluções catárticas e em pacientes com EH crônica (nível de evidência D). Em relação aos diversos regimes antibióticos, não há estabelecida superioridade de nenhum deles no tratamento da EH (nível de evidência D). Considerando a mortalidade e a incidência de eventos adversos sérios, não há evidencia convincente destas serem superior com o uso de antibióticos em relação aos dissacarídeos (nível de evidência C). Quanto a associação de antibióticos e dissacarídeos no tratamento da EH, as evidências disponíveis impossibilitam qualquer conclusão a respeito desse esquema terapêutico.

#### **FINANCIAMENTO E CONFLITOS DE INTERESSE**

A revisão sistemática foi realizada com recursos dos investigadores, não havendo qualquer financiamento de instituição pública ou privada.

Os investigadores não possuem conflito de interesse relacionado a indústrias diretamente vinculadas a antibióticos para EH.

Figura 1: Processo de seleção dos ensaios clínicos randomizados a partir de todas as referências identificadas



ECR: ensaio clínico randomizado; EH: encefalopatia hepática.

Tabela 1: Características dos ensaios clínicos selecionados.

Estudo	Publicação	Delinamento	Encefalopatia Hepática	Intervenções	Pacientes (Final do estudo/Randomizados)		
					Intervenção 1	Intervenção 2	Intervenção 3
Atterbury 1978 <sup>35</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda	Neomicina vs. Lactulose	23 / 24	22 / 23	
Bass 2004 <sup>25</sup>	Resumo	Paralelo	Ignorada	Rifaximina vs. Placebo	40 / 48	39 / 45	
Blanc 1993 <sup>26</sup>	Resumo	Paralelo	Aguda	Vancomicina vs. Lactitol	29 / 31	27 / 29	
Blanc 1994 <sup>40</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda	Neomicina + Lactulose vs. Placebo	38 / 40	38 / 40	
Bucci 1993 <sup>14</sup>	Artigo	Paralelo	Ignorada	Rifaximina vs. Lactulose	30 / 30	28 / 28	
Cerra 1983 <sup>36</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda	Neomicina vs. Solução de Aminoácidos	8 / 10	9 / 12	
Conn 1977 <sup>15</sup>	Artigo	Cruzado	Crônica	Neomicina vs. Lactulose	15 / 15	18 / 18	
De Marco 1984 <sup>44</sup>	Artigo	Paralelo	Crônica	Rifaximina vs. Paramomicina	18 / 18	14 / 14	
Di Piazza 1991 <sup>11</sup>	Artigo	Cruzado	Crônica	Rifaximina vs. Neomicina	8 / ?	6 / ?	
Fera 1993 <sup>41</sup>	Artigo	Paralelo	Ignorada	Rifaximina vs. Lactulose	20 / 20	20 / 20	
Festi 1993 <sup>45</sup>	Artigo	Paralelo	Crônica	Rifaximina vs. Lactulose	9 / 9	12 / 12	
Held 1990 <sup>27</sup>	Resumo	Paralelo	Crônica	Rifaximina vs. Neomicina	20 / 20	15 / 15	
		Cruzado	Ignorada	Metronidazol vs. Neomicina	6 / 6	6 / 6	
Hirayama 1982 <sup>37</sup>	Artigo	Paralelo	Crônica	Metronidazol (1g vs. 0,5g)	10 / 10	10 / 10	
		Paralelo	Crônica	Neomicina vs. Ácido nicotino-hidroxâmico	23 / 31	24 / 32	
Loguercio 2003 <sup>13</sup>	Artigo	Paralelo	Crônica	Rifaximina vs. Lactitol vs. Rifaximina+Lactitol	12 / 14	10 / 13	11 / 13
Mas 2003 <sup>16</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda	Rifaximina vs. Lactitol	50 / 50	53 / 53	
Massa 1993 <sup>38</sup>	Artigo	Paralelo	Crônica	Rifaximina vs. Lactulose	20 / 20	20 / 20	
Miglio 1997 <sup>30</sup>	Artigo	Paralelo	Ignorada	Rifaximina vs. Neomicina	25 / 30	24 / 30	
Mise 1999 <sup>42</sup>	Artigo	Paralelo	Crônica	Ampicilina vs. Gentamicina	17 / 17	14 / 14	
Morgan 1982 <sup>28</sup>	Artigo	Cruzado	Aguda + Crônica	Metronidazol vs. Neomicina	?	?	
Orlandi 1981 <sup>31</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda + Crônica	Neomicina vs. Lactulose	82 / ?	91 / ?	
Paik 2005 <sup>17</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda + Crônica	Rifaximina vs. Lactulose	32 / 32	22 / 22	
Parini 1992 <sup>39</sup>	Artigo	Paralelo	Ignorada	Rifaximina vs. Paramomicina	15 / 15	15 / 15	
Pedretti 1991 <sup>32</sup>	Artigo	Paralelo	Crônica	Rifaximina vs. Neomicina	15 / 15	15 / 15	
Russo 1989 <sup>29</sup>	Artigo	Cruzado	Crônica	Ribostamicina / Lactulose	7 / 7	8 / 8	
Strauss 1986 <sup>33</sup>	Artigo	Paralelo	Ignorada	Neomicina vs Aminoácidos de cadeia ramificada	16 / 16	16 / 16	
Strauss 1992 <sup>34</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda	Neomicina vs. Placebo	20 / 20	19 / 19	
Uribe 1981 <sup>43</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda	Neomicina+glicerina enema vs. Lactose enema	10 / ?	8 / ?	
Williams 2000 <sup>10</sup>	Artigo	Paralelo	Aguda + Crônica	Rifaximina (600mg vs. 1200mg vs. 2400mg)	16 / 18	18 / 19	16 / 17

Tabela 2: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo na Alocação	Mascaramento de participantes e investigadores	Seguimento	Análise por intenção de tratamento	Apoio de indústrias farmacêuticas	Qualidade*
Atterbury 1978 <sup>35</sup>	Incerta	Adequado	Adequado	Adequado	Não	Não	Alta
Bass 2004 <sup>25</sup>	Incerta	Incerto	Incerto	Inadequado	Não	Sim	Baixa
Blanc 1993 <sup>26</sup>	Incerta	Incerto	Incerto	Inadequado	Não	Não	Baixa
Blanc 1994 <sup>40</sup>	Incerta	Incerto	Adequado	Adequado	Não	Não	Baixa
Bucci 1993 <sup>14</sup>	Incerta	Incerto	Adequado	Incerto	Não	Não	Baixa
Cerra 1983 <sup>36</sup>	Incerta	Adequado	Adequado	Seguimento	Sim	Não	Alta
Conn 1977 <sup>15</sup>	Incerta	Adequado	Adequado	Adequado	Não	Não	Alta
De Marco 1984 <sup>44</sup>	Incerta	Incerto	Não Realizado	Incerto	Sim	Não	Baixa
Di Piazza 1991 <sup>11</sup>	Incerta	Incerto	Adequado	Incerto	Não	Sim	Baixa
Fera 1993 <sup>41</sup>	Incerta	Incerto	Adequado	Incerto	Sim	Sim	Baixa
Festi 1993 <sup>45</sup>	Incerta	Incerto	Não Realizado	Incerto	Sim	Sim	Baixa
Held 1990 <sup>27</sup>	Incerta	Incerto	Não Realizado	Incerto	Não	Não	Baixa
Hirayama 1982 <sup>37</sup>	Incerta	Adequado	Adequado	Adequado	Não	Não	Alta
Loguercio 2003 <sup>13</sup>	Incerta	Incerto	Adequado	Adequado	Não	Sim	Baixa
Mas 2003 <sup>16</sup>	Adequada	Adequado	Adequado	Adequado	Sim	Sim	Alta
Massa 1993 <sup>38</sup>	Incerta	Adequado	Adequado	Incerto	Sim	Não	Alta
Miglio 1997 <sup>30</sup>	Adequada	Incerto	Adequado	Inadequado	Não	Sim	Baixa
Mise 1999 <sup>42</sup>	Incerta	Incerto	Adequado	Incerto	Não	Não	Baixa
Morgan 1982 <sup>28</sup>	Incerta	Incerto	Não Realizado	Incerto	Não	Não	Baixa
Orlandi 1981 <sup>31</sup>	Adequada	Adequado	Não realizado	Inadequado	Não	Sim	Baixa
Paik 2005 <sup>17</sup>	Adequada	Incerto	Não realizado	Incerto	Sim	Sim	Baixa
Parini 1992 <sup>39</sup>	Incerta	Adequado	Não Realizado	Adequado	Sim	Sim	Baixa
Pedretti 1991 <sup>32</sup>	Adequada	Incerto	Adequado	Inadequado	Sim	Sim	Baixa
Russo 1989 <sup>29</sup>	Adequada	Incerto	Não realizado	Incerto	Sim	Não	Baixa
Strauss 1986 <sup>33</sup>	Adequada	Adequado	Não realizado	Adequado	Sim	Não	Baixa
Strauss 1992 <sup>34</sup>	Adequada	Adequado	Incerto	Adequado	Sim	Não	Alta
Uribe 1981 <sup>43</sup>	Incerta	Incerto	Adequado	Inadequado	Não	Sim	Baixa
Williams 2000 <sup>10</sup>	Adequada	Incerto	Adequado	Adequado	Sim	Sim	Baixa

\*Qualidade categorizada como alta caso estudo relate mascaramento de participantes e de investigadores e com alocação adequadamente descrita.

Figura 2 – Mortalidade por todas as causas em estudos comparando antibióticos com dissacarídeos não-absorvíveis, estratificada por tipo de antibiótico.



Utilizado risco relativo como medida de associação, agregada em metanálise através do modelo de efeitos aleatórios.



Figura 3 – Número de pacientes sem melhora sintomática da encefalopatia hepática em estudos comparando antibióticos com dissacarídeos não-absorvíveis, estratificado por tipo de antibiótico.



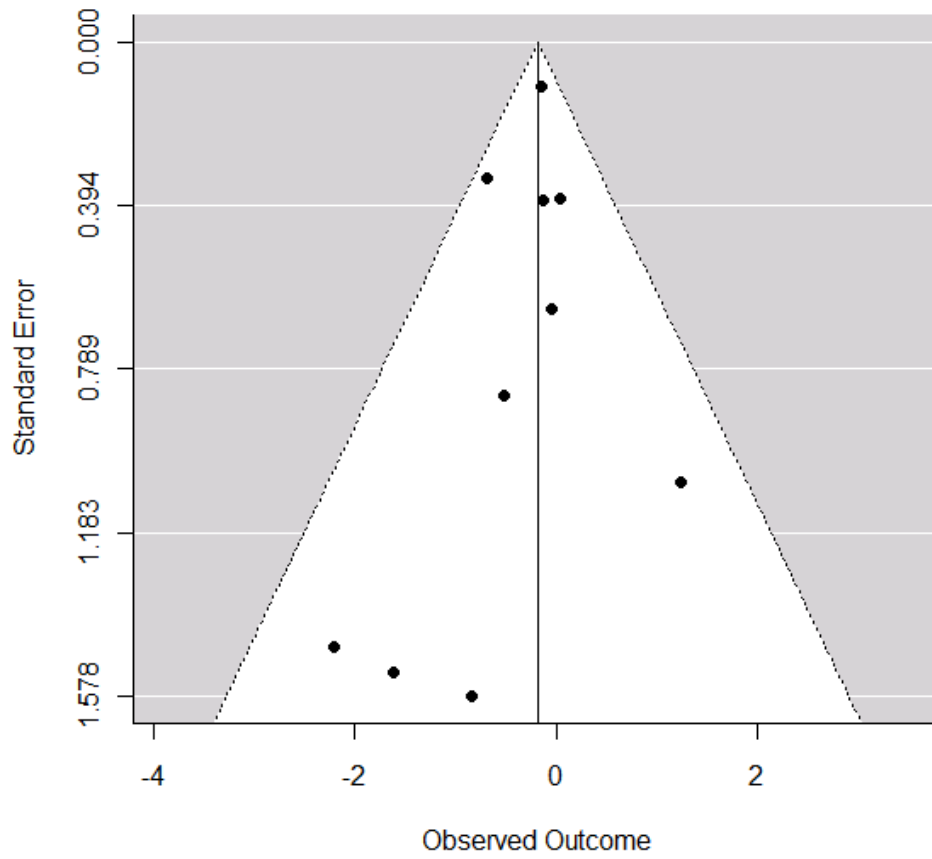
Utilizado risco relativo como medida de associação, agregada em metanálise através do modelo de efeitos aleatórios.

Tabela 3 – Resultados das análises de subgrupos para ausência de melhora com o tratamento. Comparação de antibióticos com dissacarídeos não absorvíveis.

Fator		Estudos	n	RR (IC 95%)	P	I <sup>2</sup>	P interação
Qualidade	Alta	4	228	0,81 (0,45-1,46)	0,48	0%	
	Baixa	6	387	0,79 (0,55-1,14)	0,21	24%	0,92
Tipo de Encefalopatia	Aguda	3	210	0,96 (0,59-1,56)	0,17	0%	
	Crônica	4	126	0,50 (0,28-0,89)	0,02	0%	0,09
Co-administração de catártica	Sim	5	337	0,82 (0,67-0,99)	0,04	0%	
	Não	5	278	0,96 (0,59-1,56)	0,83	0%	0,58
Apoio da indústria farmacêutica	Sim	6	430	0,78 (0,55-1,09)	0,15	20%	
	Não	4	185	0,90 (0,59-1,61)	0,37	0%	0,80

n = número de participantes; RR = Risco relativo; IC = intervalo de confiança; I<sup>2</sup> = inconsistência

Figura 4 – Avaliação gráfica da presença de viés de publicação considerando ausência de melhora na comparação de antibióticos com dissacarídeos não absorvíveis.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Fitz J. Hepatic Encephalopathy, Hepatopulmonary Syndromes, Hepatorenal Syndrome, and Other Complications of Liver Disease. In: Feldman M, Friedman L, Sleisenger M, editors. *Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Saunders; 2006. 1966-1986.
- (2) Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM* 2010; 103(1):9-16.
- (3) Cordoba J, Minguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1):70-80.
- (4) Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(5):537-547.
- (5) Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(3):617-626.
- (6) Zeneroli ML, Avallone R, Corsi L, Venturini I, Baraldi C, Baraldi M. Management of hepatic encephalopathy: role of rifaximin. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1:90-95.
- (7) Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am* 2009; 93(4):819-36, vii.
- (8) Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002; 17(4):221-227.
- (9) Riordan SM, Williams R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362(12):1140-1142.
- (10) Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(2):203-208.
- (11) Di PS, Gabriella FM, Valenza LM, Morello S, Pastore L, Conti A et al. Rifaximine versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23(7):403-407.
- (12) Testa R, Eftimiadi C, Sukkar GS, De LC, Rovida S, Schito GC et al. A non-absorbable rifamycin for treatment of hepatic encephalopathy. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11(6):387-392.
- (13) Loguercio C, Federico A, De G, V, Ferrieri A, Del Vecchio BC. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2003; 49(1):53-62.

- (14) Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993; 13(2):109-118.
- (15) Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72(4 Pt 1):573-583.
- (16) 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(1):51-58.
- (17) 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(3):399-407.
- (18) Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328(7447):1046.
- (19) Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(11):1064-1070.
- (20) Falavigna M, Kieling C, Wolff FH, Medeiros LR, Cheinquer H. Antibiotics for hepatic encephalopathy (Protocol for a Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2010;(1).
- (21) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.1 [updated September 2008] ed. The Cochrane Collaboration; 2008.
- (22) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 21(339)b2535.
- (23) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315(7109)629-34.
- (24) Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; 56(2):455-63
- (25) Bass NM, Ahmed A, Johnson L, Gardner JD. Rifaximin treatment is beneficial for mild hepatic encephalopathy [abstract]. *Hepatology* 40[4, Suppl 1], 646A. 2004.
- (26) Blanc P, Mouderc M, Peray P, Liautard J, Larrey D, Michel H. Lactitol versus vancomycin in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double blind, randomized trial [abstract]. *Gut* 34[3], S46. 1993.

- (27) Held C. [Metronidazole for hepatic encephalopathy]. *Klinische Wochenschrift* 66[Suppl 13], 63. 1988.
- (28) Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23(1):1-7.
- (29) Russo M, Galanti M, Nardiello S, Piazzella T, Ronga C, Giusti G. Ribostamycin for the treatment of hepatic encephalopathy: A crossover study with lactulose. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1989; 45(1):133-142.
- (30) 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(10):593-601.
- (31) Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, Morettini A, Corazza GR, Di SA et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. *Dig Dis Sci* 1981; 26(6):498-506.
- (32) 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(4):175-178.
- (33) Strauss E, Dos Santos WR, Da Silva EC, Lacet CM, Capacci MLL, Bernardini AP. Treatment of hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial comparing a branched chain enriched amino acid solution to oral neomycin. *Nutritional Support Services* 1986; 6(7):18-21.
- (34) 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(6):542-545.
- (35) Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978; 23(5):398-406.
- (36) Cerra FB, McMillen M, Angelico R, Cline B, Lyons J, Faulkenbach L et al. Cirrhosis, encephalopathy, and improved results with metabolic support. *Surgery* 1983; 94(4):612-619.
- (37) Hirayama C, Ichida F, Takahashi Y, Koizumi T, Sato S, Kosaka Y et al. A controlled clinical trial of nicotino-hydroxamic acid and neomycin in advanced chronic liver disease. *Digestion* 1982; 25(2):115-123.
- (38) Massa P, Vallerino E, Doderò M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: Double blind, double dummy study versus lactulose. *European Journal of Clinical Research* 1993; 4:7-18.
- (39) Parini P, Cipolla A, Ronchi M, Salzetta A, Mazzella G, Roda E. Effect of rifaximin and paromomycin in the treatment of portal-systemic encephalopathy. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1992; 52(1):34-39.

- (40) Blanc P, Daures 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(12):1063-1068.
- (41) Fera G, Agostinacchio F, Nigro M, Schiraldi O, Ferrieri A. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *European Journal of Clinical Research* 1993; 4(57):66.
- (42) Mise S, Rumboldt Z, Simunic M, Hozo I, Piplovic-Vukovic T, Tonkic A. A comparative trial between ampicillin and gentamicin in patients with chronic hepatic encephalopathy. *Pharmaca* 37[2-3], 123-131. 1999.
- (43) Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, Garcia-Ramos G et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981; 81(1):101-106.
- (44) De Marco F, Amato PS, D'Arienzo A. Rifaximin in Collateral Treatment of Portal-Systemic Encephalopathy: A Preliminary Report. *Current Therapeutic Research* 1984; 36(4):668-674.
- (45) 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. *Current Therapeutic Research* 54[5], 598-609. 1993.
- (46) Chen LF, Kaye D. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(4):1053-75, x.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Encefalopatia hepática é uma síndrome neuropsiquiátrica representada por diminuição reversível da função neurológica, causada pela insuficiência hepática. É caracterizada por alterações súbitas – e por vezes intermitentes – na memória, personalidade, concentração, nível de consciência e coordenação motora, podendo evoluir para o estado de coma e morte.

A abordagem clássica para a EH inclui suporte clínico, identificação e correção das causas precipitantes e o uso de dissacarídeos não-absorvíveis, como a lactulose e o lactitol, e/ou antibióticos. Atualmente as evidências são insuficientes para determinar o real benefício dos antibióticos no tratamento da EH. Encontramos superioridade dos antibióticos comparando-os aos dissacarídeos não-absorvíveis, entretanto esses dados apresentam significância limítrofe e possíveis modificadores de efeito. Não dispomos de comprovação sobre qual regime antibiótico é o mais efetivo manejo da EH, sendo necessário mais estudos para este propósito. Da mesma forma, as evidências sobre a adjuvância do uso de antibióticos em associação a dissacarídeos não nos permitem conclusões adicionais.



## **8. ANEXOS**

**ANEXO I - PROJETO DE MESTRADO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**PROJETO DE MESTRADO  
REVISÃO SISTEMÁTICA: ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO  
DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA**

Maicon Falavigna

**Orientador: Prof.Dr. Bruce Bartholow Duncan**

Porto Alegre, Brasil.  
2009

## INTRODUÇÃO

Devido ao grande volume das informações científicas geradas na área da saúde, há a necessidade de sínteses que facilitem o acesso às mesmas, possibilitando conclusões baseadas na combinação dos resultados oriundos de múltiplas fontes.

As práticas baseadas em evidência, apesar de não estarem isentas de críticas, podem contribuir para a consistência da fundamentação de uma decisão clínica.

Medicina Baseada em Evidências (MBE) pode ser definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências na tomada de decisões relativas à prática com pacientes individuais, unindo evidências produzidas em pesquisa com experiência clínica [1]. A MBE não exclui a experiência e o conhecimento clínico individual, no entanto preconiza que esses devem estar associados às evidências objetivas [1].

A revisão sistemática é um tipo de investigação científica que tem por objetivo reunir, avaliar criticamente e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários [2]. Ela também objetiva responder a uma pergunta claramente formulada, utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar as pesquisas relevantes, coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão. Métodos estatísticos podem ou não ser usados para analisar e sumarizar os resultados dos estudos incluídos.

Na gastroenterologia e na medicina de urgência, o manejo da encefalopatia hepática (EH) é assunto controverso quanto à melhor abordagem. Enquanto o uso de dissacarídeos não absorvíveis, como é o caso da lactulose, são amplamente difundidos,

não há consenso quanto ao uso de antibióticos como agentes terapêuticos, isolados ou adjuvantes, na EH.

Devido às incertezas, que suscitam controvérsias, quanto ao uso de antibióticos para o tratamento da EH, planejamos realizar este estudo de revisão sistemática.

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1. Encefalopatia Hepática

Encefalopatia hepática (EH), ou encefalopatia porto-sistêmica, representa uma diminuição reversível da função neurológica causada pela insuficiência hepática. É caracterizada por alterações súbitas, e por vezes intermitentes, na memória, personalidade, concentração, nível de consciência e coordenação motora [3, 4].

A EH é uma complicação frequente da cirrose hepática. Entre um terço e metade das hospitalizações decorrentes de cirrose hepática são relacionadas à EH. A frequência das hospitalizações por EH duplicaram na última década, estando a média de permanência entre 5 e 7 dias [5]. Estima-se que a EH é responsável anualmente por mais de 55.000 hospitalizações nos Estados Unidos, representando um custo de aproximadamente US\$ 1,2 bilhões [6].

A mortalidade após um primeiro episódio de EH é de aproximadamente 40% em um ano e de 65 a 78% em cinco anos [7, 8]. O prognóstico de pacientes admitidos em unidade de tratamento intensivo por EH é desanimador, a mortalidade hospitalar é de cerca de 40% e a sobrevivência em um ano de apenas 46% [9].

A fisiopatologia da EH não é completamente entendida. A teoria mais aceita é que diferentes toxinas, como a amônia, falsos neurotransmissores, benzodiazepínicos naturais, ácidos graxos de cadeias curtas e mercaptanos exercem um efeito negativo sobre o nível de consciência na doença [10-12]. A amônia historicamente vem sendo vista como o fator mais importante na gênese da EH, sendo ainda considerada como a principal toxina responsável por esta síndrome [3, 4, 13, 14]. Apesar de não haver uma correlação estabelecida entre níveis séricos de amônia e gravidade da EH, níveis elevados são

encontrados na maioria dos pacientes com a síndrome e a terapia objetivando a redução na concentração de amônia geralmente resulta em melhora clínica [10, 14-19].

A abordagem clássica para a EH inclui suporte clínico, identificação e correção das causas precipitantes, restrição dietética e o uso de dissacarídeos não absorvíveis e/ou antibióticos. Junto com a correção das causas predisponentes, o manejo da EH objetiva a diminuição de níveis circulantes de amônia. Essas terapias compreendem a remoção de amônia do trato gastrointestinal, manter a amônia no trato colônico (evitando assim sua absorção sistêmica) e diminuir a população bacteriana colônica produtora de amônia [3, 4, 11, 20].

Dissacarídeos não absorvíveis foram introduzidos no tratamento da EH desde 1966 e provavelmente continuam sendo os agentes mais utilizados no manejo desta síndrome [3, 21, 22]. Esses agentes exercem efeito benéfico devido à sua habilidade de reduzir a produção e a absorção intestinal de amônia [3, 22]. A via retal, através da administração de enemas, é uma alternativa à via oral, especialmente para encefalopatia graus 3 e 4. Não obstante o uso desses agentes não são baseados em estudos com alto grau de evidência, além disso, revisão sistemática da Cochrane questiona seu benefício como tratamento padrão na EH [23, 24]. Agonistas dopaminérgicos [25] e aminoácidos de cadeia ramificada [26] não provaram ser significativamente efetivos no tratamento da EH, entretanto as evidências são baseadas em poucos estudos com um número pequeno de pacientes e com qualidade metodológica limitada. Antagonistas benzodiazepínicos, como o flumazenil, também foram estudados em revisão sistemática da Cochrane, mostrando efeito positivo a curto prazo, sem efeitos significativos na sobrevida ou na resolução do episódio [27].

Diversos antibióticos orais, incluindo neomicina, metronidazol e rifaximina, são efetivos na redução de amônia sérica e podem ser utilizados no manejo da EH [28-30].

Seu benefício deve-se à sua habilidade para erradicar do trato gastro intestinal organismos produtores de amônia [3, 22]. A neomicina, um antibiótico aminoglicosídeo pouco absorvível foi o primeiro fármaco disponível para o tratamento da EH, sendo o único agente disponível de 1957 a 1966, até o advento da lactulose. Sua eficácia é similar a lactulose, contudo a ocorrência de nefrotoxicidade e ototoxicidade são limitantes em seu uso [15, 22]. A Rifaximina, um antibiótico sintético relacionado ao grupo das rifaciminas, é usada como primeira linha no tratamento de EH em diversos países da Ásia e Europa. No Brasil este agente ainda não é disponível. A vantagem de seu uso está no maior perfil de segurança, uma vez que apenas 0,4% é sistemicamente absorvido [22, 29, 30]. Outros antibióticos como ampicilina [31], metronidazol [32] e vancomicina [33] parecem possuir efeito benéfico na EH, apesar de seu embasamento científico ser pequeno.

Infelizmente a maioria dos estudos avaliando o benefício dos antibióticos na EH não são controlados e/ou ou possuem pequeno número de pacientes avaliados, levando a um poder estatístico baixo [34-36]. Alguns estudos mostram benefício no uso dos antibióticos [37], contudo, em sua maioria, são equivalentes aos dissacarídeos não absorvíveis [15, 38-40]. Revisões sistemáticas para avaliar o uso de antibióticos na EH são escassas. Als-Nielsen et al, em metanálise de 2004 focada no benefício dos dissacarídeos não absorvíveis, encontrou o discreto benefício a favor dos antibióticos [23, 24]. Jiang et al recentemente compararam especificamente a rifaximina com dissacarídeos não absorvíveis, não identificando superioridade de um dos tratamentos [41]. Não há publicada nenhuma revisão sistemática abrangente, com indiscutível qualidade metodológica, sobre o uso de antibióticos na EH.

# **PROJETO**

## **1. Justificativa**

O papel dos antibióticos continua indefinido na terapêutica da encefalopatia hepática (EH).

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Geral**

Determinar a utilidade dos antibióticos no tratamento da EH.

### **2.2. Objetivo Específico**

Proceder a revisão sistemática de estudos com enfoque terapêutico, comparando a eficácia e a segurança dos antibióticos utilizados no tratamento da encefalopatia hepática.



### **3. Método**

#### **3.1. Critérios Para Considerar Estudos da Revisão Sistemática**

##### **3.1.1. Tipo de Delineamento dos Estudos**

Ensaio clínico randomizado que considerem, em pelo menos um dos grupos de intervenção, o uso de qualquer antibiótico para a abordagem da EH. Para ensaios clínicos randomizados cruzados (*cross-over*) serão incluídos os dados apenas do primeiro período de intervenção.

##### **3.1.2. Tipos de participantes**

Todos os pacientes, independente do grau de EH, seja aguda ou crônica, relacionada com hepatopatia aguda ou crônica, independente da etiologia da doença hepática ou dos fatores precipitantes da EH.

##### **3.1.3. Tipos de intervenções**

- Antibiótico *versus* placebo ou ausência de tratamento;
- Antibiótico *versus* dissacarídeos não absorvíveis;
- Antibiótico *versus* outras intervenções com potenciais efeitos na encefalopatia hepática, como antagonistas dos receptores benzodiazepínicos, aminoácidos de cadeias ramificadas e agonistas dopaminérgicos;
- Antibiótico *versus* outro antibiótico;

Estudos serão incluídos independente da dose, duração, forma de administração ou formulação das intervenções. Co-intervenções serão permitidas em ambos os grupos de intervenção.

### **3.1.4. Medidas de desfecho**

#### **3.1.4.1. Desfechos Primários**

- Mortalidade no período máximo de seguimento de cada estudo;
- Número de pacientes sem melhora da EH usando as definições de cada estudo, no período máximo de seguimento;

#### **3.1.4.2. Desfechos Secundários**

- Número de pacientes sem melhora da EH usando as definições de cada estudo, ao final do tratamento;
- Número de pacientes sem recuperação do episódio de EH no final do tratamento e no período máximo de seguimento. Recuperação é definida como completa resolução dos sintomas clínicos de encefalopatia hepática;
- Tempo de recuperação: número de dias em EH da randomização até a recuperação completa;
- Concentração sérica de amônia;
- Teste de conexão numérica;

- Descontinuação do tratamento;
- Número e tipo de eventos adversos.
- Qualidade de vida;
- Custo-efetividade;

### **3.2. Estratégia de Busca dos Estudos da Revisão Sistemática**

As publicações com enfoque terapêutico no manejo da EH serão pesquisadas nos seguintes bancos de dados [42]:

- MEDLINE (a partir de 1966);
- EMBASE (a partir de 1980);
- LILACS (a partir de 1980);
- Science Citation Index Expanded (a partir de 1945);
- Registro de Ensaio Clínicos da Cochrane Library;
- Registro de Ensaio Clínicos do Cochrane Hepato-Biliary Group;

Potenciais fontes para estudos contidos na chamada literatura cinza (“*gray literature*”) serão exploradas[43]. As referências bibliográficas dos artigos selecionados serão revisadas em busca de potenciais estudos para a revisão. Os investigadores principais dos estudos identificados serão contactados por e-mail com o objetivo de identificar estudos em andamento que possam satisfazer os critérios de inclusão desta revisão sistemática. Na seleção dos artigos não haverá restrição de idioma ou qualquer outra restrição, como número de pacientes, duração do estudo ou ano de publicação.

Os resultados encontrados nas estratégias de busca serão revisados por dois

avaliadores de forma independente. Os estudos que, através do título ou resumo, forem julgados pertinentes para a revisão sistemática por pelo menos um dos avaliadores, serão avaliados integralmente.

### **3.2.1. Estratégia de Busca no *MEDLINE***

- #1 Randomized controlled trial.pt.
- #2 Controlled clinical trial.pt.
- #3 Randomized controlled trials/
- #4 random allocation/
- #5 double-blind method/
- #6 single-blind method/
- #7 clinical trial.pt.
- #8 exp clinical trials/
- #9 (clin\$ adj25 trial\$).ti,ab,sh.
- #10 or/1-9
- #11 singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$).ti,ab,sh.
- #12 (blind\$ or mask\$).ti,ab,sh.
- #13 11 and 12
- #14 placebos/
- #15 placebo\$.ti,ab,sh
- #16 random\$.ti,ab,sh.
- #17 Research design/
- #18 or/14-17
- #19 10 or 13 or 18
- #20 animal/ not human/
- #21 19 not 20
- #22 Anti-bacterial agents/
- #23 exp aminoglycosides/
- #24 Vancomycin/
- #25 exp imidazoles/
- #26 Rifaximin.mp.

#27 or/22-26  
#28 Hepatic encephalopathy/  
#29 21 and 27 and 28

### 3.2.2. Estratégia de Busca no EMBASE

#1 Controlled study  
#2 Randomized Controlled trial/  
#3 double blind procedure/  
#4 single blind procedure/  
#5 crossover procedure/  
#6 drug comparision/  
#7 placebo/  
#8 random\$.ti,ab,hw,tn,mf.  
#9 latin square.ti,ab,hw,tn,mf.  
#10 crossover.ti,ab,hw,tn,mf.  
#11 cross-over.ti,ab,hw,tn,mf.  
#12 placebo\$.ti,ab,hw,tn,mf.  
#13 ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,hw,tn,mf.  
#14 (comparative adj5 trial\$).ti,ab,hw,tn,mf.  
#15 (clinical adj5 trial\$).ti,ab,hw,tn,mf.  
#16 or/ 1-15  
#17 nonhuman/  
#18 animal/ not (human/and animal/  
#19 or/17-18  
#20 16 not 19  
#21 Anti-bacterial agents/  
#22 exp aminoglycosides/  
#23 exp Vancomycin/  
#24 exp imidazoles/  
#25 exp Rifaximin/  
#26 or/21-25  
#27 exp Hepatic encephalopathy/

#28 26 AND 27

#29 20 AND 28

### **3.2.3. Estratégia de Busca no LILACS**

(antibiot\$ or aminog\$ or rifaxim\$ or imidaz\$ or metron\$ or neom\$ or paramom\$ or vancom\$) AND (hepatic encephalopathy or encefalopatia hepatica)

### **3.2.4. Estratégia de Busca no Science Citation Index Expanded**

#1 TS=(antibiotic\* OR 'antibacterial agent\*' OR aminoglycosid\* OR imidazole\* OR rifaximin\* OR vancomycin\* OR neomycin\* OR paromomycin\* OR metronidazole\*)

#2 TS=(hepatic encephalopath\*)

#3 #2 AND #1

#4 TS=(random\* OR blind\* OR placebo\* OR meta-analysis)

#5 #4 AND #3

### **3.2.5. Estratégia de Busca no Registro de Ensaios Clínicos da Cochrane Library**

#1 (antibiotic\* OR antibacterial agent\* OR aminoglycosid\* OR imidazole\* OR rifaximin\* OR vancomycin\* OR neomycin\* OR paromomycin\* OR metronidazole\*) in All Fields in all products

#2 MeSH descriptor Anti-Bacterial Agents explode all trees in MeSH products

#3 MeSH descriptor Aminoglycosides explode all trees in MeSH products

#4 MeSH descriptor Imidazoles explode all trees in MeSH products

#5 MeSH descriptor Vancomycin explode all trees in MeSH products

#6 MeSH descriptor Metronidazole explode all trees in MeSH products

#7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)

#8 hepatic encephalopathy in All Fields in all products

#9 MeSH descriptor Hepatic Encephalopathy explode all trees in MeSH  
products  
#10 (#8 OR #9)  
#11 (#7 AND #10)

### **3.2.6. Estratégia de Busca no Registro de Ensaio Clínicos do Cochrane Hepato-Biliary Group**

(antibiotic\* OR 'antibacterial agent\*' OR aminoglycosid\* OR imidazole\* OR rifaximin\* OR vancomycin\* OR neomycin\* OR paromomycin\* OR metronidazole\*) AND 'hepatic encephalopath\*'

### **3.3. Métodos da Revisão**

A realização da revisão sistemática será realizada de acordo com o Manual da Cochrane para Revisões Sistemáticas de Estudos de Intervenção[44].

#### **3.3.1. Seleção dos estudos**

Os estudos elegíveis serão avaliados em relação à sua qualidade metodológica e relevância para os objetivos da revisão. Dois autores, de forma independente, realizarão a seleção dos estudos. Não haverá mascaramento dos autores em relação aos nomes dos autores, instituição, revista de publicação e resultados. Os autores irão independentemente coletar as informações dos artigos, com a finalidade de avaliar ou não a inclusão dos estudos na revisão sistemática. Discrepâncias serão resolvidas em

discussão conjunta, com a opinião de um terceiro autor quando necessário. Estudos excluídos serão identificados e justificadas as razões pela não inclusão.

Contato posterior com os autores dos artigos será procedido caso esclarecimentos adicionais se façam necessários.

### **3.3.2. Coleta dos dados**

Formulários padronizados para coleta de dados serão utilizados. Um teste piloto com três artigos elegíveis para a revisão será realizado antes de prosseguir com a revisão sistemática.

As seguintes informações serão coletadas:

- Características dos estudos: qualidade metodológica, delineamento, número de grupos de intervenção, número de pacientes com dados faltantes e duração do seguimento
- Características dos pacientes: número de pacientes randomizados para cada grupo de intervenção, média (ou mediana) de idade, proporção de homens, forma e estágio de EH, duração média da EH durante a randomização, tipo de hepatopatia e fatores precipitantes do episódio
- Características da intervenção: tipo, dose e via de administração das intervenções e de intervenções adicionais e duração da terapia.
- Desfechos: todos os desfechos apresentados no artigo.



### **3.3.3. Qualidade Metodológica**

De acordo com evidências empíricas[45-49], para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos da revisão sistemática utilizaremos os seguintes parâmetros: geração da sequência de randomização, sigilo na alocação, mascaramento e seguimento. Esses componentes serão classificados da seguinte forma:

#### **3.3.3.1. Geração da sequência de alocação:**

- Adequada: tabela de números aleatórios, geração computadorizadas de sequência aleatória ou método similar.
- Incerta: o estudo é descrito como randomizado, contudo o método da geração da sequência aleatória não foi descrito.
- Inadequada: quasi-experimentos (os quais serão excluídos).

#### **3.3.3.2. Sigilo da alocação:**

- Adequado: alocação determinada no momento da inclusão por uma central de randomização, envelopes opacos selados ou método similar.
- Incerta: método de alocação não descrito.
- Inadequada: tabela aberta de números aleatórios ou método similar.

#### **3.3.3.3. Mascaramento:**

- Adequado: uso de placebo indêntico ou método similar.
- Incerto: estudo descrito como cego, contudo não há descrição da forma de mascaramento.
- Não realizado: estudo não mascarado.

#### **3.3.3.4. Seguimento:**

- Adequado: estudo descreve o número de perdas e as razões das mesmas.
- Incerto: o estudo nos dá a impressão de que não houveram perdas, contudo não está adequadamente relatado.
- Inadequado: não há a descrição das perdas e da razão para as mesmas.

Além disso será avaliado se os estudos usaram análise por intenção de tratamento, se houve cegamento na aferição dos desfechos e se foi realizado cálculo de tamanho da amostra.

#### **3.3.4. Análise Estatística**

A análise estatística será realizada de acordo com o Manual da Cochrane para Revisões Sistemáticas de Estudos de Intervenção[44]. O aplicativo REVMAN versão 5 será utilizado para análise[50]. Todos os pacientes serão incluídos na análise, independente do tempo de seguimento, de acordo com o princípio de intenção de tratamento[51].

Heterogeneidade estatística entre os resultados dos diferentes estudos será examinada através do teste Q de Cochrane, com significância estabelecida como  $P < 0,1$ . Será realizado também o teste de inconsistência.

Para desfechos em função do tempo, *hazard ratio* (HR) será utilizado como medida de associação. Se o mesmo não for descrito, será estimado através de outras medidas estatísticas. Caso não seja possível, o risco relativo (RR) será calculado e combinado para a meta-análise.

Desfechos contínuos serão combinados para a meta-análise. Usaremos a diferença ponderada das médias (*weighted mean difference* – WMD), quando possível, ou então os dados serão agrupados utilizando a diferença padronizada das médias (*standardized mean difference* – SMD).

Pressupondo que os estudos possuem diferenças metodológicas e clínicas entre si, como regra geral será utilizado o modelo de efeitos aleatórios para cálculo das medidas sumárias e de seus intervalos de confiança de 95%. Potenciais fontes de heterogeneidade serão exploradas através de análises de subgrupos em relação a qualidade metodológica, forma e estágio de hepatopatia e regimes de tratamento. Teste de interação será realizado para comparar as diferenças entre as estimativas das análises de subgrupos[52]. Quando possível, será utilizado a análise de assimetria do *funnel plot* para avaliar a existência de potencial viés e publicação[53].

Será realizada análise de subgrupo – caso possível – baseada nos seguintes itens:

- Qualidade metodológica dos estudos: comparação de sobrevida e taxas de melhora nos estudos com adequada *versus* inadequada ou incerta geração da sequência de alocação, sigilo na alocação, mascaramento e seguimento.
- Co-intervenções: comparação de sobrevida e taxas de melhora em estudos com co-intervenções *versus* estudos sem co-intervenções.
- Etiologia da EH: comparação de sobrevida e taxas de melhora em diferentes etiologias de EH.
- Grau de EH: comparação de sobrevida e taxas de melhora em diferentes graus de EH.
- Publicação: comparação de sobrevida e taxas de melhora em estudos publicados como abstracts ou cartas *versus* artigos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sackett, D.L., et al., *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. BMJ, 1996. **312**(7023): p. 71-2.
2. Cook, D.J., C.D. Mulrow, and R.B. Haynes, *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*. Ann Intern Med, 1997. **126**(5): p. 376-80.
3. Fitz, J., *Hepatic Encephalopathy, Hepatopulmonary Syndromes, Hepatorenal Syndrome, and Other Complications of Liver Disease*, in *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, M. Feldman, L. Friedman, and M. Sleisenger, Editors. 2006, Saunders. p. 1966-86.
4. Schiano, T. and H. Bodenheimer, *Complications of chronic liver disease*, in *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, S. Friedman, J. Grendell, and K. McQuaid, Editors. 2002, Lange Current Series.
5. Leevy, C., *Economic Impact of Treatment Options for Hepatic Encephalopathy*. Seminars in Liver Disease, 2007(Suppl 2): p. 26-31.
6. Huang, E., E. Esrailian, and B.M. Spiegel, *The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(8): p. 1147-61.
7. Planas, R., et al., *Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients*. J Hepatol, 2004. **40**(5): p. 823-30.
8. Yoneyama, K., et al., *Prognostic index of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy with and without hepatocellular carcinoma*. Dig Dis Sci, 2004. **49**(7-8): p. 1174-80.
9. Fichet, J., et al., *Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy*. J Crit Care, 2009.
10. Butterworth, R.F., *Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia*. Metab Brain Dis, 2002. **17**(4): p. 221-7.
11. Cordoba, J. and B. Minguez, *Hepatic encephalopathy*. Semin Liver Dis, 2008. **28**(1): p. 70-80.
12. James, J.H., et al., *Hyperammonaemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy*. Lancet, 1979. **2**(8146): p. 772-5.
13. Shawcross, D.L., et al., *Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same*. Metab Brain Dis, 2005. **20**(3): p. 169-79.
14. Williams, R., *Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **25 Suppl 1**: p. 17-22.
15. Conn, H.O., et al., *Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial*. Gastroenterology, 1977. **72**(4 Pt 1): p. 573-83.
16. Kundra, A., et al., *Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension*. Clin Biochem, 2005. **38**(8): p. 696-9.
17. Lockwood, A.H., *Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy*. Metab Brain Dis, 2004. **19**(3-4): p. 345-9.
18. Lockwood, A.H., et al., *The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia*. J Clin Invest, 1979. **63**(3): p. 449-60.

19. Ferenci, P., et al., *Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998*. *Hepatology*, 2002. **35**(3): p. 716-21.
20. Munoz, S.J., *Hepatic encephalopathy*. *Med Clin North Am*, 2008. **92**(4): p. 795-812, viii.
21. Bircher, J., et al., *Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose*. *Lancet*, 1966. **1**(7443): p. 890-2.
22. Morgan, M.Y., et al., *The treatment of hepatic encephalopathy*. *Metab Brain Dis*, 2007. **22**(3-4): p. 389-405.
23. Als-Nielsen, B., L.L. Gluud, and C. Gluud, *Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2): p. CD003044.
24. Als-Nielsen, B., L.L. Gluud, and C. Gluud, *Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials*. *BMJ*, 2004. **328**(7447): p. 1046.
25. Als-Nielsen, B., L.L. Gluud, and C. Gluud, *Dopaminergic agonists for hepatic encephalopathy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD003047.
26. Als-Nielsen, B., et al., *Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. CD001939.
27. Als-Nielsen, B., L.L. Gluud, and C. Gluud, *Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2): p. CD002798.
28. Alexander, T., et al., *Effect of three antibacterial drugs in lowering blood & stool ammonia production in hepatic encephalopathy*. *Indian J Med Res*, 1992. **96**: p. 292-6.
29. Zeneroli, M.L., et al., *Management of hepatic encephalopathy: role of rifaximin*. *Chemotherapy*, 2005. **51 Suppl 1**: p. 90-5.
30. Festi, D., et al., *Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy*. *Digestion*, 2006. **73 Suppl 1**: p. 94-101.
31. Meyers, S. and C.S. Lieber, *Reduction of gastric ammonia by ampicillin in normal and azotemic subjects*. *Gastroenterology*, 1976. **70**(2): p. 244-7.
32. Morgan, M.H., A.E. Read, and D.C. Speller, *Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole*. *Gut*, 1982. **23**(1): p. 1-7.
33. Tarao, K., et al., *Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy*. *Gut*, 1990. **31**(6): p. 702-6.
34. Di Piazza, S., et al., *Rifaximine versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy*. *Ital J Gastroenterol*, 1991. **23**(7): p. 403-7.
35. Testa, R., et al., *A non-absorbable rifamycin for treatment of hepatic encephalopathy*. *Drugs Exp Clin Res*, 1985. **11**(6): p. 387-92.
36. Williams, R., et al., *Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000. **12**(2): p. 203-8.
37. Loguercio, C., et al., *Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study*. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2003. **49**(1): p. 53-62.
38. Bucci, L. and G.C. Palmieri, *Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy*. *Curr Med Res Opin*, 1993. **13**(2): p. 109-18.
39. Mas, A., 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**(1): p. 51-8.

40. Paik, Y.H., et al., *Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study*. Yonsei Med J, 2005. **46**(3): p. 399-407.
41. Jiang, Q., et al., *Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008. **20**(11): p. 1064-70.
42. Royle, P. and R. Milne, *Literature searching for randomized controlled trials used in Cochrane reviews: rapid versus exhaustive searches*. Int J Technol Assess Health Care, 2003. **19**(4): p. 591-603.
43. Hopewell, S., et al., *Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. MR000010.
44. Higgins, J. and S. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]*. 2008: The Cochrane Collaboration.
45. Kjaergard, L.L., J. Villumsen, and C. Gluud, *Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses*. Ann Intern Med, 2001. **135**(11): p. 982-9.
46. Moher, D., et al., *Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses*. Health Technol Assess, 1999. **3**(12): p. i-iv, 1-98.
47. Moher, D., et al., *Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?* Lancet, 1998. **352**(9128): p. 609-13.
48. Schulz, K.F., et al., *Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials*. JAMA, 1995. **273**(5): p. 408-12.
49. Turner, R.M., et al., *Bias modelling in evidence synthesis*. J R Stat Soc Ser A Stat Soc, 2009. **172**(1): p. 21-47.
50. *Review Manager (RevMan) 2008*, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration: Copenhagen.
51. Hollis, S. and F. Campbell, *What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials*. BMJ, 1999. **319**(7211): p. 670-4.
52. Altman, D.G. and J.M. Bland, *Interaction revisited: the difference between two estimates*. BMJ, 2003. **326**(7382): p. 219.
53. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. BMJ, 1997. **315**(7109): p. 629-34.

## ANEXO II - FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS

**TÍTULO:**

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	
Revista:	
Ano de publicação	
Formato:	
Delineamento:	
Idioma:	
Centro:	
Período:	
Critérios de inclusão e de exclusão:	
Intervenções:	Intervenção A:
	Intervenção B:
Cointervenções:	

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	
Sigilo na alocação:	
Mascaramento (duplo-cego):	
Seguimento:	
Análise por intenção de tratamento:	
Cálculo do tamanho da amostra:	
Análise multivariada	
Mascaramento pacientes:	
Mascaramento avaliadores (desfecho):	
Mascaramento estatísticos:	
Financiamento indústria farmacêutica:	

<b>SEGUIMENTO</b>		
	Intervenção A:	Intervenção B:
Pacientes randomizados:		
Pacientes ao final do estudo:		
Motivos das perdas:		

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	Intervenção A:	Intervenção B:
Pacientes:		
Idade (anos) média±dp:		
Homens n(%):		
Grau EH n(%) (estado mental)		
Tipo de EH:		
Hepatopatia:		
Etiologia n(%)		

(cirrose)		
Fatores desencadeantes n(%)		
Amônia sérica:		
Asterixis:		
TCN:		
EEG:		
Índice EH:		

<b>DESFECHOS:</b>		
	Intervenção A:	Intervenção B:
Mortalidade:		
Ausência de melhora:		
Ausencia de resolução:		
Descontinuação do tto:		
Amônia sérica:		
Asterixis:		
TCN:		
EEG:		
Índice EH:		

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	Intervenção A:	Intervenção B:

**OBSERVAÇÕES:**



### ANEXO III - RELAÇÃO DOS ARTIGOS EXCLUÍDOS

Autores: Basu P, Rayapudi K, Estevez J, Brown RS.

Título: A pilot study utilizing nitazoxanide for hepatic encephalopathy in chronic liver failure.

Revista: Program and abstracts of the 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2008; 1742.

Motivo: Não é ensaio clínico randomizado.

Autores: Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP.

Título: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy.

Revista: New England Journal of Medicine, 2010; 362(12):1071-81.

Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Blanc P, Couderc M, Peray P, Liautard J, Larrey D, Michel H.

Título: Lactitol versus vancomycin in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double blind, randomized trial [abstract].

Revista: II United European Gastroenterology Week, 1993; A327.

Motivo: Dados apresentados em outra publicação.

Autores: Blanc P, Daures JP, Pierrugues R, Buttigieg R, Hanslik B, Michel H.

Título: Treatment of acute hepatic encephalopathy (HE): lactulose-neomycin versus placebo Randomized bioequivalence assay [EASL abstract].

Revista: Journal of Hepatology, 1990; 11(S2):S8

Motivo: Dados apresentados em outra publicação.

Autores: Elkington SG, Floch MH, Conn HO.

Título: Lactulose in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind clinical trial.

Revista: New England Journal of Medicine, 1969; 281(8):408-12.

Motivo: Ensaio clínico sobre lactulose comparado com sorbitol. Não avalia antibiótico.

Autores: Freddara U, Candelaresi MT, Pacini F, et al.

Título: Neomycin vs lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy – 4-year randomized clinical-trial.

Revista: Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 1979; 11(3):147.

Motivo: dados apresentados em outra publicação.

Autores: Gardner JD, Bass NM, Johnson L, Aijaz A .

Título: The number connection test can predict the likelihood of asterixis and abnormal mental state in patients with hepatic encephalopathy treated with rifaximin.

Revista: Hepatology, 2004; 40(S1):636A-7A.

Motivo: Estudo observacional (inserido em um ensaio clínico randomizado) sobre predição de asterix e estado mental alterado através do TCN em pacientes tratados com rifaximina.

Autores: Lata J, Jurankova J, Pribramska V, Fric P, Senkyrik M, Dite P, et al.  
Título: [Effect of administration of Escherichia coli Nissle (Mutaflor) on intestinal colonisation, endo-toxemia, liver function and minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis] Vliv podani Escherichia coli Nissle (Mutaflor) na strevni osidleni, endotoxemii, funkcní stav jater a minimalni jaterni encefalopatii u nemocnych s jaterni cirhozou.  
Revista: Vnitřní Lekarství, 2006; 52(3):215-9.  
Motivo: Avalia probióticos, não antibióticos.

Autores: Leonhardt H, Sanhueza P  
Título TI:[Changes in the levels of ammonia and free phenols in patients with portocaval shunt treated with lactulose and/or neomycin compared to a low protein diet] Ammoniak und freie Phenole bei Shuntoperierten unter Lactulose und/oder Neomycin gegenüber einer eiweissreduzierten Diät  
Revista: Medizinische Klinik, 1978; 73(2):63-8  
Motivo: Pacientes sem EH.

Autores:Lighthouse J, Naito Y, Helmy A, Hotten P, Fuji H, Min C.H, et al.  
Título: Endotoxemia and benzodiazepine-like substances in compensated cirrhotic patients: A randomized study comparing the effect of rifaximine alone and in association with a symbiotic preparation.  
Revista: Hepatology Research, 2004; 28(3): 155-60.  
Motivo: Pacientes sem EH.

Autores: Mas A, Spanish Group for the study of HE.  
Título: Treatment of acute hepatic encephalopathy (HE) with rifaximin in comparison with lactitol A multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial [abstract].  
Revista: Journal of Hepatology, 1999; 30(S1):81.  
Motivo: Dados apresentados em outra publicação.

Autores: Masini A, Nicolao F, Efrati C, et al.  
Título: Preliminary results of a randomised controlled trials in the prevention of early post-TIPS hepatic encephalopathy: A comparison between rifaximin and lactitol  
Revista: Journal of Hepatology, 2002; 36(S1):205.  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Masini A, Efrati C, Nicolao F, Merli M, Attili AF, Riggio O.  
Randomised controlled trial for the prevention of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS): comparison between lactitol, rifaximin and no treatment [EASL abstract].  
Revista: Journal of Hepatology, 2004; 40(S1):70-1.  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Mendenhall C.L, Rouster S, Marshall L, Weesner R.  
Título: A new therapy for portal systemic encephalopathy.  
Revista: American Journal of Gastroenterology, 1986; 81(7):540-3.  
Motivo: Não avalia antibióticos. Ensaio clínico avaliando Benzoato de Sódio vs. Fenilacetato.

Autores: Meyers S, Lieber CS.  
Título: Reduction of gastric ammonia by ampicillin in normal and azotemic subjects.  
Gastroenterology, 1976;70(2):244-7.  
Motivo: Pacientes sem EH.

Autores: Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R.  
Título: Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis VA Cooperative Study Group #275 .  
Revista: Journal of the American College of Nutrition, 1995; 14(2):152-8.  
Motivo: Estudo observacional. Avalia efeito da ingesta proteica em pacientes do grupo placebo de um ensaio clínico em pacientes com hepatite alcóolica.

Autores: Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al  
TI:Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis.  
Revista: Gastroenterology, 1996; 111(4): 1011-7  
Motivo: Pacientes sem EH. Ensaio clínico de ofloxacina vs. cefotaxima para PBE.

Autores: Neff G, Leevy C, Frederick T, Merchant K, Huang S, Shaw A, Forbes W.  
Título: Rifaximin Reduces the Risk of Hospitalizations in Patients with Previous Episodes of Hepatic Encephalopathy: Results from a Phase 3 Placebo-Controlled Trial.  
Revista: Gastroenterology, 2009; 136(5):A11-A12.  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepatica.

Autores: Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, Morettini A, Corazza GR, Di Simone A, et al.  
Título: Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy A randomized clinical study (abstract).  
Revista: Gastroenterology, 1980; 79(5):1042.  
Motivo: dados apresentados em outra publicação.

Autores:Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, Morettini A, Corazza GR, Di Simone A, et al.  
Título: Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study.  
Revista: Digestive Diseases and Sciences, 1981; 26(6):498-506.  
Motivo: Dados apresentados em outra publicação.

Autores: Puxeddu A, Quartini M, Massimetti A, Ferrieri A.  
Título: Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy.  
Revista: Current Medical Research Opinion, 1995; 13(5):274-81.  
Motivo: Ensaio clínico não randomizado, não controlado.

Autores: Redeker AG, Yamahiro HS.  
Título: Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis.  
Revista: Lancet, 1973;1(7793):3-6.  
Motivo: Não avalia EH. Ensaio clínico sobre exanguineo transfusão (exchange-transfusion) em hepatite fulminante

Autores: Resnick RH, Ishihara A, Chalmers TC, Schimmel EM.  
Título: A controlled trial of colon bypass in chronic hepatic encephalopathy.  
Revista: Gastroenterology, 1968; 54(6):1057-69.  
Motivo: Não avalia antibiótico. Ensaio clínico sobre cirurgia (colon bypass) comparado terapia médica convencional.

Autores: Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori F-M, et al  
Título: Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study.  
Revista: Journal of Hepatology, 2005; 42(5):674-9  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Attili AF, Merli M.  
Título: Randomized controlled trial for the prevention of early post-tips hepatic encephalopathy: Comparison between Rifaximin, Lactitol and no treatment (abstract).  
Revista: Hepatology, 2001; 34(4):549A.  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Riggio O, Masini A, Nicolao F, et al.  
Título: Comparison between lactitol, rifaximin and no treatment in the prevention of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS): Results of a randomized controlled trial .  
Revista: Gastroenterology, 2004; 126(4):A680.  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R.  
Título: Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure.  
Revista: Hepatology, 1993; 17(2):196-201.  
Motivo: Ensaio clínico para o uso de antimicrobianos em pacientes com hepatite fulminante no escopo de infecção sistêmica, não da HE.

Autores: Song H, Lee KS, Kim MH, Paik YH, Moon BS Yoon SH.  
Título: The clinical efficacy of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy (comparison with lactulose).  
Revista: Hepatology 2000; 32:407.  
Motivo: dados apresentados em outra publicação

Autores: Strauss E, Santos WR, Cartapatti da Silva E, Lacet CM, Capacci MLL, Bernardini AP.  
Título: A randomized controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy of an enriched branched-chain amino-acid solution compared to neomycin in hepatic encephalopathy (abstract).  
Revista: Hepatology, 1983; 3(5):862.  
Motivo: dados apresentados em outra publicação.

Autores: Strauss E, Tramonto P, Nascimeento CF, Fukushima J, dos Santos WR.  
Título: Double blind randomized clinical trial comparing neomycin to placebo in the treatment of hepatic encephalopathy, grades I and II [EASL abstract].  
Revista: Journal of Hepatology, 1988; 7(S1):S183.  
Motivo: dados apresentados em outra publicação.

Autores: Sushma S, Dasarathy S, Tandon R.K, Jain S, Gupta S, Bhist M.S.  
Título: Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: A double-blind randomized trial.  
Revista: Hepatology, 1992; 16(1):138-44.  
Motivo: Não avalia antibiótico. Ensaio clínico avaliando Benzoato de sódio vs. Lactulose.

Autores: Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A, Okada T, Ito T, et al.  
Título: Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy.  
Revista: Gut, 1990; 31(6):702-6.  
Motivo: Amostra selecionada inadequada: pacientes com refratários ao tratamento com laculose. Além disso, todos os pacientes antes do ensaio clínico cruzado receberam tratamento com vancomicina por 8 semanas.

Autores: Tromm A, Griga T, Greving I, Hilden H, Huppe D, Schwegler U, et al.  
Título: Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial.  
Revista: Hepatogastroenterology 2000; 47:473-7.  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Tromm A, Micklefield GH, Hilden H, Hüppe D, Schwegler U, May B.  
Título: Efficacy of orthograde whole gut irrigation with mannite vs paromomycin + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding (abstract).  
Revista: Endoscopy, 1995; 27(7):S51.  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Tromm A, Micklefield GH, Hilden H, et al.  
Título: Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial.  
Revista: Gastroenterology 1995;108(4):A1189.  
Motivo: Profilaxia da encefalopatia hepática.

Autores: Uribe M, Márquez MA, García-Ramos G, Escobedo V, Murillo H, Guevara L, Lisker R.  
Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactose in lactase-deficient patients.  
Revista: Digestive Disease and Science, 1980; 25(12):924-8.  
Motivo: Ensaio cruzado de Lactose vs. Neomicina + leite de magnésia em pacientes com deficiência de lactase. Não cita participantes da primeira fase do estudo e não cita se houve randomização (provavelmente tratamentos sequenciais),  
Autores: Uribe M, Garcia Ramos G, Ramos M

Título: Standard and higher doses of bromocriptine for severe chronic portal-systemic encephalopathy.

Revista: American Journal of Gastroenterology, 1983; 78(8):517-22

Motivo: Ensaio clínico cruzado envolvendo diferentes dosagens de Bromocriptina. O uso do antibiótico não era randomizado.

Autores: Uribe M, Lewis H, Moreno J.

Título: Successful use of lactose enemas in acute portal systemic encephalopathy (PSE). A double blind controlled trial.

SO:Gastroenterology, 1980; 79(5II):1061.

Motivo: dados apresentados em outra publicação.

Venturini I, Ferrieri A, Farina F, Cosenza F, Avallone R, Corsi L, et al

Título: Evaluation of rifaximin, placebo and lactulose in reducing the levels of benzodiazepine-like compounds in patients with liver cirrhosis: a pilot study

Revista: Drugs Under Experimental and Clinical Research, 2005; 31(4):161-8

Ensaio clínico. Rifaximina, lactulose e placebo em pacientes com cirrose sem encefalopatia hepática.

## ANEXO IV - INFORMAÇÕES SOBRE OS ARTIGOS INCLUÍDOS

<b>Estudo:</b>	<b>Página</b>
Atterbury 1978	126
Bass 2004	128
Blanc 1993	129
Blanc 1994	131
Bucci 1993	133
Cerra 1983	135
Conn 1977	137
De Marco 1984	139
Di Piazza 1991	141
Fera 1993	143
Festi 1993	145
Held 1990	149
Hirayama 1982	151
Loguercio 2003	153
Mas 2003	157
Massa 1993	160
Miglio 1997	162
Mise 1999	164
Morgan 1982	166
Orlandi 1981	168
Paik 2005	170
Parini 1992	172
Pedretti 1991	174
Russo 1989	176
Strauss 1986	178
Strauss 1992	180
Uribe 1981	182
Williams 2000	184

**Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial.**

Neomicina-sorbitol e lactulose no tratamento de encefalopatia porto-sistêmica aguda. Ensaio clínico controlado duplo cego.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Atterbury CE, Maddrey WC, Conn, HO.
Revista:	The American Journal of Digestive Diseases
Ano de publicação	1978
Formato	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Bicêntrico – Dois hospitais dos EUA – Baltimore e West Haven
Período:	Maio de 1970 a maio de 1975
Critérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com hepatopatia crônica apresentando episódio de EH com menos de 24hs de evolução, estado mental grau II ou superior, amônia arterial > 150 µg/dL. Excluídos pacientes necessitando de terapia antibiótica ou com hemorragia digestiva alta ativa.
Intervenções:	A: Neomicina 6g/dia (1,5g 4x/dia) + Sorbitol 50ml a cada 1-2hs até as duas primeiras evacuações, após 30 ml 6/6hs ajustado para três evacuações diárias. Tempo médio de tratamento foi de 3,8 ± 2,4 dias.
	B: Lactulose 50ml a cada 1-2hs até as duas primeiras evacuações, após 30 ml 6/6hs ajustado para três evacuações diárias + Placebo de neomicina. Tempo médio de tratamento foi de 4,7 ± 2,8 dias.
Cointervenções:	Dieta com no máximo 40g proteína dia. Enemas utilizados em 20% do grupo neomicina e em 26% do grupo lactulose, no primeiro dia de tratamento.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Adequado – A
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento de estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Neomicina	B – Lactulose
Pacientes randomizados:	24	23
Pacientes ao final do estudo:	23 / 24 (95,8%)	22 / 23 (95,7%)
Motivos das perdas:	1 – sangramento gastrointestinal	1 – melhora antes de iniciar o tratamento

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Neomicina	B – Lactulose
Pacientes:	23	22
Idade (anos) média±dp:	54,8 ± 8	55 ± 5
Homens n(%):	22 (95,7%)	20 (90,9%)
Grau EH (estado mental) <sup>1</sup> :	II – IV	II – IV
Tipo de EH:	Aguda	Aguda



Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Duração da cirrose (meses) média ± dp:	54 ± 47	70 ± 48
Etiologia n(%) (cirrose) Álcool: Outras:	21 (91,3%) 2 (8,7%)	19 (86,4%) 3 (15,6%)
Fatores desencadeantes n(%) Sobrecarga Proteica: Azotemia: Hemorragia digestiva: Desconhecido:	18 (78,3%) 2 (8,7%) 1 (4,3%) 2 (8,7%)	17 (77,3%) 3 (13,6%) 0 2 (9,1%)
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>1</sup>	292 ± 67,1	192,7 ± 79,7
Grau estado mental média±dp <sup>2</sup> :	2,4 ± 0,5	2,7 ± 0,9
Grau asterixis média±dp <sup>2</sup> :	2,5 ± 0,9	2,3 ± 1,4
Grau EEG média±dp <sup>2</sup> :	2,6 ± 1,4	2,6 ± 1,4
TCN (segundos) média±dp:	112 ± 24	117 ± 14,1
Índice EH (0-1) média±dp <sup>2</sup> :	0,68 ± 0,14	0,73 ± 0,14

<sup>1</sup> Amostra arterial; valor de referência: 102 ± 22 µg/dL.

<sup>2</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Neomicina	B – Lactulose
Mortalidade:	0 / 24	0 / 23
Ausência de melhora <sup>3</sup> :	4 / 24 (16,7%)	4 / 23 (17,4%)

<sup>3</sup> Melhora: melhora classificada como regressão de pelo menos um grau na escala de estado mental

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Neomicina	B – Lactulose
Vômitos:	1 / 23 (4,3%)	0
Eventos totais:	1 / 23 (4,3%)	0 / 22

### **OBSERVAÇÕES:**

- Dos 47 pacientes randomizados, 45 receberam a intervenção. O artigo nos permite análise por intenção de tratamento: o paciente excluído do grupo lactulose por resolução do episódio antes de iniciar o tratamento foi considerado como melhora.
- Tratamento mantido até resposta clínica (grau 0 por 24hs, ou grau I do estado mental por 72 hs sem melhora adicional); falha terapêutica considerada como ausência de melhora de um grau após 48hs de tratamento)
- O tratamento foi descontinuado prematuramente em três pacientes devido a sangramento digestivo e em um paciente devido a pneumonia. Não relata o grupo pertencente.
- No grupo de intervenção do antibiótico há a administração também de sorbitol, que é um agente catártico, mas não é comumente utilizado no tratamento de EH. Segundo os autores a probabilidade de exercer atividade na EH é baixa e seu uso permite o adequado mascaramento para a lactulose. Contudo, há controvérsia na literatura sobre seu efeito terapêutico.
- Houve melhora significativa em ambos os grupos do padrão eletroencefalográfico, dos sintomas de asterixis, dos resultados do teste de conexão numérica e da concentração de amônia sérica; não houve superioridade estatisticamente significativa em nenhum dos tratamentos. Quanto ao índice de EH, houve melhora de 71% no grupo tratado com neomicina e de 62% no grupo tratado com lactulose, diferença esta não estatisticamente significativa.

## Rifaximin treatment is beneficial for mild hepatic encephalopathy

Rifaximina é benéfica no tratamento da encefalopatia hepática leve.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Bass NM, Ahmed A, Johnson K, Gardner JD.
Revista:	Hepatology – AASLD Abstracts
Ano de publicação	2004
Formato:	Resumo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicentrico
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com EH, com alterações do estado mental de leve a moderada, intolerantes a lactulose ou lactitol.
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia), por 14 dias B: Placebo
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Incerto – B
Seguimento:	Inadequado – C
Análise por intenção de tratamento:	-
Cálculo do tamanho da amostra:	-
Análise multivariada	-
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Salix Pharmaceuticals

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Placebo
Pacientes randomizados:	48	45
Pacientes ao final do estudo:	40 (83,3%)	39 (86,7%)
Motivos das perdas:	Não descreve	Não descreve

## **CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES**

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Descontinuação do tratamento:	8 / 48 (16,7%)	6 / 45 (13,3%)

## **EVENTOS ADVERSOS:**

### **OBSERVAÇÕES:**

- Rifaximina, em relação a placebo, melhorou de forma estatisticamente significativa os sintomas de asterixis.
- Não houve diferenças nos efeitos adversos entre os dois grupos.
- Ambos os grupos melhoraram em relação à linha de base o estado mental, o teste de conexão numérica e o índice de EH, mas não em relação à amônia sérica. O resumo relata que houve tendência às diferenças serem maiores no grupo rifaximina.

## Lactitol versus vancomycin in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double blind randomized trial

Lactitol versus vancomicina no tratamento da encefalopatia hepática aguda: ensaio clínico randomizado duplo-cego.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Blanc P, Couderc M, Liautard J, Larrey D, Michel H.
Revista:	Gut
Ano de publicação	1993
Formato:	Resumo
Idioma:	Inglês
Delineamento:	Paralelo
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	-
Centro:	-
Intervenções:	A: Vancomicina 2g/dia, por 5 dias B: Lactitol 30g/dia, por 5 dias
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Incerto – B
Seguimento:	Inadequado – C (não explica perdas)
Análise por intenção de tratamento:	-
Cálculo do tamanho da amostra:	-
Análise multivariada	-
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmaceutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Vancomicina	B – Lactitol
Pacientes randomizados:	31	29
Pacientes ao final do estudo:	29	27
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Vancomicina	B – Lactitol
Pacientes:	31	29
Idade (anos) média	57 a	
Homens n(%):	40 (66,7%)	
Hepatopatia	Crônica	Crônica
Encefalopatia Hepática	Aguda	Aguda

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Vancomicina	B – Lactitol
Mortalidade:	4 / 31 (12,9%)	4 / 29 (13,8%)
Ausência de melhora <sup>1</sup> :	10 / 31 (32,3%)	9 / 29 (31%)

<sup>1</sup> Melhora dada de acordo com o Índice de EH proposto por Conn

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
--------------------------

**OBSERVAÇÕES:**

- Não houve análise estatística, apenas dados descritivos.

## Association lactulose-néomycine versus placebo dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique aiguë

Associação de lactulose e neomicina versus placebo no tratamento da encefalopatia hepática aguda.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Blanc P, Daurés JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G, Allaz JL, Parelou G, Larrey D, Michel H.
Revista:	Gastroenterologie Clinique et Biologique
Ano de publicação	1994
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Francês
Centro:	Unicentro – Montpellier, França
Período:	Novembro de 1987 a outubro de 1989
Critérios de inclusão e de exclusão:	Cirrose hepática comprovada histologicamente. Excluídos pacientes que receberam tratamento para EH nas 48hs precedentes à hospitalização, pacientes com EH crônica e paciente com derivação porto-cava cirúrgica
Intervenções:	A: Lactulose inicialmente na dosagem de 30g/dia, ajustado para obter 2 a 3 evacuações diárias + Neomicina 2g/dia (500mg 4x/dia), por 5 dias, por via oral ou via sonda naso-gástrica B: Placebo, por 5 dias
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Sim
Análise multivariada	Sim
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Lactulose+Neomicina	B – Placebo
Pacientes randomizados:	40	40
Pacientes ao final do estudo:	38	38
Motivos das perdas:	2 – alta a pedido	1 – alta a pedido 1 – recusa tratamento

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Lactulose+Neomicina	B – Placebo
Pacientes:	40	40
Idade (anos) média±dp:	57 ± 12	58 ± 15
Homens n(%):	26 (65%)	25 (62,5%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> I - II: (estado mental) III - IV:	21 (52,5%) 19 (47,5%)	17 (42,5%) 23 (57,5%)
Tipo EH	Aguda	Aguda
Hepatopatia	Crônica	Crônica
Etiologia n(%) Álcool: (cirrose) Viral:	28 (70%) 1 (2,5%)	28 (70%) 5 (2,5%)

Indeterminada:	5 (12,5%)	7 (17,5%)
Fatores desencadeantes n(%)		
SangramentoGastrointestinal:	13 (32,5%)	16 (40%)
Infecções:	23 (57,5%)	15 (37,5%)
Hepatite alcoólica:	8 (20%)	8 (20%)
Medicamentos:	4 (10%)	5 (12,5%)
Benzodiazepínicos:	2 (5%)	3 (7,5%)
Fatores múltiplos:	13 (32,5%)	9 (22,5%)
Desconhecido:	4 (10%)	5 (12,5%)
Amônia sérica (µmol/L) média±dp <sup>2</sup>	112 ± 43	98 ± 36
Grau estado mental média±dp <sup>1</sup>	2,5 ± 1	2,6 ± 1,2
Grau TCN média±dp <sup>1</sup>	3,4 ± 1,1	3,4 ± 1
EEG (ciclos p/segundo) média ±dp:	3,9 ± 1,7	3,3 ± 1,7
Índice EH (0–1) média±dp <sup>1</sup>	0,64 ± 0,16	0,67 ± 0,19

<sup>1</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<sup>2</sup> Desconhecido se arterial ou venosa. Valores de referência: de 18 a 60 µmol/L

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Lactulose+Neomicina	B – Placebo
Mortalidade:	6 / 40 (15%)	6 / 40 (15%)
Ausência de melhora:	14 / 40 (35%)	12 / 40 (30%)
Amônia sérica (µmol/L) média <sup>2,3</sup>	77	68
Grau estado mental média <sup>1,3</sup>	1,03	1
Grau TCN média <sup>1,3</sup>	2,5	2,1
EEG (ciclos p/segundo) média <sup>3</sup>	7,1	6,3
Índice EH (0–1) média <sup>1,3</sup>	0,31	0,32

<sup>3</sup> Amostra: 32 pacientes em cada grupo. Não apresenta medida de dispersão. Houve diferença significativa em relação à linha de base, contudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Lactulose+Neomicina	B – Placebo
Diarréia (> 3 evacuações)	24 / 38 (63%)	3 / 40 (7%)
Flatulência	14 / 38 (36%)	5 / 40 (14%)
Total	38 / 38	8 / 38

### **OBSERVAÇÕES:**

- Na análise multivariada, a erradicação do fator responsável pela descompensação da EH influenciou significativamente a evolução da EH.

## Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy

Comparação duplo-cego entre os tratamentos com rifaximina e lactulose em pacientes com encefalopatia hepática moderada a grave.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Bucci L, Palmieri GC.
Revista:	Current Medical Research and Opinion
Ano de publicação	1993
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	-
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Cirrose confirmada histologicamente. Excluídos pacientes com doença psiquiátrica grave, insuficiência renal, insuficiência respiratória crônica, presença de tumores, anemia (Hb < 7g/dL) e hipocalemia (K <3, mEq/L)
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia) + Sorbitol 10g 3x/dia, por 15 dias B: Lactulose 30g/dia (em 3x) + Placebo por 15 dias
Cointervenções:	Restrição proteica: < 50g/dia

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	-
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Pacientes randomizados:	30	28
Pacientes ao final do estudo:	30	28
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Pacientes:	30	28
Idade (anos) média±dp:	54,9 ± 14,2	58,3 ± 20,1
Homens n(%):	17 (56,7%)	13 (46,4%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> Leve:	4 (13,3%)	5 (17,8%)
(estado mental) Moderada:	21 (70%)	17 (60,7%)
Grave:	5 (16,7%)	6 (21,4%)
Tipo de EH:	Incerta	Incerta
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia n(%) Álcool:	20 (66,7%)	17 (60,7%)
(cirrose) Pós-hepatite:	8 (26,7%)	10 (35,7%)
Outra:	2 (6,7%)	1 (3,6%)

<sup>1</sup> escala arbitrária desenvolvida no artigo, com base no estado de consciência, funções intelectuais, comportamento e sintomas neurológicos

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Mortalidade:	0 / 30	0 / 28
Ausência de melhora:	-	-
Descontinuação do tto:	0 / 30	0 / 28

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Perda de Peso	2 / 30 (6,7%)	8 / 28 (28,6%)
Anorexia:	0	11 / 28 (39,3%)
Dor abdominal:	2 / 30 (6,7%)	1 / 28 (3,6%)
Dispepsia	0	13 / 28 (46,4%)
Diarréia:	0	15 / 28 (53,6%)
Flatulência	5 / 30 (16,7%)	17 / 28 (60,7%)
Eventos totais:	9 / 30	65 / 28

### **OBSERVAÇÕES:**

- Não apresenta dados de forma quantitativa. Houve melhora em ambos os grupos do estado mental, asterixis, teste de cancelamento de letras, teste de conexão numérica, irregularidades eletroencefalográficas, gravidade da EH (segundo escala própria) e níveis de amônia sérica em relação aos parâmetros pré-tratamento. Houve superioridade da rifaximina em relação à lactulose, de forma estatisticamente significante, para: grau de estado mental, teste de cancelamento de letras e melhora no padrão do EEG.



## Cirrhosis, encephalopathy, and improved results with metabolic support

Melhora da cirrose e da encefalopatia com suporte metabólico.

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO	
Autores:	Cerra FB, McMillen M, Angelico R, Cline B, Lyons J, Faulkenbach LA, Paysinger J.
Revista:	Surgery
Ano de publicação	1983
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Mineapolis, EUA
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Indivíduos entre 18 e 85 anos, com doença hepática crônica e EH aguda grau II ou superior. Excluídos pacientes com hepatite viral aguda, síndrome hepatorenal, sangramento gastrointestinal significativo, coma não-hepático e necessidade de restrição de fluidos.
Intervenções:	A: Infusão de solução enriquecida em aminoácidos de cadeias ramificadas pobre em aminoácidos aromáticos e metionina (Hepat-Amine, 8% amino acid injection, American McGaw) em dextrose 25% + Placebo. 1,5L de solução/dia inicial, com incrementos até 3L/dia. Por 4 a 14 dias. B: Neomicina 4g/dia (1g 4x/dia) + infusão de solução placebo (glicose 25%), 1,5L de solução/dia inicial, com incrementos até 3L/dia. Por 4 a 14 dias.
Cointervenções:	Restrição proteica nos primeiros seis dias ou até a resolução do episódio. Permitiam outros tratamentos exceto sedativos, lactulose e levodopa.

QUALIDADE	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Adequada – A
Mascaramento (duplo-cego):	Adequada – A
Seguimento:	Inadequado – C
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

SEGUIMENTO		
	A – AACR	B – Neomicina
Pacientes randomizados:	12	10
Pacientes ao final do estudo:	9	8
Motivos das perdas:	-	-

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES		
	A – AACR	B – Neomicina
Pacientes:	12	10
Idade (anos) média±dp:	56 ± 10	55 ± 9
Homens (%):	(75%)	(75%)
Grau EH (estado mental) <sup>1</sup>	≥ II	≥ II
Tipo EH n(%)	Aguda	Aguda
Hepatopatia	Crônica	Crônica
Grau EH média±dp <sup>1</sup> :	2,7 ± 1	2,3 ± 0,6

<sup>1</sup> 0: sem encefalopatia; 1: confusão flutuante; 2: estupor iminente; 3: estupor; 4: coma

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – AACR	B – Neomicina
Mortalidade:	2 / 12 (16,7%)	4 / 10 (40%)
Ausência de melhora <sup>2</sup> :	4 / 12 (33,3%)	6 / 10 (60%)
Ausência de recuperação:	7 / 12 (58,3%)	8 / 10 (80%)

<sup>2</sup>Melhora: dada por regressão do estado mental para os graus 0 ou 1.

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
--------------------------

## Comparison of Lactulose and Neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy.

Comparação de lactulose e neomicina no tratamento da encefalopatia porto-sistêmica crônica.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff K, Levy LL.
Revista:	Gastroenterology
Ano de publicação	1977
Formato	Artigo
Delineamento:	Cruzado
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico – Sete hospitais dos EUA
Período:	Janeiro de 1970 a Maio de 1974
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes cirróticos, com EH crônica ou recorrente, com função hepática estável. Excluídos pacientes com sangramento gastrointestinal ativo, insuficiência renal, infecção ativa e em uso de medicações que poderiam desencadear encefalopatia.
Intervenções:	A: Neomicina 6g/dia (1,5g QID) + Sorbitol 30 ml 6/6hs ajustado para duas a três evacuações diárias. Tempo: 10 dias. B: Lactulose 30 ml 6/6hs ajustado para duas a três evacuações diárias + Placebo. Tempo: 10 dias.
Cointervenções:	Dieta com no máximo 40g proteína dia.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Adequada – A
Mascaramento (duplo-cego):	Adequada – A
Seguimento:	Adequada – A
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Neomicina	B – Lactulose
Pacientes randomizados:	15	18
Pacientes ao final do estudo:	15	18
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Neomicina	B – Lactulose
Pacientes:	15	18
Idade (anos) média±dp:	54,4	54,3
Homens n(%):	14 (93,3%)	17 (94,4%)
Tipo de EH:	Crônica / Recorrenta	Crônica / Recorrenta
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia (n%) Alcólica:	29 (87,9%)	
(cirrose) Pós-necrótica:	4 (12,1%)	
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>1</sup>	242 ± 46,6	251 ± 38,2
Grau estado mental ±dp <sup>2</sup> :	1 ± 0,8	1,8 ± 0,8
Grau EEG média±dp <sup>2</sup> :	1,1 ± 1,2	1,3 ± 1,3
TCN (segundos) média±dp:	112 ± 65,8	170 ± 76,4

<sup>1</sup> Amostra arterial. Valores de referência: 75 – 150 µg/dL

<sup>2</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Neomicina	B – Lactulose
Mortalidade:	0 / 15	0 / 18
Ausência de melhora <sup>3</sup> :	2 / 15 (20%)	3 / 18 (20%)
Descontinuação do tto:	0 / 15	0 / 15
Amônia sérica µg/dL <sup>1</sup>	205 ± 58,1	209 ± 38,2
Grau estado mental ±dp <sup>2</sup> :	0,3 ± 0,8	0,7 ± 0,4
Grau de EEG <sup>2</sup> :	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,8
TCN (segundos) média±dp:	84 ± 58,1	131 ± 72,1
Índice EH (0–1) <sup>2,4</sup> :	0,2 ± 0,19	0,27 ± 0,16
Eficácia (0–1) <sup>2,5</sup> :	0,43 ± 0,41	0,41 ± 0,22

<sup>3</sup> Melhora clínica: impressão do médico assistente com base no padrão clínico laboratorial

<sup>4</sup> Índice EH ao final do tratamento (não coloca os dados da linha de base)

<sup>5</sup> Eficácia: proporção de melhora no índice EH, dado por: (melhora no PSE Index após terapia) / (PSE index antes da terapia)

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	Int. A – Neomicina	B – Lactulose
Eventos totais:	0 / 15 <sup>6</sup>	0 / 15 <sup>6</sup>

<sup>6</sup> Exceto diarreia, que era esperado e ajustada medicação.

### **OBSERVAÇÕES:**

- No grupo de intervenção do antibiótico há a administração também de sorbitol, que é um agente catártico, mas não é comumente utilizado no tratamento de EH. Segundo os autores a probabilidade de exercer atividade na EH é baixa e seu uso permite o adequado mascaramento para a lactulose. Contudo, há controvérsia na literatura sobre seu efeito terapêutico.
- Houve melhora do grau de estado mental, TCN, amônia sérica, padrão eletroencefalográfico e do índice de EH em ambos os grupos comparado aos parâmetros pré-tratamento, contudo não houve diferença significativa entre os grupos.
- Na comparação cruzada foram avaliados 29 pacientes. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. Lactulose foi considerada efetiva em 26 dos 29 pacientes (90%); neomicina foi considerada efetiva em 24 dos 29 pacientes (83%).

## Rifaximin in collateral treatment of portal-systemic encephalopathy: a preliminary report

Rifaximina no tratamento da encefalopatia porto-sistêmica: resultados preliminares

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	De Marco F, Amato PS, D'Arienzo A.
Revista:	Current Therapeutic Research
Ano de publicação	1984
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Itália, Nápoles.
Período:	-
Critérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose hepática, com encefalopatia porto-sistêmica. Todos os pacientes tinham amônia sérica elevada. Excluídos pacientes com formas agudas de doença hepática e pacientes com evidência de outros distúrbios do sistema nervoso central.
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia), por 6 a 12 dias (média 9 dias)
	B: Paramomicina 1500mg/dia (500 3x/dia), por 6 a 15 dias (média 9,7 dias)
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Paramomicina
Pacientes randomizados:	18	14
Pacientes ao final do estudo:	18	14
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Paramomicina
Pacientes:	18	14
Idade (anos) média±dp:	53,6 ± 9,65	54,7 ± 9,98
Homens n(%):	10 / 18 (55,5%)	8 / 14 (57,1%)
Grau de EH (estado mental) <sup>1</sup> n(%)		
1:	7 (38,8%)	6 (42,8%)
2:	8 (44,4%)	6 (42,8%)
3:	3 (16,6%)	2 (14,3%)
Tipo de EH:	Crônica	Crônica
Hepatopatia:	Crônica	Crônica

<sup>1</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Paramomicina
Mortalidade:	0 / 18	0 / 14
Ausência de melhora (fim tto):	0 / 18 (0%)	0 / 14 (0%)

Ausência de recuperação (fim tto):	4 / 18 (22,2%)	3 / 14 (21,4%)
Descontinuação do tto:	0 / 18	0 / 14

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
Não foi relatado efeitos adversos, mas cita que a tolerância à rifaximina parecia superior a tolerância à paramomicina.

## Rifaximin versus Neomycin in the Treatment of Portosystemic Encephalopathy

Rifaximina versus neomicina no tratamento da encefalopatia porto-sistêmica

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Di Piazza S, Filippazzo MG, Valenza LM, Morello S, Pastore L, Conti A, Cottone S, Pagliaro L.
Revista:	Italian Journal of Gastroenterology
Ano de publicação	1991
Formato:	Artigo
Delineamento:	Cruzado
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Itália, Palermo
Período:	Novembro de 1988 a maio de 1989
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Presença de encefalopatia crônica (permanente ou recorrente) de acordo com a classificação de Zieve. Boa adesão ao tratamento ao início do estudo (pacientes já vinham em acompanhamento na unidade por pelo menos oito meses).
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400mg 3x/dia), por 7 dias
	B: Neomicina 4500mg/dia (1500mg 3x/dia), por 7 dias
Cointervenções:	Lactulose, de 10 a 60 g/dia, dependendo do efeito catártico.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequada – A
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Alfa-Wassermann – fornecimento das medicações

<b>SEGUIMENTO</b>		
	Int. A – Rifaximina	Int. B - Neomicina
Pacientes randomizados:	?	?
Pacientes ao final do estudo (primeira fase):	8	6
Motivos das perdas:	Um paciente foi excluído por má adesão Um paciente excluído por sangramento de varizes esofágicas após primeira fase do cross-over, sendo recrutado outro paciente	

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>	
	Características combinadas da amostra
Pacientes:	14
Idade (anos) média±dp:	56,7
Homens n(%):	9 (64,3%)
Grau EH (estado mental):	I
Tipo EH:	Crônica (recorrente: 2/14; permanente 12/14)
Hepatopatia:	Crônica
Child n(%)	0
A:	8 (57,1%)
B:	6 (42,9%)
C:	

<b>DESFECHOS:</b>		
	Int. A – Rifaximina	Int. B - Neomicina
Mortalidade:	0 / 8 (0%)	0 / 6 (0%)
Ausência de melhora <sup>1</sup> :	4 / 8 (50%)	6 / 6 (100%)
Ausência de resolução:	8 / 8 (100%)	6 / 6 (100%)

<sup>1</sup> Melhora dada por parâmetros de bradilalia, flapping e performance (usando uma escala, o paciente era solicitado a indicar como se sentia, comparado a avaliação anterior).

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
Não descreve

#### **OBSERVAÇÕES:**

- Período de wash-out de uma semana entre os dois períodos do estudo. Lactulose não era interrompida no período de wash-out.
- Foi recrutado um paciente para a segunda fase do estudo cruzado devido a exclusão de um paciente por sangramento de varizes esofágicas. Não é possível determinar se esse paciente foi randomizado ou apenas substituiu o paciente já incluído no estudo.
- Todos os pacientes foram considerados com EH grau I e isso manteve-se inalterado durante o estudo.
- Em relação ao estudo cross-over, no geral houve melhores resultados em relação aos parâmetros avaliados (asterixis, bradilalia, performance e teste de conexão numérica) para o grupo da Rifaximina, mas sem obter diferença estatisticamente significativa.



## Rifaximin in the Treatment of Hepatic Encephalopathy

Rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Fera G, Agostinacchio F, Nigro M, Schiraldi O, Ferrieri A.
Revista:	European Journal of Clinical Research
Ano de publicação	1993
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Bari, Itália
Período:	-
Critérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose hepática, sinais e sintomas de encefalopatia hepática estágio I, na ausência de distúrbios neuropsiquiátricos, presença de hiperamonemia (amônia sérica > 115mg/dL). Excluídos pacientes com insuficiência renal crônica ou insuficiência respiratória, anemia (Hb < 7 g/dL) ou hipocalcemia (K < 3,0 mEq/dL)
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia), nas primeiras 2 semanas de cada mês, por 3 meses. B: Lactulose sachê 120g/dia (40g 3x/dia), nas primeiras 2 semanas de cada mês, por 3 meses.
Cointervenções:	Dieta com no máximo 0,5g proteína/kg/dia. Quando indicado, sulfato de magnésio (10-20mg tid) e enemas. Suspensão 15 dias antes do estudo de qualquer droga que pudesse interferir na progressão da EH ou na avaliação dos parâmetros estudados.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Pacientes randomizados:	20	20
Pacientes ao final do estudo:	20	20
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Pacientes:	20	20
Idade (anos) média±dp:	60 ± 5,7	58 ± 4,9
Homens n(%):	15 (75%)	14 (70%)
Grau EH (estado mental) <sup>1</sup> :	I	I
Tipo EH:	Incerta	Incerta
Hepatopatia:	Crônica	Crônica

<sup>1</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Mortalidade:	0 / 20	0 / 20
Ausência de melhora <sup>2</sup> :	0 / 20	4 / 20 (20%)
Descontinuação do tto:	0 / 20	0 / 20

<sup>2</sup>No período de máximo seguimento (90 dias)

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Dor abdominal e meteorismo:	0 / 20	10 / 20 (50%)
Náuseas:	0 / 20	5 / 20 (25%)
Eventos totais:	0 / 20	15 / 20

### **OBSERVAÇÕES:**

- Ambos os grupos melhoraram no grau de estado mental, com melhora acentuada e estatisticamente significativa para o grupo da rifaximina após 60 dias de tratamento.
- Melhora do asterixis, teste de cancelamento de letras e teste de conexão numérica em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles.
- Melhora nas alterações EEG em ambos os grupos, mais rapidamente no grupo da rifaximina. Houve melhora no Índice de EH (segundo critérios de Conn) em ambos os grupos, mais acentuado no grupo da rifaximina já a partir de 15 dias de tratamento e também diminuição na amônia sérica em ambos os grupos, com tendência para maior redução no grupo da rifaximina após 30 dias.

## Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy; results of a multicenter study of efficacy and safety

Rifaximina no tratamento de encefalopatia hepática crônica; resultados de um estudo multicêntrico de eficácia e segurança

PARTE A – Rifaximina versus Lactulose

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Festi D, Mazzella G, Orsini M, Sottili S, Sangermano A, Li Bassi S, Parini P, Ferrieri A, Falcucci M, Grossi L, Marzio L, Roda E.
Revista:	Current Therapeutic Research
Ano de publicação	1993
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico – pacientes recrutados em 10 centros na Itália
Período:	De 1988 a 1991
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Cirrose hepática com comprovação histológica, EH grau I segundo a classificação de Conn, amônia sérica superior a 80 µg/dL. Excluídos pacientes com desordens psiquiátricas, insuficiência renal crônica, insuficiência respiratória, neoplasias, anemia (Hb < 7 g/dL) e hipocalcemia (K < 3,0 mEq/L).
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia), por 21 dias B: Lactulose 40g/dia por 21 dias
Cointervenções:	Dieta com 0,8-1g/kg/dia.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Pacientes randomizados:	9	12
Pacientes ao final do estudo:	9	12
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Pacientes:	9	12
Idade (anos) média:	59	60,9
Homens n(%):	9 (100%)	8 (66,7%)
Grau EH (estado mental) <sup>1</sup> :	I	I
Tipo de EH:	Crônica	Crônica
Hepatopatia:	Crônica	Crônica

<sup>1</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Mortalidade:	0 / 9	0 / 12
Ausência de melhora <sup>2</sup> :	0 / 9	1 / 12
Descontinuação do tto:	0 / 9	0 / 12

<sup>2</sup> Considerando melhora no asterixis (pelo gráfico: 1 não melhorou com lactulose, todos melhoraram com rifaximina)

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
Cita que não houve eventos adversos com rifaximina; refere que alguns pacientes desenvolveram sintomas dispépticos e náuseas com lactulose.

### **OBSERVAÇÕES:**

- Artigo consiste de 3 ensaios clínicos abertos: A primeira parte, um ensaio clínico não randomizado, tratando 80 pacientes com rifaximina; a segunda, um ensaio clínico randomizado, comparando rifaximina com lactulose; a terceira, um ensaio clínico randomizado comparando rifaximina com neomicina.
- O único dado quantitativo de melhora passível de ser retirado do artigo foi a presença de asterixis, sendo retirado a partir do gráfico, sendo o parâmetro de melhora clínica avaliado.
- Refere que houve nos dois grupos diminuição também dos níveis séricos de amônia e melhora dos padrões eletroencefalográficos.

## Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy; results of a multicenter study of efficacy and safety

Rifaximina no tratamento de encefalopatia hepática crônica; resultados de um estudo multicêntrico de eficácia e segurança

PARTE B – Rifaximina versus Neomicina

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Festi D, Mazzella G, Orsini M, Sottili S, Sangermano A, Li Bassi S, Parini P, Ferrieri A, Falcucci M, Grossi L, Marzio L, Roda E.
Revista:	Current Therapeutic Research
Ano de publicação	1993
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico – pacientes recrutados em 10 centros na Itália
Período:	De 1988 a 1991
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Cirrose hepática com comprovação histológica, EH grau I segundo a classificação de Conn, amônia sérica superior a 80 µg/dL. Excluídos pacientes com desordens psiquiátricas, insuficiência renal crônica, insuficiência respiratória, neoplasias, anemia (Hb < 7 g/dL) e hipocalcemia (K < 3,0 mEq/L).
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400mg 3x/dia), por 21 dias B: Neomicina 3g/dia (1g 3x/dia), por 21 dias
Cointervenções:	Dieta com 0,8-1g/kg/dia.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Pacientes randomizados:	20	15
Pacientes ao final do estudo:	20	15
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Pacientes:	20	15
Idade (anos) média:	59,7	57,8
Homens n(%):	13 (65%)	9 (60%)
Grau EH (estado mental) <sup>1</sup> :	20	15
Tipo de EH:	Crônica	Crônica
Hepatopatia:	Crônica	Crônica

<sup>1</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Mortalidade:	0 / 20	0 / 15
Ausência de melhora <sup>2</sup> :	0 / 20	0 / 15
Descontinuação do tto:	0 / 20	0 / 15

<sup>2</sup> Considerando melhora no asterixis (pelo gráfico: 1 não melhorou com lactulose, todos melhoraram com rifaximina)

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
Cita que não houve eventos adversos com rifaximina; não especifica em relação a neomicina

#### **OBSERVAÇÕES:**

- Artigo consiste de 3 ensaios clínicos abertos: A primeira parte, um ensaio clínico não randomizado, tratando 80 pacientes com rifaximina; a segunda, um ensaio clínico randomizado, comparando rifaximina com lactulose; a terceira, um ensaio clínico randomizado comparando rifaximina com neomicina.
- O único dado quantitativo de melhora passível de ser retirado do artigo foi a presença de asterixis, sendo retirado a partir do gráfico, sendo o parâmetro de melhora clínica avaliado.
- Refere que houve nos dois grupos diminuição dos níveis séricos de amônia, melhora eletroencefalográfica e melhora do asterixis. Parece que a melhora do asterixis e do ECG ocorreu de forma mais precoce com a rifaximina do que com neomicina.

## Metronidazol bei hepatischer Encephalopathie

Metronidazol na encefalopatia hepática

### PARTE A

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Held C
Revista:	Klinisch Wochenschrift
Ano de publicação	1988
Formato:	Resumo
Delineamento:	Cruzado
Idioma:	Alemão
Centro:	-
Período:	-
Critérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose hepática confirmada histologicamente e EH graus I-II.
Intervenções:	A: Metronidazol 1g/dia (500mg 2x/dia) VO 28 dias
	B: Neomicina 3g/dia (1g 3x/dia) VO por 28 dias
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	-
Cálculo do tamanho da amostra:	-
Análise multivariada	-
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Placebo
Pacientes randomizados:	6	6
Pacientes ao final do estudo:	6 (?)	6 (?)
Motivos das perdas:	-	-

### CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

### DESFECHOS:

### EVENTOS ADVERSOS:

### OBSERVAÇÕES:

- Não apresenta dados de forma quantitativa.
- Segundo o estudo, não houve diferença significativa no resultado do tratamento, com ambas as terapias se revelando igualmente eficazes.

## Metronidazol bei hepatischer Encephalopathie

Metronidazol na encefalopatia hepática

### PARTE B

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Held C
Revista:	Klinisch Wochenschrift
Ano de publicação	1988
Formato:	Resumo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Alemão
Centro:	-
Período:	-
Critérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose hepática confirmada histologicamente e EH graus I-II.
Intervenções:	A: Metronidazol 500mg/dia (250mg 2x/dia) VO
	B: Metronidazol 1g/dia (500mg 2x/dia) VO
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	-
Cálculo do tamanho da amostra:	-
Análise multivariada	-
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Placebo
Pacientes randomizados:	10	10
Pacientes ao final do estudo:	10 (?)	10 (?)
Motivos das perdas:	-	-

### CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

#### DESFECHOS:

#### EVENTOS ADVERSOS:

#### OBSERVAÇÕES:

- Estudo com a finalidade de definir dosagem.
- Não especifica tempo de seguimento. Não apresenta dados quantitativos.
- Conclui que não foi possível definir uma recomendação na dose diária de metronidazol.



## A controlled clinical trial of nicotino hydroxamic acid and neomycin in advanced chronic liver disease

Ensaio clínico controlado de ácido nicotino-hidroxâmico e neomicina na doença hepática crônica avançada

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Hirayama C, Ichida F, Takahashi Y, Koizumi T, Sato S, Kosaka Y, Wakui K, Shimada Y, Yoshida A, Hattori N, Ooya T, Takino T, Takeda H.
Revista:	Digestion
Ano de publicação	1982
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico – 27 hospitais no Japão
Período:	Novembro de 1975 a Dezembro de 1977
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com doença hepática crônica avançada. Não explicita critérios de inclusão e exclusão.
Intervenções:	A: Ácido Nicotino-hidroxâmico (ANA) 1200 mg/dia (400mg 3x/dia) por 4 semanas B: Neomicina 1500 mg/dia (500mg 3x/dia) por 4 semanas
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Adequado – A
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – ANA	B – Neomicina
Pacientes randomizados:	32	31
Pacientes ao final do estudo:	24 (75%)	23 (74,2%)
Motivos das perdas:	2 – diarreia 1 – elevação da amônia sérica 2 – ausência melhora clínica 1 – alta devido a melhora 2 – Morte (ambos com HCC, um devido a hemorragia digestiva, outro devido a insuficiência cardíaca no transoperatório)	1 – diarreia 1 – náuseas e vômitos 1 – hematemesa 2 – piora do estado geral 1 – morte (falência circulatória?) 2 – motivo ignorado

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – ANA	B – Neomicina
Pacientes:	24	23
Idade (anos) média±dp:	54 ± 9,8	55 ± 9,6
Homens n(%):	17 (70,8%)	17 (69,6%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup>		
(estado mental) 0:	6 (25%)	6 (26,1%)
I:	7 (29,2%)	11 (47,8%)
II:	9 (37,5%)	6 (26,1%)

III:	2 (8,3%)	0
IV:	0	0
Tipo EH <sup>2</sup>	Crônica	Crônica
Hepatopatia	Crônica	Crônica
Hepatocarcinoma n(%):	1 (4,2%)	2 (8,7%)
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>3</sup>	170 ± 27	183 ± 54
Alterações EEG n(%):	19 / 21 (90,5%)	17 / 20 (85%)
Presença de asterixis n(%):	10 / 24 (41,7%)	11 / 23 (47,8%)

<sup>1</sup> Critérios utilizados para classificação do estado mental – Grau 0: quase normal; grau 1: alterações na memória, consciência preservada; grau 2: lentificação, bradilalia, distúrbio leve na habilidade de calcular, desorientação leve; grau 3: estágio de estupor, caracterizado por delírio; grau 4: coma.

<sup>2</sup> Pacientes incluídos com sintomas neuropsiquiátricos estáveis ou flutuantes. Pela descrição da amostra nos dá a impressão de haver pacientes com EH subclínica.

<sup>3</sup> Amônia sérica venosa. Os métodos diferiam nos diferentes hospitais. Como os valores normais não eram os mesmos, dosagens superiores a 100µg/dL eram consideradas elevadas e superiores a 150µg/dL, muito elevadas.

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – ANA	B – Neomicina
Mortalidade:	2 / 32 (6,3%)	1 / 31 (3,2%)
Ausência de melhora <sup>4,5</sup> :	16 / 32 (50%)	19 / 31 (61,3%)
Descontinuação do tto <sup>6</sup> :	5 / 32 (15,6%)	7 / 31 (22,6%)
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>3</sup>	129 ± 22	144 ± 29
Melhora no EEG:	12 / 20 (60%)	6 / 18 (33,3%)
Melhora no asterixis:	5 / 7 (71,4%)	9 / 11 (81,8%)

<sup>4</sup> Melhora dada de forma subjetiva pelo julgamento clínico.

<sup>5</sup> Incluído como melhora os drop-outs por alta por melhora acentuada.

<sup>6</sup> Alta por melhora acentuada e morte não foram consideradas descontinuação do tratamento

<b>EVENTOS ADVERSOS <sup>7</sup>:</b>		
	Int. A – ANA	B – Neomicina
Constipação:	2 / 24 (8,3%)	0 / 23
Náuseas e/ou vômitos:	0 / 24	0 / 23
Diarréia:	1 / 24 (4,2%)	6 / 23 (26,1%)
Dor epigástrica:	1 / 24 (4,2%)	0 / 23
Anorexia:	2 / 24 (8,3%)	0 / 23
Fadiga:	1 / 24 (4,2%)	0 / 23
Sensação de frio:	0 / 24	1 / 23 (4,3%)
Eventos totais:	7 / 24	7 / 23

<sup>7</sup> Desconsiderando os drop-outs no denominador

## **OBSERVAÇÕES:**

- Dos 12 pacientes com ausência de sintomas neuropsiquiátricos (grau 0), um deles possuía amônia sérica elevada e 11 apresentavam alterações no EEG.

## Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a double-blind clinical study

Tratamento cíclico da encefalopatia hepática com rifaximina: resultados de um estudo clínico duplo-cego

PARTE A – Rifaximina versus Lactitol

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, Ferrieri A, Del Vecchio Blanco C.
Revista:	Minerva Gastroenterologica e Dietologica
Ano de publicação	2003
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Nápoles, Itália
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com diagnóstico de cirrose sem história de abuso de álcool, que eram acompanhados pelo departamento de gastroenterologia da instituição. Excluídos pacientes com uso de antibióticos ou probióticos durante os últimos 3 meses, uso de dissacarídeos nos últimos 20 dias, presença de ascite em tratamento com diuréticos de alça, carcinoma hepatocelular, diarreia, diabetes, insuficiência renal, distúrbio hidroeletrólítico e anemia (Hb <7g/dL).
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia) + sorbitol 20g 3x/dia, por 15 dias/mês (contínuos), por 3 meses.
	B: Lactitol 20g 3x/dia + Placebo, por 15 dias/mês (contínuos), por 3 meses.
Cointervenções:	Dieta com 1g de proteína kg/dia

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactitol
Pacientes randomizados:	14	13
Pacientes ao final do estudo:	12	10
Motivos das perdas:	1 – faleceu devido a oclusão intestinal aguda 1 – não compareceu às consultas estabelecidas	2 – não compareceram às consultas estabelecidas 1 – ascite necessitando diurético de alça

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactitol
Pacientes:	12	10
Idade (anos) média±dp:	59,8 ± 10,7	58,7 ± 9,5
Homens n(%):	9 (75%)	9 (90%)
Tipo de EH:	Crônica	Crônica

Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia (cirrose):	Hepatite Viral	Hepatite Viral
Amônia sérica ( $\mu\text{g/dL}$ ) média $\pm$ dp <sup>1</sup>	132,9 $\pm$ 20	142,5 $\pm$ 34
Grau estado mental média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	2,0 $\pm$ 0	2,1 $\pm$ 0,32
Grau asterixis média $\pm$ dp <sup>3</sup> :	1,7 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 0,3
TCN (segundos) média $\pm$ dp:	69,4 $\pm$ 22,4	71,6 $\pm$ 30,5

<sup>1</sup> Amostra arterial

<sup>2</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<sup>3</sup> Graduação empírica - Grau 0: ausente; grau 1: tremores raros; grau 2: tremores detectados ocasionalmente; grau 3: tremores frequentes; grau 4: tremores detectados continuamente.

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactitol
Mortalidade:	1 / 14 (7,1%)	0 / 13
Ausência de melhora <sup>4</sup> :	6 / 14 (42,9%)	11 / 13 (84,6%)
Ausência de recuperação:	6 / 14 (42,9%)	11 / 13 (84,6%)
Amônia sérica $\mu\text{g/mL}$ <sup>1</sup>	105 $\pm$ 16	109 $\pm$ 15
Grau estado mental $\pm$ dp:	0,42 $\pm$ 0,67	0,9 $\pm$ 0,57
TCN $\pm$ dp:	43,2 $\pm$ 12,4	49,1 $\pm$ 12,9

<sup>4</sup> melhora considerada como melhora no grau do estado mental

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Efeitos adversos totais:	0 / 12	0 / 10

## Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a double-blind clinical study

Tratamento cíclico da encefalopatia hepática com rifaximina: resultados de um estudo clínico duplo-cego

PARTE B – Rifaximina+Lactitol versus Lactitol

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, Ferrieri A, Del Vecchio Blanco C.
Revista:	Minerva Gastroenterologica e Dietologica
Ano de publicação	2003
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Nápoles, Itália
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com diagnóstico de cirrose sem história de abuso de álcool, que eram acompanhados pelo departamento de gastroenterologia da instituição. Excluídos pacientes com uso de antibióticos ou probióticos durante os últimos 3 meses, uso de dissacarídeos nos últimos 20 dias, presença de ascite em tratamento com diuréticos de alça, carcinoma hepatocelular, diarreia, diabetes, insuficiência renal, distúrbio hidroeletrólítico e anemia (Hb <7g/dL).
Intervenções:	A: Lactitol 20g 3x/dia + Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia), por 15 dias/mês (contínuo), por 3 meses. B: Lactitol 20g 3x/dia + Placebo, por 15 dias/mês (contínuo), por 3 meses.
Cointervenções:	Dieta com 1g de proteína kg/dia

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina + Lactitol	B – Lactitol
Pacientes randomizados:	13	13
Pacientes ao final do estudo:	11	10
Motivos das perdas:	1 – não compareceu às consultas estabelecidas 1 – piora da ascite	2 – não compareceram às consultas estabelecidas 1 – ascite necessitando diurético de alça

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina + Lactitol	B – Lactitol
Pacientes:	11	10
Idade (anos) média±dp:	56,6 ± 8,3	58,7 ± 9,5
Homens n(%):	6 (54,5%)	9 (90%)
Tipo de EH:	Crônica	Crônica

Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia (cirrose):	Hepatite Viral	Hepatite Viral
Amônia sérica ( $\mu\text{g/dL}$ ) média $\pm$ dp <sup>1</sup>	135,4 $\pm$ 48	142,5 $\pm$ 34
Grau estado mental média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	1,82 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,32
Grau asterixis média $\pm$ dp <sup>3</sup> :	1,9 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3
TCN (segundos) média $\pm$ dp:	63,4 $\pm$ 9,6	71,6 $\pm$ 30,5

<sup>1</sup> Amostra arterial

<sup>2</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<sup>3</sup> Graduação empírica - Grau 0: ausente; grau 1: tremores raros; grau 2: tremores detectados ocasionalmente; grau 3: tremores frequentes; grau 4: tremores detectados continuamente.

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina + Lactitol	B – Lactitol
Mortalidade:	0 / 13	0 / 13
Ausência de melhora <sup>4</sup> :	7 / 13 (53,8%)	11 / 13 (84,6%)
Ausência de recuperação:	7 / 13 (53,8%)	11 / 13 (84,6%)
Amônia sérica $\mu\text{g/mL}$ <sup>1</sup>	99 $\pm$ 17	109 $\pm$ 15
Grau estado mental $\pm$ dp:	0,55 $\pm$ 0,69	0,9 $\pm$ 0,57
TCN $\pm$ dp:	41,0 $\pm$ 8,6	49,1 $\pm$ 12,9

<sup>4</sup> melhora considerada como melhora no grau do estado mental

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina + Lactitol	B – Lactulose
Efeitos adversos totais:	0 / 11	0 / 10

**Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial**

Comparação de rifaximina e lactitol no tratamento da encefalopatia hepática aguda: resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, Castells L, Rodríguez-Martínez D, Fernández-Rodríguez C, Coll I, Pardo A, Spanish Association for the Study of the Liver Hepatic Encephalopathy Cooperative Group.
Revista:	Journal of Hepatology
Ano de publicação	2003
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico – 13 hospitais na Espanha
Período:	Novembro de 1995 a dezembro de 1997
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose e episódio agudo de EH (inferior a dois dias de duração) com grau de estado mental de I a III. Excluídos pacientes com distúrbios psiquiátricos, insuficiência renal crônica, insuficiência respiratória, presença de infecção associada, hipersensibilidade conhecida a rifamicinas ou a dissacarídeos, tratamento com antibióticos ou sedativos nos sete dias prévios à inclusão e mulheres gestantes ou amamentando.
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia) + Lactitol placebo. Por pelo menos 5 dias, até no máximo 10 dias se não houver melhora. Média de 5,65 dias.
	B: Lactitol 60g/dia (20g 3x/dia, dissolvido em 100 ml de água) + Placebo. Por pelo menos 5 dias, até no máximo 10 dias se não houver melhora. Média de 5,75 dias.
Cointervenções:	Dieta hipoproteica: 20g proteína/dia, sendo gradualmente aumentada até 0,5g/kg/dia. Se diarreia grave durante o tratamento, ajuste de lactitol ou placebo até duas evacuações diárias.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequada – A
Sigilo na alocação:	Adequado – A
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Sim, contudo amostra foi inferior à calculada (60 pacientes para cada grupo)
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA forneceu as medicações do estudo e placebos correspondentes.

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactitol
Pacientes randomizados:	50	53
Pacientes ao final do estudo:	50	53
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactitol
Pacientes:	50	53
Idade (anos) média±dp:	61,6 ± 9,7	62,9 ± 10,6

Homens n(%):	33 (66%)	39 (73,6%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> I:	13 (26%)	18 (34%)
(estado mental) II:	27 (54%)	23 (43,4%)
III:	10 (20%)	12 (22,6%)
Tipo de EH:	Aguda	Aguda
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia n(%) Álcool:	25 (50%)	24 (45,3%)
(cirrose) Pós-Hepatite:	15 (30%)	22 (41,5%)
Outra:	10 (20%)	7 (13,2%)
Fatores desencadeantes n(%)		
Desidratação:	5 (10%)	0
Sobrecarga proteica:	1 (2%)	1 (1,9%)
Sangramento digestivo:	5 (10%)	7 (13,2%)
Constipação:	11 (22%)	5 (9,4%)
Infecção bacteriana:	2 (4%)	2 (3,8%)
Desconhecido:	10 (20%)	22 (41,5%)
Outros:	16 (32%)	16 (30,2%)
Amônia sérica (µM/L) <sup>2,3</sup> :	120,5 (12,1-300)	124,1 (35-661,5)
Grau estado mental <sup>1,3</sup> :	2 (1-3)	2 (1-3)
Grau asterixis <sup>1,3</sup> :	3 (0-4)	2,5 (0-4)
TCN (segundos) <sup>3</sup> :	120 (95-400)	120 (52,5-1515)
EEG (ciclos p/segundo) média ±dp:	4,34 ± 1,74	5,03 ± 2,18
Índice EH (soma) <sup>1,3</sup> :	17 (9-24)	15 (7-25)
Índice EH (0-1) <sup>1,3</sup> :	0,61 (0,32-0,85)	0,55 (0,25-0,89)

<sup>1</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<sup>2</sup> amostra venosa

<sup>3</sup> Valor expresso em mediana (mínimo-máximo)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactitol
Mortalidade:	1 / 50 (2%)	2 / 53 (3,8%)
Ausência de melhora <sup>4</sup> :	10 / 50 (20%)	12 / 53 (22,6%)
Ausência de resolução <sup>5</sup> :	24 / 50 (48%)	34 / 53 (64,2%)
Descontinuação do tto <sup>6</sup> :	8 / 50 (16%)	7 / 53 (13,2%)
Amônia sérica (µM/L) <sup>2,3</sup> :	69,5 (13-268)	109 (12-432,7)
Grau estado mental <sup>1,3</sup> :	0 (0-4)	0 (0-4)
Grau asterixis <sup>1,3</sup> :	0 (0-4)	0 (0-4)
TCN (segundos) <sup>3</sup> :	114 (24-420)	109,5 (30-317)
Índice EH (soma) <sup>1,3</sup> :	4 (0-17)	6 (2-19)
Índice EH (0-1) <sup>1,3</sup> :	0,14 (0-0,61)	0,21 (0,07-0,68)

<sup>4</sup> Melhora: redução níveis amônia e diminuição dos sintomas clínicos (passar para menor grau de EH) ou redução significativa no índice de EH.

<sup>5</sup> Resolução: normalização níveis séricos de amônia e resolução dos sintomas clínicos da EH.

<sup>6</sup> No grupo da rifaximina dois pacientes interromperam o tratamento por intolerância e seis por ineficácia; no grupo do lactitol dois pacientes interromperam o tratamento por intolerância e cinco por ineficácia.

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactitol
Dor abdominal:	1 / 50 (2%)	0
Diarréia leve:	2 (4%)	1 (1,9%)
Vômitos	0	1 (1,9%)
Total	3 / 50	2 / 53

### **OBSERVAÇÕES:**

- Desconsiderados resultados referentes aos padrões eletroencefalográficos devido a incongruências entre o texto e as tabelas.

- Rifaximina, comparado com lactulose, diminuiu significativamente amônia sérica e PSE index ao fim do tratamento.



- Descreve, eventos adversos sérios, três eventos em cada grupo, três deles resultando em mortalidade (dois por hemorragia digestiva e um por sepse biliar). Considera os eventos não relacionados às intervenções do estudo.

## Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double blind, double dummy study versus lactulose

Tratamento da encefalopatia hepatica com rifaximina: estudo duplo-cego versus lactulose

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Massa P, Vallerino E, Doderò M.
Revista:	European Journal of Clinical Research
Ano de publicação	1993
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Genova, Itália
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose apresentando EH graus I-III. Excluídos pacientes com presença de doença psiquiátrica importante, insuficiência renal crônica, insuficiência respiratória, neoplasias, infecções associadas, anemia (Hb < 7 g/dL) e hipocalcemia (K < 3mEq/L).
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia) + Sorbitol (20g 3x/dia), por 15 dias B: Lactulose sachê 60g/dia (20g 3x/dia), por 15 dias
Cointervenções:	Dieta hipoproteica (<0,5g de proteína/kg/dia para grau I, e inicialmente dieta aprotéica para graus II-III)

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Adequado – A
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	Int. A – Rifaximina	Int. B - Lactulose
Pacientes randomizados:	20	20
Pacientes ao final do estudo:	20	20
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	Int. A – Rifaximina	Int. B - Lactulose
Pacientes:	20	20
Idade (anos) média±dp:	54,1 ± 4,9	55,4 ± 4,9
Homens n(%):	13 (65%)	14 (70%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> I:	0	0
(estado mental) II:	19 (95%)	18 (90%)
III:	1 (5%)	2 (10%)
Tipo EH:	Crônica	Crônica
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia n(%) Alcoolica:	10 (50%)	9 (45%)
(cirrose) Pós-hepatite:	10 (50%)	11 (55%)
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>2</sup> :	117,3 ± 38	124,1 ± 34,4

<sup>1</sup> Critérios de West Haven;

<sup>2</sup> Amostra venosa, valor de referencia < 90 µg/dL

<b>DESFECHOS:</b>		
	Int. A – Rifaximina	Int. B - Lactulose
Mortalidade:	0 / 20	0 / 20
Ausência de melhora <sup>3</sup> :	0 / 20	2 / 20 (10%)
Ausência de recuperação	6 / 20 (30%)	9 / 20 (45%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> 0:	14 (70%)	11 (55%)
(estado mental) I:	6 (30%)	7 (35%)
II:	0	2 (10%)
Descontinuação do tto:	0 / 20	0 / 20
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>2</sup> :	62,4 ± 19,7	73,5 ± 12,5

<sup>3</sup> Melhora, segundo o estudo, dado por redução do estágio de EH, do estágio 1 para 0 ou dos estágios 2/3 para 0/1.

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	Int. A – Rifaximina	Int. B - Lactulose
Diarréia e flatulência:	0 / 20	13 / 20 (65%)
Náuseas:	0 / 20	5 / 20 (25%)
Anorexia:	0 / 20	7 / 20 (35%)
Dor abdominal e sensação de queimação:	0 / 20	3 / 20 (15%)
Eventos adversos totais:	0 / 20	28 / 20

#### **OBSERVAÇÕES:**

- Melhora gradual do estado mental em ambos os grupos, sendo superior no grupo da rifaximina ao final do tratamento.
- O asterixis regrediu em ambos os grupos, com uma melhora inicial mais acentuada no grupo da rifaximina. Houve melhora padrão EEG semelhante ao final do tratamento em ambos os grupos, mas com melhora mais precoce no grupo da rifaximina.
- Quanto aos testes psicométricos, no teste de cancelamento de letras houve melhora semelhante em ambos os grupos enquanto no TCN, a melhora foi estatisticamente superior no grupo da rifaximina.

**Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind randomized trial.**

Rifaximina, uma rifamicina não absorvível, para o tratamento de encefalopatia hepática. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A.
Revista:	Current Medical Research and Opinion
Ano de publicação	1997
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico – Itália
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose apresentando EH graus I-III. Excluídos pacientes com presença de doença psiquiátrica importante, insuficiência renal crônica, insuficiência respiratória, neoplasias, infecções associadas, anemia (Hb < 7 g/dL) e hipocalcemia (K < 3mEq/L).
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (em 3x), VO, por 14 dias consecutivos por mês, por 6 meses. B: Neomicina 3g/dia (em 3x), VO, por 14 dias consecutivos por mês, por 6 meses.
Cointervenções:	Dieta hipoproteica com no máximo 40g/dia

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequado – A
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Inadequado – C
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Pacientes randomizados:	30	30
Pacientes ao final do estudo:	25	24
Motivos das perdas:	3 – perda de seguimento 2 – efeitos adversos	2 – perda de seguimento 4 – efeitos adversos

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Pacientes:	30	30
Idade (anos) média±dp:	62,6 ± 8,3	58,5 ± 11,9
Homens n(%):	15 (50%)	16 (53,3%)
Grau EH n(%) I: (estado mental) II:	19 (63,3%) 11 (36,7%)	18 (60%) 12 (40%)
Tipo EH:	Incerto	Incerto
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia n(%) (cirrose) Pós-Hepatite:	14 (46,6%) 15 (50%)	20 (66,7%) 10 (33,3%)

Criptogênica:	1 (3,3%)	0
Amônia sérica $\mu\text{g/dL}$ <sup>1</sup>	210,2 $\pm$ 65,6	202,1 $\pm$ 60,1

<sup>1</sup> não diz se amostra é arterial ou venosa

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Mortalidade:	-	-
Ausência de melhora:	5 / 30 (16,7%)	6 / 30 (20%)
Descontinuação do tto:	5 / 30 (16,7%)	6 / 30 (20%)
Amônia sérica $\mu\text{g/dL}$ <sup>1</sup> :	88,9 $\pm$ 39,6	86,2 $\pm$ 42,9

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Dispepsia:	1 (4%)	1 (4,2%)
Diarréia:	0	2 (8,3%)
Náuseas:	1 (4%)	1 (4,2%)
Eventos adversos totais:	2 / 25	4 / 24

### **OBSERVAÇÕES:**

- Pacientes ambulatoriais.
- Artigo define melhora como diminuição em pelo menos um ponto no grau de encefalopatia. Não dados quantitativos, contudo descreve que houve melhora em todos os pacientes. Dessa forma, os pacientes presentes ao final do estudo foram considerados como melhora terapêutica, enquanto os que abandonaram foram considerados falha.

## Usporedba ampicilina i gentamicina u liječenju portalne encefalopatije

Comparação de ampicilina e gentamicina no tratamento da encefalopatia portal

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Mise S, Rumboldt Z, Simunic M, Hozo I, Piplovic-Vukovic T, Tonkic A, Mestrovic S.
Revista:	Pharmaca
Ano de publicação	1999
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Croata
Centro:	-
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose hepática descompensada apresentando EH crônica graus 0-III (incluindo pacientes com sintomas subclínicos). Excluídos pacientes com presença de infecção, sangramento gastrointestinal, síndrome hepatorenal ou concomitância de outra doença neuropsiquiátrica.
Intervenções:	A: Ampicilina 1500mg/dia (500 3x/dia), via oral, por 7 dias B: Gentamicina 240mg/dia (80 3x/dia), via oral, por 7 dias
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Ampicilina	B – Gentamicina
Pacientes randomizados:	17	14
Pacientes ao final do estudo:	17	14
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Ampicilina	B – Gentamicina
Pacientes:	17	14
Idade (anos) média±dp:	54,9 ± 10,8	53,9 ± 11,1
Homens n(%):	12 (70,6%)	9 (64,3%)
Grau EH (estado mental) <sup>1</sup> :	0 – III	0 – III
Tipo EH <sup>2</sup> :	Crônica	Crônica
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Amônia sérica (µmol/L) média±dp <sup>3</sup> :	79,6 ± 29,3	85,8 ± 16,1
TCN (segundos) média±dp:	127,9 ± 46,9	105 ± 52,4

<sup>1</sup> Segundo Gitlin (Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. J Hepatol. 1986;3(1):75-82). Grau 0 – pacientes com consciência e intelecto plenamente preservados, mas alterações nos testes psicométricos; grau 1 – presença de confusão mental, agitação, inversão do ciclo sono-vigília; grau 2 – pacientes letárgicos, com disartria, ataxia e hiporeflexia; grau 3 – sonolência, agressividade, rigidez muscular; grau 4 – coma.

<sup>2</sup> Incluindo EH subclínica.

<sup>3</sup> Não cita se amostra é arterial ou venosa

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Ampicilina	B – Gentamicina
Mortalidade:	0 / 17	0 / 14
Ausência de melhora <sup>4</sup> :	3 / 17 (17,6%)	3 / 14 (21,4%)
Amônia sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) média $\pm$ dp <sup>3,5</sup> :	57,9 $\pm$ 19,1	75,2 $\pm$ 45,1
TCN (segundos) média $\pm$ dp:	92,5 $\pm$ 42,1	61,2 $\pm$ 20,9

<sup>4</sup>Melhora no estado mental

<sup>5</sup>Houve redução estatisticamente significativa na amônia sérica, em relação aos valores basais, apenas no grupo que recebeu ampicilina (p=0,007), enquanto não houve no grupo que recebeu gentamicina (p=0,15).

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
Não houve ocorrência de efeitos adversos específicos dos medicamentos (ototoxicidade, nefrotoxicidade ou reações alérgicas. Houve presença de sintomas inespecíficos, náuseas, desconforto abdominal e pirose.

## Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole

Tratamento da encefalopatia hepática com metronidazol

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Morgan MH, Read AE, Speller DCE.
Revista:	Gut
Ano de publicação	1982
Formato:	Artigo
Delineamento:	Cruzado
Idioma:	Inglês
Centro:	-
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Cirrose hepática comprovada histologicamente e presença de encefalopatia hepática.
Intervenções:	A: Nomicina 4g/dia, em 4x, por 7 dias B: Metronidazol 800mg/dia, em 4x, por 7 dias
Cointervenções:	Pacientes com HE grau I-II: 3 vinham em uso de lactulose há > 6 semanas. Dieta com <40g/dia de proteína Pacientes com HE grau III-IV: 2 receberam enema na admissão. 3 vinham em uso de lactulose há > 4 semanas. 1 iniciou lactulose na admissão. Dieta com <30g/dia de proteína

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerto – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Incerto
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Não

<b>SEGUIMENTO</b>	
Pacientes randomizados:	18
Pacientes ao final do estudo:	18
Motivos das perdas:	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>	
Pacientes:	18
Idade $\pm$ dp:	63,3 $\pm$ 11
Homens n(%):	6 (33,3%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> I-II: (estado mental) III-IV:	11 (61,1%) 7 (38,9%)
Tipo EH:	Aguda e Crônica
Hepatopatia:	Crônica
Etiologia CBP: (cirrose) Alcool: Pós-Hepatite: Criptogênica:	5 (27,8%) 6 (33,3%) 1 (5,6%) 6 (33,3%)



Fatores desencadeantes n(%)	
Sangramento digestivo:	5 (27,8%)
Consumo de álcool:	1 (5,6%)
Uso de loperamida:	1 (5,6%)
Desconhecido:	11 (61,1%)
Grau estado mental $\pm dp$ <sup>1</sup> :	1,7 $\pm$ 1,4
Grau asterixis $\pm dp$ <sup>1</sup> :	2,3 $\pm$ 1,2
Grau de hálito hepático $\pm dp$ <sup>2</sup> :	0,8 $\pm$ 0,7

<sup>1</sup> critérios de Conn

<sup>2</sup> Hálito hepático – grau 0: ausente; grau 1: moderado; grau 2: grave.

### **OBSERVAÇÕES:**

- Não foi possível separar os pacientes pertencentes ao primeiro período do estudo.
- Foi observado melhora no estado mental, redução do asterixis e do hálito hepático durante o tratamento, tanto com neomicina quanto com metronidazol.
- Melhora clínica foi de 78% (14 / 18), não sendo demonstrada diferença entre os dois regimes de tratamento.
- Melhora do EEG e diminuição dos níveis séricos de amonia (arterial), também foram observados nos dois grupos, não podendo apontar superioridade para nenhum dos tratamentos.
- Não menciona perfil de efeitos adversos.

**Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study.**

Comparação entre neomicina e lactulose em 173 paciente com encefalopatia hepática: ensaio clínico randomizado.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, Morettini A, Corazza GR, Di Simone A, Dobrilla G, Cavallini G.
Revista:	Digestive Disease and Sciences
Ano de publicação	1981
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico – 5 centros, Itália.
Período:	Fevereiro de 1973 a Novembro de 1977
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Diagnóstico histológico de cirrose, presença de EH, ausência de tratamento para EH nos 15 dias precedentes. Excluídos pacientes com presença de condição clínica que interferisse no curso da EH ou no esquema terapêutico, presença de insuficiência renal crônica ou de insuficiência respiratória, doenças neuro-psiquiátricas concomitantes, neoplasias, anemia (Hb < 7g/dL) e hipocalcemia (K < 3 mEq/L)
Intervenções:	A: Lactulose 10 – 35ml (média 28,8ml), 3x/dia. Objetivo de pelo induzir pelo menos duas evacuações já no primeiro dia de tratamento. Tempo médio de tratamento de 17,3 dias para grau I e de 18,6 dias para grau II-III.
	B: Neomicina 4g/dia para EH grau I; neomicina 8g/dia para EH grau II-III, divididos em 4 tomadas diárias, associado a purgação com sulfato de magnésio 30-60g. Objetivo de pelo induzir pelo menos duas evacuações já no primeiro dia de tratamento. Tempo médio de tratamento de 13,3 dias para grau I e de 16,2 dias para grau II-III.
Cointervenções:	Enemas em 22% do grupo neomicina e 29% do grupo lactulose, com EH graus II-III, no primeiro dia de tratamento. Dieta aprotéica nos pacientes com EH graus II-III, com incrementos durante a recuperação. Dieta com 40g proteína/dia na EH grau I. Alguns pacientes receberam antibióticos parenteral.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequada – A
Sigilo na alocação:	Adequado – A
Mascaramento (duplo-cego):	Não Realizado – C
Seguimento:	Inadequado – C
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmaceutica:	Sim – Boehringer SpA (fornecimento da lactulose)

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Lactulose	B – Neomicina
Pacientes randomizados: 190	≥ 97	≥ 88
Pacientes ao final do estudo:	91	82
Motivos das perdas:	5 – Hemorragia digestiva 1 – Intolerância	3 – Hemorragia digestiva 3 – Intolerância

**CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES**

	A – Lactulose	B – Neomicina
Pacientes:	91	82
Idade (anos) média±dp:	54 ± 11,4	54,9 ± 6,6
Homens n(%):	74 (81,3%)	63 (76,8%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> I:	65 (71,4%)	49 (59,8%)
(estado mental) II-III:	26 (28,6%)	33 (40,2%)
Tipo EH:	Aguda e crônica	Aguda e crônica
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Duração da EH (meses) média±dp:	14,1 ± 27,7	14,1 ± 29
Duração do episódio de EH (dias) média±dp:	18,6 ± 17,2	14,6 ± 27,2
Etiologia n(%) Alcoolismo <sup>2</sup> :	56 (61,5%)	55 (67,1%)
(cirrose) História de hepatite aguda:	12 (13,2%)	12 (15,1%)
HBsAg:	8 (8,8%)	6 (7,8%)
Fatores desencadeantes n(%)		
Sangramento digestivo:	4 (4,4%)	8 (9,8%)
Diuréticos:	49 (53,9%)	44 (53,2%)
Sobrecarga proteica:	11 (12,5%)	6 (6,9%)
Constipação:	23 (25,6%)	25 (30,6%)
Febre:	44 (22,5%)	15 (18,7%)
Sedação:	6 (6,7%)	9 (10,4%)
Analgésicos:	6 (6,7%)	7 (8,2%)
Transfusão Sanguínea:	6 (6,7%)	4 (4,9%)
Paracentese:	4 (4,4%)	2 (2,5%)
Laparoscopia:	3 (3,3%)	2 (2,4%)
Nenhum:	12 (13,1%)	11 (13,5%)
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>3</sup> :	108 ± 56,4	131,1 ± 69,7
Grau EEG média±dp <sup>4</sup> :	1,9 ± 1,9	2,2 ± 1,8
TCN (segundos) ±dp:	126 ± 57,2	121 ± 63,4

<sup>1</sup> de acordo com critérios próprios, graduado de 0 a III.

<sup>2</sup> consumo superior a 150 g etanol por dia

<sup>3</sup> Amostra venosa

<sup>4</sup> Não deixa claro critérios de quantificação utilizados.

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Lactulose	B – Neomicina
Mortalidade:	11 / 91	12 / 82
Ausência de melhora <sup>5</sup> :	69 / 97	54 / 88
Resolução sintomas (HE grau zero):	17 / 97	18 / 88
Descontinuação do tto:	9 / 97	7 / 88
Amônia sérica µg/dL <sup>3</sup>	79 ± 57,2	86 ± 45,3
EEG grau <sup>4</sup> :	0,7 ± 1	1,2 ± 0,9
TCN (segundos) ±dp	75 ± 38,2	71 ± 72,4

<sup>4</sup> Diminuição em pelo menos um grau em relação ao estado mental.

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Lactulose	B – Neomicina
Alteração função renal:	4 / 91 (4,4%)	3 / 82 (3,7%)
Intolerância gástrica:	0	1 (1,2%)
Diarréia:	3 / 91 (3,3%)	0
Eventos totais:	7 / 91	4 / 82

### **OBSERVAÇÕES:**

- Total de pacientes randomizados: 190 (pelo menos 97 para Lactulose e 88 para neomicina). Da amostra, 17 pacientes não foram adequadamente descritos, sendo que 5 deles não foi possível determinar o grupo inicial de randomização.

## Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study

Comparação de rifaximina e lactulose no tratamento da encefalopatia hepática: um estudo prospectivo randomizado

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, Ahn SH, Lee SJ, Park HJ, Lee DK, Chon CY, Lee SI, Moon YM.
Revista:	Yonsei Medical Journal
Ano de publicação	2005
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Seul, Coréia do Sul
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose hepática descompensada apresentando EH graus I-III e com amônia sérica > 75 µM/dL. Excluídos pacientes com idade < 18 anos, presença de doença psiquiátrica importante, obstrução intestinal, doença inflamatória intestinal, hipersensibilidade a rifamicinas ou a dissacarídeos, creatinina sérica > 2x normal. Também excluídos pacientes que receberam anti-ácidos, catárticos ou diuréticos de alça nas 12 horas precedentes ao estudo ou antibióticos nos sete dias anteriores. Excluídos também indivíduos tratados com agentes indutores de EH e mulheres em idade fértil não utilizando métodos contraceptivos.
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia), por 7 dias B: Lactulose 90ml/dia por 7 dias
Cointervenções:	Dieta com no máximo 40g proteína dia.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequada – A
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Sim
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Ajou Pharmaceutical, Co. Ltda.

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Pacientes randomizados:	32	22
Pacientes ao final do estudo:	32	22
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Pacientes:	32	22
Idade (anos) média±dp:	56 ± 7,1	54,9 ± 6,6
Homens n(%):	24 (75%)	13 (59,1%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> I:	24 (75%)	14 (63,6%)
(estado mental) II:	5 (15,6%)	4 (16,7%)
III:	3 (9,4%)	4 (16,7%)

Tipo EH n(%) Aguda:	13 (41%)	13 (59,1%)
Crônica (recorrente):	19 (59%)	9 (40,9%)
Hepatopatia	Crônica	Crônica
Etiologia n(%) HBV:	26 (81,3%)	15 (68,2%)
(cirrose) HCV:	3 (9,4%)	1 (4,5%)
Alcoólica:	3 (9,4%)	6 (27,3%)
Child n(%) A:	0	0
B:	16 (50%)	14 (63,6%)
C:	16 (50%)	8 (33,4%)
Fatores desencadeantes n(%)		
Desidratação:	9 (28,1%)	5 (22,7%)
Sobrecarga protéica:	8 (25%)	5 (22,7%)
Constipação:	6 (18,8%)	6 (27,3%)
Infecção bacteriana:	2 (6,3%)	1 (4,5%)
Desconhecido:	7 (21,9%)	5 (22,7%)
Amônia sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	204 $\pm$ 67,5	192,7 $\pm$ 63,4
Grau amônia sérica média $\pm$ dp <sup>2,3</sup> :	1,9 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,9
Grau estado mental média $\pm$ dp <sup>1</sup> :	1,5 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,7
Grau asterixis média $\pm$ dp <sup>4</sup> :	1,4 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,8
Grau TCN média $\pm$ dp <sup>1</sup> :	3,3 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 1,0
Índice EH (0-1) média $\pm$ dp <sup>5</sup> :	11,3 $\pm$ 3,9	10,0 $\pm$ 3,9
Índice EH (0-1) média $\pm$ dp:	0,49 $\pm$ 0,17	0,43 $\pm$ 0,17

<sup>1</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<sup>2</sup> Não cita se amostra é arterial ou venosa

<sup>3</sup> Grau 0: <75 $\mu\text{M/L}$ ; grau 1: 76-150 $\mu\text{M/L}$ ; grau 2: 151-200 $\mu\text{M/L}$ ; grau 3: 201-250 $\mu\text{M/L}$ ; grau 4 >251 $\mu\text{M/L}$ .

<sup>4</sup> Grau 0: ausente; grau 1: flapping infrequente; grau 2: flapping contínuo; grau 3: não possível testar.

<sup>5</sup> Máximo 23, adaptado de Conn: (3 x grau estado mental) + grau asterixis + grau amônia + grau TCN, não considerando achados do EEG .

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Mortalidade:	0 / 32	0 / 22
Ausência de melhora:	5 / 32 (15,6%)	1 / 22 (4,5%)
Amônia sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	138 $\pm$ 60,5	128,3 $\pm$ 49,1
Grau amônia sérica média $\pm$ dp <sup>2,3</sup> :	1,0 $\pm$ 0,9	0,9 $\pm$ 0,9
Grau estado mental média $\pm$ dp <sup>1</sup> :	0,5 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,4
Grau asterixis média $\pm$ dp <sup>4</sup> :	0,3 $\pm$ 0,7	0,4 $\pm$ 0,6
Grau TCN média $\pm$ dp <sup>1</sup> :	2,1 $\pm$ 1,1	2,0 $\pm$ 1,2
Índice EH (0-1) média $\pm$ dp <sup>5</sup> :	5,0 $\pm$ 4,1	4,2 $\pm$ 2,7
Índice EH (0-1) média $\pm$ dp:	0,22 $\pm$ 0,18	0,18 $\pm$ 0,12

<sup>6</sup> Melhora: dada pela diminuição de pelo menos um ponto no índice de EH (PSE Index)

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Alteração função renal:	0 / 32	0 / 22
Dor abdominal:	1 / 32 (3,1%)	0 / 22
Diarréia:	0 / 32	1 / 22 (4,5%)
Eventos adversos totais:	1 / 32	1 / 22

### **OBSERVAÇÕES:**

- Único estudo em pacientes asiáticos (Coréia do Sul)

- Dados publicados em forma de resumo em 2000, por Song et al. No resumo, há a impressão de que 64 pacientes foram randomizados, e não apenas 54. Também no resumo coloca os dois eventos adversos como motivo de descontinuação do tratamento, contudo o artigo não menciona o mesmo.

## Effect of rifaximin and paramomycin in the treatment of portal-systemic encephalopathy

Efeito da rifaximina e da paramomicina no tratamento da encefalopatia porto-sistêmica

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Parini P, Cipolla A, Ronchi A, Salzetta A, Mazzella G, Roda E.
Revista:	Current Therapeutic Research
Ano de publicação	1992
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Bolonha, Itália.
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes cirróticos, com EH e amônia sérica elevada.
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia), por 10 dias B: Paramomicina 1500mg/dia (500 3x/dia), por 10 dias
Cointervenções:	-

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerta – B
Sigilo na alocação:	Adequado – A
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Paramomicina
Pacientes randomizados:	15	15
Pacientes ao final do estudo:	15	15
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Paramomicina
Pacientes:	15	15
Idade (anos) média±dp:	59,1 ± 8,3	58,3 ± 10,9
Homens n(%):	11 (73,3%)	9 (60%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> I:	7 (46,7%)	7 (46,7%)
(estado mental) II:	5 (33,3%)	6 (40%)
III:	3 (20%)	2 (13,3%)
Tipo de EH:	Incerta	Incerta
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia n(%) Alcoólica:	4 (26,7%)	6 (40%)
(cirrose) Pós-hepatite:	11 (73,3%)	9 (60%)
Amônia sérica (µM/dL) média±dp <sup>2</sup> :	96,8 ± 23,8	89,9 ± 22,9

<sup>1</sup> critérios de Conn

<sup>2</sup> não cita se arterial ou venosa – valor de referência 11-40 µmol/L

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Paramomicina
Mortalidade:	0 / 15	0 / 15
Ausência de melhora <sup>3</sup> :	0 / 15	0 / 15
Ausência de recuperação:	4 / 15 (26,7%)	5 / 15 (33,3%)
Descontinuação do tto:	0 / 15	0 / 15
Amônia sérica ( $\mu\text{M/dL}$ ) média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	63,2 $\pm$ 18,5	63,1 $\pm$ 16,9

<sup>3</sup> melhora dada pela redução no grau do estado mental.

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Paramomicina
Eventos adversos totais:	0 / 15	0 / 15

**Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial.**

Rifaximina versus neomicina na hiperamonemia em cirróticos com encefalopatia porto-sistêmica crônica. Ensaio clínico randomizado duplo-cego.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F.
Revista:	Italian Journal of Gastroenterology
Ano de publicação	1991
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Parma, Itália
Período:	Setembro de 1988 e outubro de 1989
Critérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose comprovada histologicamente, EH graus I-II. Excluídos pacientes com suspeita de carcinoma hepatocelular, síndrome hepatorenal, diabetes, insuficiência renal crônica, insuficiência respiratória ou doença concomitante do sistema nervoso central.
Intervenções:	A: Rifaximina 1200mg/dia (400 3x/dia), por 21 dias B: Neomicina 3g/dia (1g 3x/dia), por 21 dias
Cointervenções:	Dieta com 0,8 a 1g de proteína/kg/dia

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequada – A
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim - medicação fornecida pela Alfa Wassermann SpA.

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Pacientes randomizados:	15	15
Pacientes ao final do estudo:	15	15
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Pacientes:	15	15
Idade (anos) média±dp:	65,4 ± 5,1	66,6 ± 7,1
Homens n(%):	7 (46,7%)	6 (40%)
Grau EH (estado mental) <sup>1</sup> :	I - III	I - III
Tipo EH:	Crônica	Crônica
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia n(%)		
Alcoólica:	8 (53,3%)	7 (46,7%)
(cirrose) Pós-necrótica:	7 (46,7%)	8 (53,3%)
Fatores desencadeantes n(%)		
Desidratação:	4 (26,7%)	6 (40%)



Sobrecarga protéica:	7 (46,7%)	6 (40%)
Sepse:	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Desconhecido:	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>2</sup> :	181,2 ± 56,8	205,6 ± 77,6
TCN (segundos) média±dp:	134,5 ± 60,3	137,6 ± 59,6
Grau asterixis média±dp <sup>3</sup> :	2,9 ± 0,7	2,7 ± 0,7
Índice EH (soma) média±dp <sup>3</sup> :	15,8 ± 3,5	15,2 ± 3,3
Índice EH (0-1) média±dp <sup>3</sup> :	0,56 ± 0,12	0,53 ± 0,12

<sup>1</sup> Segundo critérios de West Haven

<sup>2</sup> Amostra venosa

<sup>3</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Mortalidade:	0 / 15	0 / 15
Descontinuação do tto:	0 / 15	0 / 15
Amônia sérica (µg/dL) média±dp <sup>2</sup> :	78,6 ± 20,3	118,6 ± 40,1
TCN (segundos) média±dp:	84,6 ± 27,7	95,8 ± 41,5
Grau asterixis média±dp <sup>3</sup> :	1,6 ± 0,7	2 ± 0,8
Índice EH (soma) média±dp <sup>3</sup> :	7,1 ± 2,4	9,3 ± 2,7
Índice EH (0-1) média±dp <sup>3</sup> :	0,25 ± 0,08	0,32 ± 0,09
Melhora no índice de EH (%)	44,37 ± 12,6	38,02 ± 16,2

<sup>4</sup> Final do tratamento e máximo seguimento

<sup>5</sup> Leva-nos a entender que não houve mortes

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Rifaximina	B – Neomicina
Alteração função renal:	0 / 15	4 / 15 (26,7%)
Dor abdominal, náuseas e vômitos:	0 / 15	5 / 15 (33,3%)
Eventos totais:	0 / 15	9 / 15

### **OBSERVAÇÕES:**

- Desconsiderados resultados referentes aos padrões eletroencefalográficos devido a incongruências entre o texto e as tabelas.
- Única diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi concentração de amônia sérica pós-tratamento.

## Ribostamycin for the treatment of hepatic encephalopathy: a crossover study with lactulose

Ribostamicina no tratamento da encefalopatia hepática: estudo cruzado com lactulose

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Russo M, Galanti B, Nardiello S, Piazzella T, Ronga C, Giusti G.
Revista:	Current Therapeutic Research
Ano de publicação	1989
Formato:	Artigo
Delineamento:	Cruzado
Idioma:	Inglês
Centro:	Unicentro – Nápoles, Itália
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes hospitalizados por cirrose hepática apresentando EH crônica graus I-II, sem tratamento para a EH nos cinco dias precedentes.
Intervenções:	A: Ribostamicina 1500mg/dia (500 3x/dia), por 7 a 11 dias (média $8,9 \pm 1,2$ dias nos dois períodos do estudo)
	B: Lactulose 60 a 90ml/dia (20-30ml 3x/dia) por 7 a 11 dias (média de $85 \pm 11$ ml/dia por $8,7 \pm 1,1$ dias nos dois períodos do estudo)
Cointervenções:	Dieta com 60g proteína/dia. Dieta hipossódica (< 2g sal/dia)

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequada – A
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Não realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Ribostamicina	B – Lactulose
Pacientes randomizados:	7	8
Pacientes ao final do estudo:	7	8
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Ribostamicina	B – Lactulose
Pacientes:	7	8
Idade (anos) média±dp:	$56,2 \pm 8,2$	$55 \pm 12,9$
Homens n(%):	3 (42,9%)	5 (62,5%)
Grau EH (estado mental):	I - II	I – II
Tipo EH n(%):	Crônica	Crônica
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia n(%)		
Alcoólica:	1 (14,3%)	0
(cirrose)    HBV:	0	1 (12,5%)
HBV + Alcool:	1 (14,3%)	0
Criptogênica	5 (71,4%)	7 (87,5%)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Ribostamicina	B – Lactulose
Mortalidade:	0 / 7	0 / 8

<b>EVENTOS ADVERSOS <sup>1</sup>:</b>		
	A – Rifaximina	B – Lactulose
Constipação:	1 / 15 (6,7%)	0 / 15
Diarréia:	1 / 15 (6,7%)	5 / 15 (30%)
Eventos totais:	2 / 15	5 / 15

<sup>1</sup> Os efeitos adversos compreendem os dois períodos do estudo.

## **OBSERVAÇÕES:**

- Inicialmente, 5 dias antes da randomização, foram retiradas medicações com possível efeito na EH. Qualquer paciente que desenvolvesse evidências de EH graus III-IV retornava ao tratamento e era excluído do estudo.
- O tratamento consistia de 7 a 11 dias de medicação ativa, com um período de 4 dias de wash-out antes do novo tratamento. O tempo dependia da adesão do paciente (se no sexto ou sétimo dia do tratamento, o paciente não está completamente cooperativo, o tratamento era interrompido e a segunda fase do estudo era realizada com o mesmo tempo do tratamento da primeira fase), além disso, três pacientes tiveram um período menor de tratamento na segunda fase por estarem se sentindo bem e desejarem alta hospitalar.
- Aponta que o design cross-over parece não ser o mais adequado para um tipo de estudo como este, pois parece haver a presença de efeito “carry-over” (residual). Os parâmetros após o wash-out eram melhores do que no início do estudo.
- Foram avaliados e quantificados os seguintes parâmetros: alterações na personalidade e no comportamento; distúrbios no sono; atenção; memória para eventos recentes; memória para eventos remotos; orientação no tempo; habilidade para cálculo; discurso; alterações na escrita; marcha; flapping; astenia; cenestesia; hálito hepático e apetite. Cada parâmetro foi graduado de 0 (para ausência do sintoma ou parâmetro normal) até 3 (grave alteração). No grupo da ribostamicina, todos os pacientes tiveram normalização da memória recente, romota e discurso; também obtiveram melhoras estatisticamente significativas nos seguintes parâmetros: alterações na personalidade e no comportamento, atenção, orientação no tempo, habilidade para cálculo, alterações na escrita, marcha, flapping, astenia, cenestesia e hálito hepático). No grupo da lactulose, houve melhora estatisticamente significativa para atenção, memória recente, orientação no tempo e cálculo.
- Considerando o primeiro período de tratamento, o escore combinado (soma para as pontuações individuais), no baseline era estatisticamente superior para o grupo da ribostamicina (17,42) comparado com a lactulose (13,31). No final do primeiro período, houve diminuição de 79,5% no escore para a ribostamicina e de 53,5% para a lactulose, sendo essa diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
- Houve redução da amônia sérica no grupo da ribostamicina (de  $111 \pm 57 \mu\text{g/dL}$  para  $70 \pm 38 \mu\text{g/dL}$ ,  $P < 0.02$ ), mas não no grupo da lactulose (de  $86 \pm 37 \mu\text{g/dL}$  para  $84 \pm 41 \mu\text{g/dL}$ ,  $P > 0.02$ ). Não está bem claro se esses dados pertenciam aos dois períodos do estudo ou apenas à primeira fase.

## Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial Comparing a Branched Chain Enriched Amino Acid Solution to Oral Neomycin

Tratamento da encefalopatia hepática: ensaio clínico randomizado comparando solução enriquecida em aminoácidos de cadeias ramificadas com neomicina oral

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Strauss E, dos Santos WR, da Silva EC, Lacet CM, Capacci MLL, Bernardini AP.
Revista:	Nutritional Support Services
Ano de publicação	1986
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico –3 hospitais, Brasil
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose hepática comprovada histologicamente, apresentando EH. Excluídos pacientes recebendo tratamento específico para EH prévio a randomização.
Intervenções:	A: Sulfato de Neomicina VO 6g/dia (4/4 hs) + limpeza intestinal com 1 litro de água e 2g de neomicina a cada 12 hs. Com melhora clínica, há o incremento no aporte protéico (20g a cada dois dias) e diminuição da neomicina (2g a cada dois dias), com interrupção do tratamento após dois dias de recuperação completa da consciência. B: Solução enriquecida em amino ácidos de cadeia ramificada, em infusão contínua, contendo equivalente a 60g/proteína/dia. Como no grupo anterior, com melhora clínica, há o incremento no aporte protéico (20g a cada dois dias) e diminuição da solução parenteral
Cointervenções:	Dieta hipoproteica: inicialmente 10g proteína/dia (se possível – EH graus I-II). Tratamento dos fatores desencadeantes da encefalopatia hepática, incluindo antibioticoterapia sistêmica se necessária.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequada – A
Sigilo na alocação:	Adequado – A
Mascaramento (duplo-cego):	Não Realizado – C
Seguimento:	Incerto – B
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Não
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Não
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Neomicina	B – Sol. Aminoácidos
Pacientes randomizados:	16	16
Pacientes ao final do estudo:	16	16
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Neomicina	B – Sol. Aminoácidos
Pacientes:	16	16
Idade (anos) mediana (range):	51 (26-67)	54 (28-66)
Homens n(%):	16 (100%)	13 (81,3%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup> I:	2 (12,5%)	1 (6,3%)
(estado mental) II:	9 (56,3%)	10 (62,5%)

III:		5 (31,3%)	5 (31,3%)
Tipo EH:		Incerto	Incerto
Hepatopatia:		Crônica	Crônica
Etiologia n(%)	Alcoólica:	14 (87,5%)	10 (62,5%)
(cirrose)	Hepatite:	1 (6,3%)	3 (18,8%)
	Desconhecida:	1 (6,3%)	3 (18,8%)
Child n(%) <sup>2</sup>	A:	0	0
	B:	8 (50%)	3 (18,8%)
	C:	8 (50%)	13 (81,3%)
Fatores desencadeantes n(%)			
	Infecção:	5 (31,3%)	8 (50%)
	Sobrecarga protéica:	0	1 (6,3%)
	Sangramento digestivo:	2 (12,5%)	1 (6,3%)
	Constipação:	2 (12,5%)	3 (18,8%)
	Diuréticos:	2 (12,5%)	0
	Hipocalemia:	5 (31,3%)	1 (6,3%)
	Desconhecido:	0	2 (12,5%)

<sup>1</sup> escala semi-quantitativa: Grau 0 - sem anormalidades; Grau 1 - diminuição da consciência, euforia ou ansiedade, diminuição da atenção, asterixis ocasional; Grau 2 - letargia, desorientação no tempo, mudanças óbvias de personalidade, comportamento inadequado, asterixis irregular; Grau 3 - sonolência a "semistupor", desorientação grosseira, comportamento bizarro, asterixis frequente; Grau 4 - coma.

<sup>2</sup> Classificação de Child-Campbell

<b>DESFECHOS:</b>		
	A - Neomicina	B - Sol. Aminoácidos
Mortalidade:	2 / 16 (12,5%)	2 / 16 (12,5%)
Ausência de melhora <sup>3</sup> :	2 / 16 (12,5%)	2 / 16 (12,5%)
Ausência de resolução <sup>3</sup> :	2 / 16 (12,5%)	2 / 16 (12,5%)
Tempo até recuperação (média ±dp) <sup>4</sup>	70,8 ± 28,8	33,4 ± 21,1

<sup>3</sup> Leva a entender que com exceção dos que faleceram, todos melhoraram.

<sup>4</sup> Diferença significativa  $p < 0,01$

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
Não descreve.

### **OBSERVAÇÕES:**

- Três pacientes foram randomizados duas vezes para o estudo, devido a um segundo episódio de EH, ocorrido 14, 30 e 48 dias após a recuperação completa do quadro anterior. Um deles recebeu neomicina nos dois tratamentos, outro recebeu a solução de aminoácidos, e apenas um recebeu primeiramente a solução de aminoácidos e, 14 dias depois, neomicina.

## Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Neomycin and Placebo in Treatment of Exogenous Hepatic Encephalopathy

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparando neomicina e placebo no tratamento de encefalopatia hepática exógena.

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, de Sá MF.
Revista:	Hepato-gastroenterology
Ano de publicação	1992
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Incerto
Período:	-
Critérios de inclusão e de exclusão:	Pacientes com cirrose hepática apresentando episódio agudo de EH. Excluídos pacientes com uso corrente ou na última semana de medicações para EH. Excluídos paciente com falência múltipla de órgãos em associação com a EH.
Intervenções:	A: Sulfato de neomicina oral (EH Graus I-II) ou via SNG (EH Graus III-IV) 6g/dia (1g 4/4hs) + limpeza intestinal com 2g/neomicina em 500ml de água morna a cada 12hs. Redução de 2g de neomicina a cada dois dias caso melhora observada. B: Placebo
Cointervenções:	Restrição protéica – Graus I-II 10g/dia iniciais, com aumento gradual caso observada melhora (20g a cada dois dias). Graus III-IV – recebiam infusão venosa enriquecida em aminoácidos de cadeias ramificada (equivalente a 60g/proteína) em glicose hipertônica. Em função de melhora, redução de 20 g da solução a cada dois dias. Tratamento dos fatores desencadeantes da encefalopatia hepática, incluindo antibioticoterapia sistêmica se necessária.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequada – A
Sigilo na alocação:	Adequado – A
Mascaramento (duplo-cego):	Incerto – B
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	-

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Neomicina	B – Placebo
Pacientes randomizados:	20	19
Pacientes ao final do estudo:	20	19
Motivos das perdas:	-	-

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Neomicina	B – Placebo
Pacientes:	20	19
Idade (anos) média±dp:	50,15 ± 12,55	48,26 ± 10,28
Homens n(%):	17 (85%)	17 (89,5%)
Grau EH n(%) I:	8 (40%)	8 (42,1%)
(estado mental) II:	3 (15%)	6 (31,6%)
III:	9 (45%)	5 (26,3%)

Tipo EH:		Aguda	Aguda
Hepatopatia:		Crônica	Crônica
Etiologia n(%)	Alcoólica:	12 (60%)	16 (84,2%)
(cirrose)	Viral:	5 (25%)	1 (5,3%)
	Outra:	3 (15%)	2 (10,5%)
Child n(%)	A:	0	0
	B:	3 (15%)	2 (10,5%)
	C:	17 (85%)	17 (89,5%)
Fatores desencadeantes n(%)			
	Sangramento digestivo:	4 (20%)	3 (15,8%)
	Infecções:	9 (45%)	7 (36,8%)
	Distúrbio Hidroeletrólítico:	7 (35%)	9 (47,4%)

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Neomicina	B – Placebo
Mortalidade:	11 / 20 (55%)	10 / 19 (52,6%)
Durante Tratamento:	2 / 20 (10%)	2 / 19 (10,5%)
Um mês	7 / 20 (35%)	8 / 19 (42,1%)
Um ano:	11 / 20 (55%)	10 / 19 (52,6%)
Ausência de melhora <sup>1</sup> :	2 / 20 (10%)	2 / 19 (10,5%)
Ausência de resolução <sup>1</sup> :	2 / 20 (10%)	2 / 19 (10,5%)
Tempo para resolução (horas) <sup>2</sup> :	36,11 ± 23,04	49,47 ± 21,92
média±dp (mínimo-máximo)	(7 – 72)	(18 – 96)

<sup>1</sup> Recuperação do episódio de EH ao final do tratamento – considerando que todos melhoraram, exceto aqueles que faleceram

<sup>2</sup> Dos sobreviventes

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>
--------------------------

## Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy

Enema de lactose versus neomicina e enemas na encefalopatia porto-sistêmica aguda

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, García-Ramos G, Ramírez Acosta J, Dehesa M.
Revista:	Gastroenterology
Ano de publicação	1981
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Bicêntrico – 2 centros no México
Período:	-
Crítérios de inclusão e de exclusão:	Incluídos pacientes com cirrose hepática comprovada histologicamente apresentando episódio agudo de EH (início < 24 hs), EH grau II ou superior e duas das seguintes alterações: (1) amônia sérica > 120 µg/dL; (2) padrão EEG anormal; (3) teste conexão numérica > 60 segundos ou incapacidade de realizar o teste por alteração do estado mental. Excluídos pacientes com necessidade de antibióticos, sangramento ativo, doença anorectal, outra doença neurológica além da EH.
Intervenções:	A: Neomicina 3g/dia (em 3x) + starch 10% 1L-enema (3x/dia). Tempo: 4±0,9 B: Lactose 20% 1L-enema (3x/dia) + Placebo. Tempo: 4,1±0,8
Cointervenções:	Dieta com 20 a 60g proteína dia, em função da melhora clínica.

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Incerto – B
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequada – A
Seguimento:	Inadequado – C
Análise por intenção de tratamento:	Não
Cálculo do tamanho da amostra:	Não
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim - Laboratórios Upjohn de México SA (fornecimento das medicações e placebo)

<b>SEGUIMENTO</b>		
	A – Neomicina	B – Lactose enema
Pacientes randomizados <sup>1</sup> : (20)	≥10	≥8
Pacientes ao final do estudo:	10	8
Motivos das perdas:	-	-

<sup>1</sup> Randomizados 20 pacientes, sendo que 2 deles apresentaram pneumonia dentro de 24hs do início estudo, necessitando antibióticos e sendo excluídos. Não informa a que grupo pertenciam.

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>		
	A – Neomicina	B – Lactose enema
Pacientes:	10	8
Idade (anos) média±dp:	55 ± 9	51 ± 11
Homens n(%):	2 (20%)	4 (50%)
Grau EH n(%) <sup>2</sup> :	≥ II	≥ II
Tipo EH n(%)	Aguda	Aguda
Hepatopatia:	Crônica	Crônica
Etiologia n(%) Alcoólica:	5 (50%)	6 (50%)



(cirrose) Não-alcoolica:	5 (50%)	2 (75%)
Fatores desencadeantes n(%)		
Sangramento digestivo:	3 (30%)	2 (25%)
Sobrecarga protéica:	1 (10%)	1 (12,5%)
Diuréticos:	2 (20%)	2 (25%)
Desconhecido:	4 (40%)	3 (37,5%)
Amônia sérica ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) média $\pm$ dp <sup>3,4</sup> :	191 $\pm$ 124	218 $\pm$ 14
Grau estado mental média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	2,7 $\pm$ 0,82	2,8 $\pm$ 0,8
Grau asterixis média $\pm$ dp <sup>5</sup> :	3,4 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 0,4
TCN (segundos) média $\pm$ dp:	240 $\pm$ 0	246 $\pm$ 6
Índice EH (0-1) média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	0,72 $\pm$ 0,2	0,80 $\pm$ 0,13

<sup>2</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<sup>3</sup> Amostra arterial

<sup>4</sup> Grau 0: <90 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ; grau 1: 90-120 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ; grau 2: 121-150 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ; grau 3: 151-180 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ; grau 4 >181 $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Normal: 60-90 $\mu\text{g}/\text{dL}$

<sup>5</sup> Grau 0: ausente; grau 1: raro: até 5 flaps min; grau 2: 6-10 flaps min; grau 3: 11-20 flaps min; grau 4: contínuo ou coma.

<b>DESFECHOS:</b>		
	A – Neomicina	B – Lactose enema
Mortalidade final do tratamento:	0 / 10	0 / 8
Mortalidade max seguimento (1mês):	1 / 10 (10%)	1 / 8 (12,5%)
Ausência de melhora <sup>6</sup> :	3 / 10 (30%)	1 / 8 (12,5%)
Ausência de recuperação:	5 / 10 (50%)	3 / 8 (37,5%)
Descontinuação do tratamento:	0 / 10	0 / 8
Normalização níveis de amônia:	3 / 10 (30%)	4 / 8 (50%)
Resolução do asterixis:	5 / 10 (50%)	5 / 8 (62,5%)
Normalização EEG:	3 / 10 (30%)	3 / 8 (37,5%)
Grau estado mental média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	1,1 $\pm$ 1,4	0,87 $\pm$ 1,4
Índice EH (0-1) média $\pm$ dp <sup>2</sup> :	0,38 $\pm$ 0,2	0,32 $\pm$ 0,3

<sup>6</sup> Melhora clínico-laboratorial: dada pela melhora de pelo menos um grau no estado mental, redução de 30 segundos no TCN e redução da amônia sérica em pelo menos 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ .

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>		
	A – Neomicina	B – Lactose enema
Eventos adversos totais:	0 / 10	0 / 8

### **OBSERVAÇÕES:**

- Ambos os grupos obtiveram significância na melhora clínico-laboratorial (dada pela melhora de pelo menos um grau no estado mental, redução de 30 segundos no TCN e redução da amônia sérica em pelo menos 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), na melhora do estado mental, na melhora do asterixis, na melhora do EEG e na melhora do PSE index. Não houve diferença entre os grupos. Ambos os grupos obtiveram melhora no TCN, mas este foi significativo apenas no grupo lactose.

- Duas mortes após cada tratamento, no follow-up, dentro do período de um mês: um por falência hepática e um por sangramento de varizes esofágicas.

**Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study**

Avaliação da eficácia e da segurança da rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico

<b>CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO</b>	
Autores:	Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY.
Revista:	European Journal of Gastroenterology and Epidemiology
Ano de publicação	2000
Formato:	Artigo
Delineamento:	Paralelo
Idioma:	Inglês
Centro:	Multicêntrico – Quatro centros, Reino Unido.
Período:	-
Critérios de inclusão e de exclusão:	Incluídos pacientes com cirrose hepática comprovada histologicamente, com história de EH e recente deterioração no estado neuropsiquiátrico. Excluídos pacientes com doença hepática grave descompensada, sangramento TGI nos últimos três dias, uso de antibióticos com potencial ação intestinal, gestantes ou mulheres em idade fértil sem uso de métodos anti-conceptivos
Intervenções:	A: Rifaximina 600mg/dia VO (200 3x/dia), por 7 dias B: Rifaximina 1200mg/dia VO (400 3x/dia), por 7 dias C: Rifaximina 2400mg/dia VO (400 3x/dia), por 7 dias
Cointervenções:	Enema, se indicação clínica

<b>QUALIDADE</b>	
Geração Sequência de alocação:	Adequada – A
Sigilo na alocação:	Incerto – B
Mascaramento (duplo-cego):	Adequado – A
Seguimento:	Adequado – A
Análise por intenção de tratamento:	Sim
Cálculo do tamanho da amostra:	Sim
Análise multivariada	Não
Mascaramento pacientes:	Sim
Mascaramento avaliadores (desfecho):	Sim
Mascaramento estatísticos:	-
Financiamento indústria farmacêutica:	Sim – Alfa Wassermann SpA.

<b>SEGUIMENTO</b>			
	A – Rifaximina 600	B – Rifaximina 1200	C – Rifaximina 2400
Pacientes randomizados:	18	19	17
Pacientes ao final do estudo:	16	18	16
Motivos das perdas:	1 – saiu voluntariamente 3 – descumprimento do estabelecido		

<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>			
	A – Rifaximina 600	B – Rifaximina 1200	C – Rifaximina 2400
Pacientes:	18	19	17
Idade (média±dp):	55,2 ± 9,4	52,3 ± 8	55,3 ± 12
Homens n(%):	10 (55,6%)	15 (78,9%)	7 (41,2%)
Tipo EH n(%) Aguda:	9 (50%)	11 (57,9%)	9 (52,9%)
Crônica:	9 (50%)	8 42,1%)	8 (47,1%)
Em uso de medicação para EH pré ensaio clínico:	8 (44,4%)	5 (26,3%)	3 (17,6%)
Hepatopatia	Crônica	Crônica	Crônica

Etiologia n(%)	Álcool:	12 (66,7%)	15 (78,9%)	12 (70,6%)
(cirrose)	Não-alcoólica:	6 (33,3%)	4 (21,1%)	5 (29,4%)
Grau EH n(%) <sup>1</sup>	Subclínica:	1 (5,6%)	1 (5,3%)	0
(estado mental)	I:	14 (77,8%)	12 (63,2%)	13 (76,5%)
	II:	3 (16,7%)	5 (26,3%)	4 (23,5%)
	III:	0	1 (5,3%)	0
Amônia sérica venosa (µM/dL)		132,8	143,5	183,3
média±dp:		(n=14)	(n=16)	(n=16)
Índice EH (0–100) média±dp <sup>2</sup> :		37,8 ± 11,4	38,4 ± 13,8	41,7 ± 8,5
		(n=14)	(n=16)	(n=16)

<sup>1</sup> Segundo critérios de Conn (1977)

<sup>2</sup> Segundo critérios de Conn (1977), com única diferença para amônia sérica, usado amostra venosa. Grau 0: <60µmol/L; grau 1: 61-90µmol/L; grau 2: 91-120µmol/L; grau 3: 121-150µmol/L; grau 4 >150µmol/L.

<b>DESFECHOS:</b>			
	A – Rifaximina 600	B – Rifaximina 1200	C – Rifaximina 2400
Mortalidade:	0 / 18	0 / 19	0 / 17
Amônia sérica venosa (µM/dL):	107,1 (n=17)	143 (n=18)	188,6 (n=16)
Índice EH (0–100) média±dp <sup>2</sup> :	31,9 ± 16,9 (n=16)	28,2 ± 18,9 (n=18)	31,0 ± 14,2 (n=16)
Variação índice EH: média±dp (IC 95%)	-6,4 ± 13,7 (-14,0 a +1,2) (n=14)	-10,3 ± 13,7 (-17,4 a -3,1) (n=16)	-10,7 ± 14,9 (-17,8 a -3,6) (n=16)

<b>EVENTOS ADVERSOS:</b>			
	A – Rifaximina 600	B – Rifaximina 1200	C – Rifaximina 2400
Ascite	1 / 18 (5,6%)	0 / 19	0 / 17
Candidíase	1 / 18 (5,6%)	1 / 19 (5,3%)	0 / 17
Náuseas	0 / 18	0 / 19	2 / 17 (11,8%)
Eventos adversos totais:	2 / 18	1 / 19	2 / 17

### **OBSERVAÇÕES:**

- No total foram relatados 45 eventos adversos, sendo os mais frequentes náuseas e dor abdominal, mas só os cinco descritos acima foram relacionados ao tratamento.