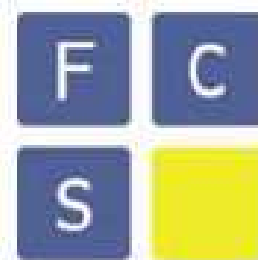




Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade Ciências da Saúde



A Rifaximina no Tratamento da Encefalopatia Hepática

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

Sérgio David Soares Aleixo

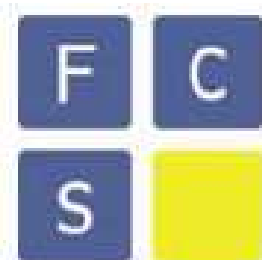
Covilhã, Junho de 2010



Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade Ciências da Saúde



A Rifaximina no Tratamento da Encefalopatia Hepática

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

De:

Sérgio David Soares Aleixo

Orientado por:

Dra. Regina Gonçalves

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sobre a orientação científica da Dr.^a Regina Maria Mateus Gonçalves Teixeira, assistente hospitalar graduada de Gastrenterologia do Hospital Amato Lusitano, ULS de Castelo Branco EPE e Docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.



RESUMO

A encefalopatia hepática é uma síndrome neuropsiquiátrica associada à falência hepática aguda ou crónica, que tem apresentações clínicas muito variáveis, mas que afecta de uma forma limitativa e grave o dia-a-dia dos doentes, a sua vida relacional e a família globalmente. A sua patogénese é multifactorial e não completamente esclarecida, mas a amónia desempenhará um papel fulcral na sua etiopatogenia.

Ao longo dos anos têm sido testadas várias opções terapêuticas, mas com resultados pouco animadores. A lactulose pela sua acção catártica e alterações bioquímicas do lúmen intestinal, continua a ser o agente mais usado, embora nem sempre com os resultados esperados. Os antibióticos orais, ao actuar sobre a flora bacteriana intestinal produtora de amónia, foram sendo usados na encefalopatia, mas devido aos efeitos secundários foram progressivamente abandonados. Mas o surgimento da rifaximina, um derivado semi-sintético da rifamicina, com características ideais em termos de actuação ao nível do intestino, foi testado em várias situações com resultados muito promissores. As propriedades singulares deste antibiótico, associadas a efeitos secundários mínimos, foram usadas com êxito no tratamento da encefalopatia hepática.

Nos Estados Unidos, a rifaximina está disponível desde 2004, mas a aprovação da sua indicação na encefalopatia hepática ocorreu recentemente, em Março de 2010, após múltiplos estudos controlados, e com resultados que justificaram essa introdução no mercado americano.



Em Portugal dispomos da rifaximina desde Outubro de 2009, tendo sido aprovada a comparticipação para o tratamento da diarreia infecciosa aguda não-invasiva.

Perante a pertinência e actualidade destes dados, e tratando-se de uma patologia com resultados pouco satisfatórios com as múltiplas terapêuticas tradicionalmente em uso, pretendeu-se rever os estudos que avaliaram as múltiplas opções no tratamento da encefalopatia hepática, confrontar com a rifaximina, actualmente já disponível em Portugal, e alertar para a existência desta nova arma terapêutica ao dispor da comunidade médica portuguesa.

Palavras-chave: encefalopatia hepática, falência hepática, amónia, dissacarídeos não-absorvíveis, antibióticos orais, rifaximina, lactulose.



ABSTRACT

Hepatic encephalopathy is a neuropsychiatric syndrome associated with acute or chronic liver failure, which has highly variable clinical presentations and highly restricts, in a very limited and serious way, the daily lives of patients, their family and relational life globally. Its pathogenesis is multifactorial and not yet fully understood, but that increased blood levels of ammonia plays an important role.

Over the years several therapeutic options have been tested, but the overall results have not been very encouraging. Lactulose, because of its cathartic action and biochemical alterations of the intestinal lumen, remains the most widely used agent, although not always with the expected results. Oral antibiotics, acting on the ammonia-producing intestinal bacterial flora, were being used in encephalopathy, but due to side effects were progressively abandoned. But the emergence of rifaximin, a semi-synthetic derivative of rifamycin, with ideal characteristics in terms of action in the gut, was tested in various situations with very promising results. The unique properties of this antibiotic, combined with minimal side effects, have been used successfully in the treatment of hepatic encephalopathy.

In the United States, although rifaximin has been available on the market since 2004, the approval for its use in the clinical setting of hepatic encephalopathy occurred only in March 2010 after multiple controlled studies, whose findings justified its entry into the U.S. market.



In Portugal rifaximin was marketed in October 2009, being financially supported for the treatment of acute infectious diarrhea noninvasive.

Given this relevant and updated data, and poor results with presently used therapies, this review intends to evaluate current research, compare rifaximin with the other options already available in Portugal and alert to the existence of this new therapeutic weapon available to the medical community in Portugal.

Keywords: hepatic encephalopathy, liver failure, ammonia, non-absorbable disaccharides, oral antibiotics, rifaximin, lactulose.



“O mundo está nas mãos daqueles que têm a coragem de sonhar e de correr o risco de viver os seus sonhos.”

Paulo Coelho



AGRADECIMENTOS

À Dra. Regina Gonçalves, pela excelente orientação e por toda a disponibilidade, tempo dispendido, auxílio e simpatia sempre demonstrada.

À Faculdade Ciências da Saúde e em particular ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco pela ajuda, dedicação e verdadeiro exemplo que constituiu para a minha formação profissional e humana.

Aos meus pais, pelo apoio, presença e compreensão de sempre.

À Ana, Adérito e Bernardo por todo o carinho e amizade incondicional durante esta longa caminhada.

Aos meus amigos, por todos os maravilhosos e para sempre inesquecíveis momentos partilhados.

A todos o meu muito obrigado!



ÍNDICE

RESUMO	I
ABSTRACT	III
AGRADECIMENTOS	VI
ÍNDICE	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	X
ÍNDICE DE TABELAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
Introdução	1
1. Justificação do Tema	1
2. Materiais e Métodos.....	2
Encefalopatia Hepática	3
1. Definição	3
2. Etiologia e Fisiopatologia	4
Neurotoxinas	6
Alterações na neurotransmissão	8
3. Classificação clínica.....	8
Encefalopatia hepática mínima.....	10
Encefalopatia hepática evidente.....	11
4. Diagnóstico	12



5. Opções Terapêuticas	15
A. Tratamento baseado na hipótese do amoníaco	16
<i>Dissacarídeos não-absorvíveis</i>	16
<i>Antibióticos orais</i>	17
Neomicina.....	17
Metronidazol	17
<i>Outros antibióticos orais</i>	18
<i>Acarbose</i>	18
<i>Aspartato-ornitina</i>	19
<i>Benzoato de sódio</i>	19
B. Tratamento baseado na hipótese dos “neurotransmissores”	19
C. Tratamento baseado na hipótese dos receptores GABA.....	20
D. Tratamento cirúrgico	21
E. Terapias emergentes	21
<i>Zinco</i>	21
<i>Manganésio</i>	22
<i>L-carnitina</i>	22
<i>Antagonistas glutamatérgicos</i>	23
F. Dieta	23
Rifaximina	24
1. Introdução	24



2. Mecanismo de acção	24
3. Farmacocinética	25
4. Actividade anti-bacteriana	26
5. Potencial terapêutico	27
Rifaximina no Tratamento da Encefalopatia Hepática	28
1. Estudos de dose	28
2. Rifaximina versus dissacarídeos não-absorvíveis	29
<i>Lactulose</i>	29
<i>Lactilol</i>	38
3. Rifaximina versus outros antibióticos orais	43
<i>Neomicina</i>	43
<i>Paromomicina</i>	46
4. Estudos controlados com placebo	48
5. Custos associados ao tratamento da encefalopatia hepática	50
Discussão	52
Conclusões Gerais	55
Bibliografia	57



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Asterixis	4
Figura 2 – Shunt porto-sistémico.....	4
Figura 3 – Metabolismo e distribuição da amónia	5
Figura 4 – Metabolismo hepático da amónia no ciclo da ureia.....	6
Figura 5 – Categorias da encefalopatia hepática: relação temporal e clínica	11
Figura 6 - Rifaximina	25



ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Nomenclatura da encefalopatia hepática	9
Tabela 2 – Factores precipitantes da encefalopatia hepática.....	12
Tabela 3 – Sistemas de avaliação da gravidade da encefalopatia hepática....	15
Tabela 4 – Rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática – Estudos de dose e comparativos com dissacarídeos não-absorvíveis	42
Tabela 5 – Rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática – Estudos comparativos com outros antibióticos orais	47
Tabela 6 - Rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática - Estudos controlados com placebo	49
Tabela 7 – Rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática - Estudos comparativos do impacto económico da rifaximina versus lactulose	52



LISTA DE ABREVIATURAS

ARN: ácido ribonucleico	NH₃: amónia
BHE: barreira hematoencefálica	NH₄⁺: amónio (catião)
CIM: concentração inibitória mínima	NMDA: N-metil-D-aspartato
dL: decilitro	PET: tomografia emissora de positrões
EEG: electroencefalograma	PSE (index): Portal Systemic Encephalopathy (índice)
EH: encefalopatia hepática	TAC-CE: tomografia axial computadorizada crânio-encefálica
EUA: Estados Unidos da América	TCN: teste de conexão de números
FDA: Food and Drug Administration	TIPS: shunt porto-sistémico intra-hepático transjugular
g: grama	RMN: ressonância magnética nuclear
GABA: ácido gama-aminobutírico	µg: micrograma
HBV: vírus da hepatite B	µmol: micromol
HCV: vírus da hepatite C	
Kg: kilograma	
L: litro	
LCR: líquido cefalorraquidiano	
mg: miligrama	
mL: mililitro	



Introdução

1. Justificação do Tema

Na sociedade actual, verificamos uma crescente morbilidade associada à patologia hepática que ocorre no contexto de hepatite crónica evoluída para cirrose, associada ao álcool, à obesidade e aos vírus. A doença hepática terminal ocupa cada vez mais as nossas enfermarias e consultas de hepatologia, pela nossa capacidade de tratar as complicações que surgem no decorrer da doença. Assim, surge a encefalopatia hepática, como síndrome neuropsiquiátrica secundária à falência hepática aguda ou crónica, e que acarreta um impacto significativo nas actividades diárias habituais do doente.

Apesar de existirem várias opções para o tratamento da encefalopatia porto-sistémica e contemplarem o tratamento de vários desequilíbrios associados à cirrose, por vezes, as taxas de sucesso são inferiores ao esperado, e os efeitos secundários têm feito permanecer no seio da comunidade científica um sentimento de “vazio terapêutico” relativamente a esta situação clínica.

Assim, estão cumpridos os requisitos necessários para que haja um interesse enorme em novas terapêuticas promissoras. A rifaximina surge como medicamento de eleição para os casos de encefalopatia crónica pouco responsiva às terapêuticas actuais, e foi com agrado que verificámos a sua introdução no mercado português. As evidências de que este poderá ser o agente revolucionário no tratamento da encefalopatia hepática, pelos óptimos



resultados verificados em ensaios clínicos, levaram-me a escolher este tema actual.

2. Materiais e Métodos

A pesquisa de artigos realizou-se entre 30 de Outubro de 2009 e 30 de Março de 2010, recorrendo-se para tal à base de dados da PubMed, MEDLINE, *e-medicine*, Up-to-Date e B-on.

As palavras-chave utilizadas foram: “hepatic encephalopathy”, “portosystemic encephalopathy”, “liver cirrhosis” “rifaximin”, “rifamycin”, lactulose”, “lactilol” e “nonabsorbable disaccharides”. Procedeu-se posteriormente à selecção dos artigos mais relevantes disponíveis em língua inglesa, portuguesa e espanhola, sem restrições temporais.

Para a realização deste trabalho foram incluídos artigos de revisão, estudos prospectivos e ensaios clínicos, com particular destaque para aqueles em que a rifaximina foi comparada com placebo ou outros fármacos com actividade conhecida no tratamento da encefalopatia hepática, nomeadamente antibióticos e dissacarídeos não-absorvíveis.



Encefalopatia Hepática

1. Definição

A encefalopatia hepática ou encefalopatia porto-sistémica é uma síndrome neuropsiquiátrica com manifestações clínicas muito variáveis que está associada à falência hepática aguda e crónica.^{1,2}

A apresentação sub-clínica pode caracterizar-se por alterações dos padrões de sono, apatia, irritabilidade e auto-negligência. Estas alterações funcionais e afectivas têm um enorme impacto na vida dos doentes, podendo afectar as suas capacidades profissionais, habilidades práticas como conduzir veículos motorizados, bem com deteriorar as suas relações inter-pessoais.^{1,2} Entre 50 a 70% dos doentes com cirrose hepática apresentam sinais subtis de encefalopatia hepática.

Nas apresentações mais evidentes, podem surgir sinais neurológicos como hiperreflexia, rigidez muscular, mioclonias, asterixis (Figura 1) e nos casos mais graves, evoluir para coma e morte.^{1,2} Cerca de 30% dos doentes com patologia hepática grave apresentam encefalopatia próxima do coma.

A encefalopatia hepática também foi identificada em doentes com shunts porto-sistémicos espontâneos ou cirúrgicos¹ (Figura 2).

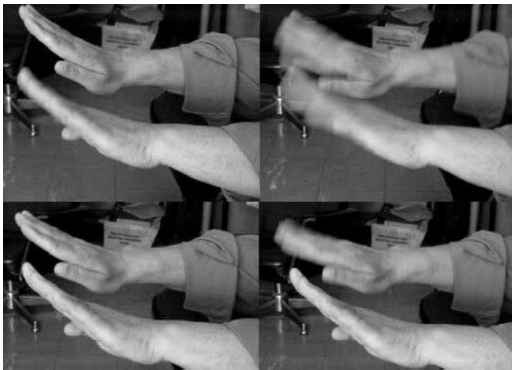


Figura 1 – Asterixis.

Fonte:

www.itfnoroloji.org/semi1/asteriks2.jpg

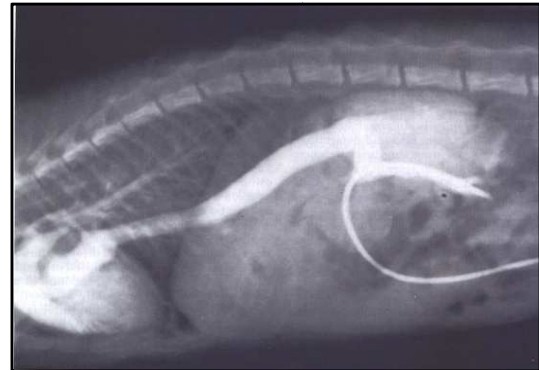


Figura 2 – Shunt porto-sistémico.

Fonte:

http://maxshouse.com/Med%20Pix/portosystemic_shunt_extrahepatic.jpg

2. Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da encefalopatia hepática ainda hoje não é totalmente conhecida, no entanto existe um consenso generalizado de que a sua patogénese é multifactorial. Nas últimas décadas, foram propostas várias teorias baseadas em experiências com modelos animais, estudos *in vitro* de tecido encefálico, análises por ressonância magnética e PET. ²

O paradigma emergente sugere que nos doentes com disfunção hepática ou shunts porto-sistémicos, uma inter-relação complexa de múltiplos factores, como um excesso de substâncias azotadas em circulação, edema cerebral, stress oxidativo e mediadores inflamatórios, são causa de alterações na neurotransmissão com impacto na consciência e comportamento destes indivíduos. ³

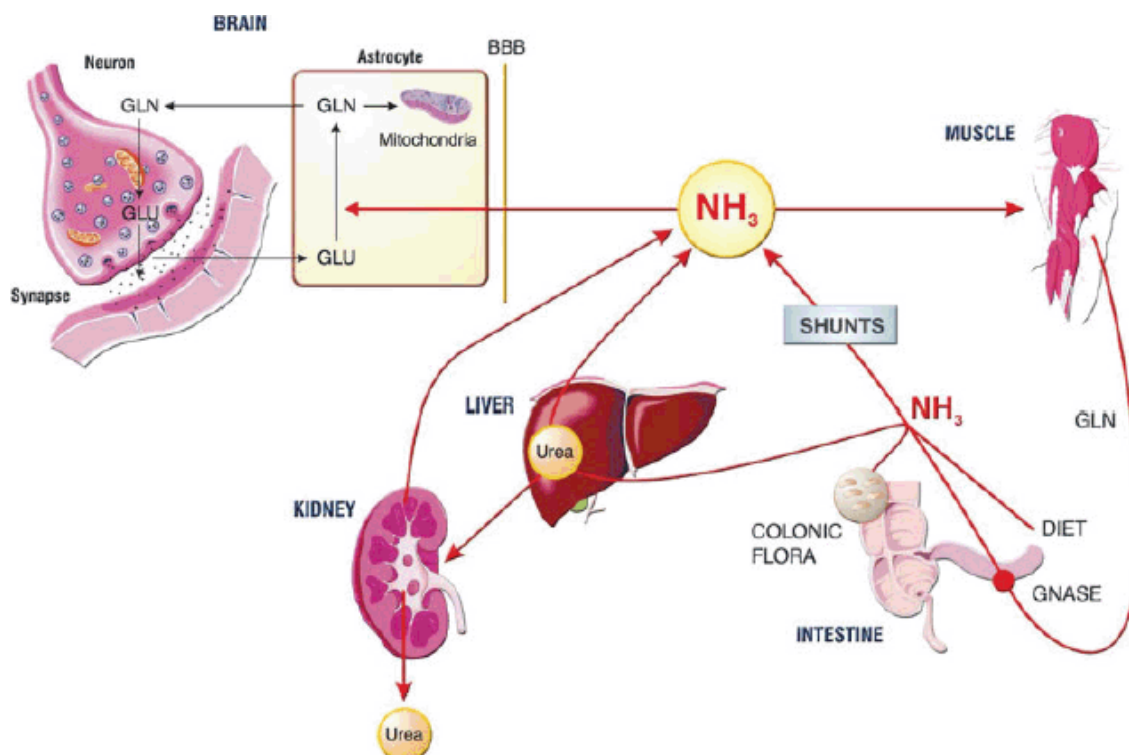


Figura 3 – Metabolismo e distribuição da amónia.

A amónia é produzida no intestino a partir de compostos nitrogenados da dieta, desaminação da glutamina pela glutaminase e metabolismo de substâncias nitrogenadas pela flora bacteriana do cólon. Em circunstâncias normais, a maior parte da amónia é metabolizada em ureia pelo fígado. A falência hepática e os shunts porto-sistémicos levam a um aumento da amoniémia o que pode alterar a função cerebral ao induzir várias alterações nos astrócitos, nomeadamente ao afectar os mecanismos mitocondriais e ao alterar a distribuição glutamato-glutamina entre neurónios e astrócitos. O músculo esquelético ao converter a amónia em glutamina auxilia a diminuir os níveis de amoniémia. O rim pela excreção urinária de ureia, também tem um papel importante na determinação dos níveis sanguíneos de amónia. NH₃, amónia; GLU, glutamato; GLN, glutamina; GNASE, glutaminase; BBB, barreira hemato-encefálica.

Fonte: http://www.medscape.com/viewarticle/572658_2

Neurotoxinas

A alteração no metabolismo da amónia é indubitavelmente o factor precipitante da encefalopatia hepática que melhor foi caracterizado até hoje.

O tracto gastrointestinal é a fonte primária de amónia, que entra na circulação pela veia porta hepática. A amónia é produzida nos enterócitos a partir do catabolismo bacteriano de fontes nitrogenadas, tais como as proteínas ingeridas e a ureia secretada ⁴ (Figura 3). Outra fonte é a ureia digerida pela *H. pylori* no estômago, embora o seu papel na encefalopatia hepática ainda não esteja bem esclarecido. ⁵ O fígado normal depura quase toda a amónia proveniente da circulação portal, convertendo-a em ureia nos hepatócitos peri-portais (Figura 4) e em glutamina nos hepatócitos peri-venosos, e prevenindo assim a sua passagem para a circulação sistémica. ⁴

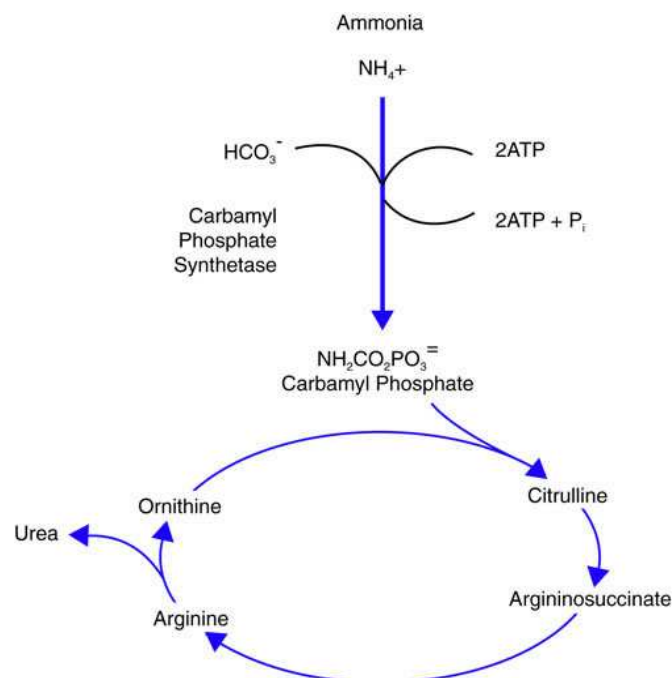


Figura 4 – Metabolismo hepático da amónia no ciclo da ureia.

Fonte: http://www.blackwellpublishing.com/korfgenetics/jpg/300_96dpi/fig11-7.jpg



Na doença hepática avançada, o aumento dos níveis plasmáticos de amónia até cerca de 90% é consequência da alteração dessa função. O excesso de amoniémia na circulação sistémica pode aumentar o aporte cerebral de aminoácidos aromáticos, ao reforçar a actividade do transportador L-aminoácido a nível da barreira hemato-encefálica. Este efeito poderá ser consequência da passagem da glutamina formada a partir remoção da amónia em excesso.⁶ A elevação da concentração de aminoácidos aromáticos como a tirosina, fenilalanina e triptofano podem afectar a síntese de dopamina, norepinefrina e serotonina e consequentemente a neurotransmissão.⁷

Em doentes com hiperamoniémia aguda também foi evidenciada a presença de edema cerebral,⁸ considerado um dos principais factores fisiopatológicos da encefalopatia hepática. Foi demonstrado através de estudos *in vivo*, que o aumento do metabolismo da amónia, por acção da glutamina sintetase, é responsável pela elevação da osmolaridade intracelular de astrócitos.^{9,10} Na falência hepática aguda também a vasodilatação pode contribuir para o aumento da pressão intracraniana, pois a elevação do glutamato extracelular induzida pela hiperamoniémia, aumenta a activação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), o que pela via mediada pela calmodulina, aumenta a acção da óxido nítrico sintetase e consequentemente causando vasodilatação e edema.¹¹ Por outro lado, a hiperamoniémia afecta directamente a actividade eléctrica neuronal ao inibir a geração de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios.¹²

Vários estudos demonstraram que a hiperamoniémia também induziu uma oxidação rápida de RNA em culturas de astrócitos.¹³ O stress oxidativo



tem um papel importante na toxicidade cerebral induzida pela amónia, e consequentemente na patogénese da encefalopatia hepática.¹⁴

Alterações na neurotransmissão

A encefalopatia hepática também é caracterizada por alterações bioquímicas da expressão de receptores e acção enzimática na neurotransmissão.^{15,16}

Foi proposto que o aumento do sistema neurotransmissor inibitório GABA_A-benzodiazepina tem um papel activo na patogenia da encefalopatia hepática embora os resultados obtidos até agora tenham sido conflituosos. Mas um crescente conjunto de evidências, apoia a noção de que a activação dos receptores benzodiazepínicos periféricos (PTBR) resulta a nível cerebral num aumento da síntese de neuroesteróides, como a alopregnanolona e tetrahydrodeoxicorticosterona. Alguns destes mediadores têm propriedades moduladoras alostéricas positivas, muito potentes no sistema receptor GABA_A. A administração de neuroesteróides induziu determinados efeitos como sedação, o que é consistente com a encefalopatia hepática.

3. Classificação clínica

A grande variedade de quadros de apresentação da encefalopatia hepática tornava problemática a interpretação comparativa entre diferentes estudos, o que levou em 1998 ao desenvolvimento de uma terminologia



consensual pelo Grupo de Trabalho da Encefalopatia Hepática do Congresso Mundial de Gastrenterologia. ²

A classificação então criada categorizou a encefalopatia hepática em três tipos, (Tabela 1) com base na natureza das alterações hepáticas:

- **Tipo A:** secundária a falência hepática aguda, com possível progressão rápida para convulsões, rigidez por descerebração, coma e até morte.

- **Tipo B:** secundária a shunts porto-sistêmicos, na ausência de patologia hepato-celular intrínseca.

- **Tipo C:** secundária a cirrose hepática, associada a shunts porto-sistêmicos ou hipertensão portal.

Tabela 1 – Nomenclatura da encefalopatia hepática

Tipo	Descrição	Categoria (Por duração e características)	Subcategoria
A	EH associada a falência hepática aguda		
B	EH associada a shunts porto-sistêmicos na ausência de patologia hepato-celular intrínseca	Episódica	
		Persistente	
C	EH associada a cirrose hepática e hipertensão portal ou shunts porto-sistêmicos	Mínima	
		Episódica	Precipitada Espontânea Recorrente
		Persistente	Moderada Severa Dependente de terapêutica
		Mínima	



Também com base na natureza e gravidade das manifestações clínicas são reconhecidas duas formas de encefalopatia hepática: a “mínima” e a “evidente”. Os tipos B e C incluem manifestações de ambas as formas.²

Encefalopatia hepática mínima

A encefalopatia hepática mínima é caracterizada por um padrão de alterações subtis da função cognitiva, que podem ser difíceis de detectar sem o auxílio de exames complementares de diagnóstico, como testes psicométricos e neurofisiológicos¹⁷⁻²¹ (Figura 5).

Doentes com encefalopatia hepática mínima não apresentam sinais e sintomas clínicos evidentes (como por exemplo, distúrbios motores ou alterações de consciência) e podem ter um exame neurológico praticamente normal, embora normalmente padeçam de um ou mais dos seguintes défices: velocidade psicomotora diminuída, alterações da percepção visual, diminuição da capacidade de atenção e concentração, habilidades executoras diminuídas, processamento mental lentificado e perda de memória.²¹

Estas modificações afectam frequentemente as interações sociais e reduzem a capacidade para completar tarefas complexas, como conduzir viaturas e realizar determinadas actividades laborais.^{20,22}

Estima-se que a encefalopatia hepática mínima afecte entre 50 a 70% dos doentes com cirrose hepática.

Encefalopatia hepática evidente

A encefalopatia hepática evidente caracteriza-se por um conjunto de distúrbios motores generalizados, muitas vezes acompanhados por alterações de consciência. As manifestações clínicas podem ir desde hiperreflexia, mioclonias, sinais extrapiramidais, disfunção cerebelar, postura descerebrada, evoluindo para coma, nos casos mais graves. A asterixis (tremor “flapping”), com perda de movimentos motores finos e o discurso monótono são frequentes nestes doentes.^{1-2,18} A evolução clínica de acordo com as características das manifestações clínicas, pode ser episódica ou persistente. Na evolução clínica episódica as alterações de consciência podem manifestar-se durante horas a dias e normalmente são precipitadas por estímulos específicos como hemorragias gastrointestinais, infecções, desequilíbrios ácido-base e electrolíticos, obstipação, ansiolíticos/sedativos e TIPS. Estes exacerbam a lesão hepática ou aumentam a concentração sanguínea de amónia^{23,24} (Tabela 2). A encefalopatia hepática persistente tende a ocorrer menos frequentemente que a episódica, sendo caracterizada por um quadro neuropsiquiátrico crónico em que os doentes não regressam ao estado mental normal² (Figura 5).

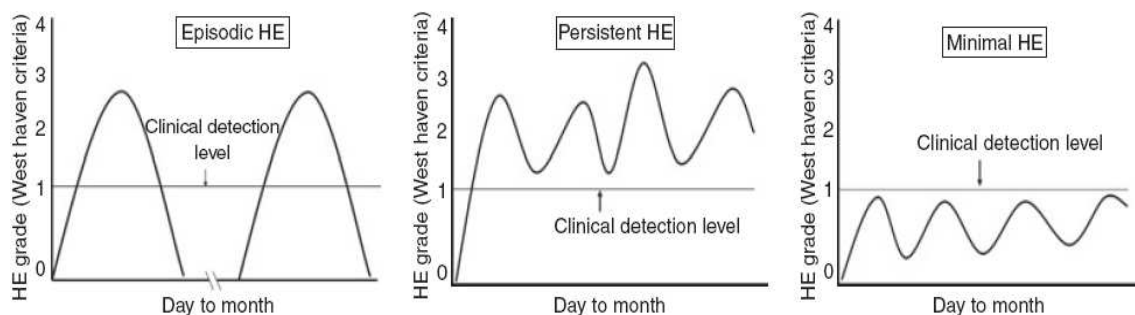


Figura 5 – Categorias da encefalopatia hepática: relação temporal e clínica.

Fonte: http://www.medscape.com/viewarticle/718706_2



4. Diagnóstico

É fundamental a recolha de uma história clínica detalhada e um exame físico completo (com exame neurológico minucioso) dado o amplo espectro de diagnósticos diferenciais, nomeadamente patologias vasculares, metabólicas, intra-cranianas e outros distúrbios neuropsiquiátricos. Para estabelecer um diagnóstico de encefalopatia hepática é necessário que haja uma história ou evidência clínica de doença hepática. Perda de massa muscular, icterícia, eritema palmar, telangiectasias e *fetor hepaticus* são sinais muito sugestivos. A avaliação bioquímica completa também é necessária para excluir outras causas de doença hepática crónica, que possam ter impacto sobre as opções terapêuticas.²⁵ É imprescindível a identificação de factores precipitantes da encefalopatia hepática, como infecções ou desequilíbrios electrolíticos (hiponatremia e hipocaliemia) que ocorrem como resultado de hipertensão portal e/ou uso de diuréticos^{23,24} (Tabela 2).

Tabela 2 - Factores precipitantes da encefalopatia hepática

Aumento de fontes nitrogenadas	Diminuição da clearance de toxinas	Alterações da neurotransmissão	Lesões hepato-celulares
Excesso de ingestão proteica	Desidratação	Fármacos sedativos	Abuso de álcool
Obstipação	Restrição de fluidos	Fármacos psicotrópicos	Carcinoma hepatocelular
Hemorragias gastrointestinais	Diurese excessiva		
Transfusões sanguíneas	Paracentese abdominal		
Azotemia	Diarreia por laxantes		
Infecções	Hipotensão arterial		
Hipocaliemia	Shunts porto-sistémicos		



Na prática clínica a determinação das concentrações de amónia para diagnóstico permanece controversa, pois a precisão das medições é influenciada por muitos factores, como o apertar do punho, uso de torniquete, temperatura de armazenamento ou recolha pós-prandial. Para além disso, os níveis sanguíneos de amónia também podem estar elevados em patologias não-hepáticas. No entanto é consensual a importância da monitorização dos níveis sanguíneos de amónia, para verificação da eficácia de determinada terapêutica.

A TAC-CE é a modalidade imagiológica “*gold standard*”, tendo indicação para doentes com suspeita de encefalopatia hepática evidente e com manifestações clínicas sugestivas que outras causas etiológicas possam estar implicadas no seu quadro, nomeadamente hematomas sub-durais secundários a traumatismo. Para além disso, a TAC também pode demonstrar a presença de edema cerebral, localizado ou generalizado.²⁵

Segundo as directrizes actuais, a gravidade da encefalopatia hepática evidente é classificada do grau I a IV, pelos critérios de West Haven.²⁶ Nos doentes com encefalopatia hepática de grau IV a classificação pode ser complementada com a Escala de Coma de Glasgow²⁷ (Tabela 3).

A classificação de gravidade por estes critérios não é suficientemente sensível para detectar alterações subtis da função mental. Muitas vezes o diagnóstico de encefalopatia hepática mínima só é possível com o auxílio de testes psicométricos.²⁸⁻³⁰



Nos doentes com cirrose hepática os achados mais frequentemente encontrados nesses testes são as alterações da velocidade psicomotora, da percepção visual e da atenção, mas com habilidades verbais normais.

Vários estudos defendem o uso do Teste de Conexão de Números (TCN) ou Teste de Reitan ²⁸⁻³⁰, que é de fácil aplicação e quantificação rápida dos resultados. Cerca de 5 a 15% dos doentes com cirrose hepática apresenta resultados anormais do TCN.

O “*Psychometric HE score*” também é frequentemente usado, consistido numa bateria de cinco testes aplicados à cabeceira do doente em 10-20 minutos. Estes permitem avaliar a percepção e construção visual, orientação espacial, precisão e velocidade motora, concentração, atenção e memória. Encontra-se validado na Alemanha, Itália e Espanha.^{25,31,32}

Muitos destes testes têm a desvantagem de a sua aplicação ser normalmente demorada (uma a duas horas por sessão) e a repetição diminuir a confiança nos resultados pelo efeito de aprendizagem.

De simples EEG a técnicas sofisticadas de potenciais invocados automáticos, os testes neurofisiológicos também são frequentemente utilizados no diagnóstico da encefalopatia hepática mínima. ³³ Nos estádios mais precoces a frequência dominante média e a análise espectral do EEG podem prever a evolução futura para encefalopatia hepática evidente. Na doença avançada, o EEG permite a identificação de ondas trifásicas.^{34, 35}

A ausência do efeito de aprendizagem e a relativa especificidade de resposta, representam grandes vantagens destas técnicas, mas a necessidade de



especialistas, material caro e a baixa sensibilidade, são alguns dos inconvenientes destes métodos.

Tabela 3 – Sistemas de avaliação da gravidade da encefalopatia hepática

Critérios West Haven	Escala de Coma de Glasgow	
Grau 0 -Ausência de alterações detectáveis de personalidade ou comportamento -Ausência de asterixis	Abertura ocular:	
	Espontânea	4
	A estímulos verbais	3
	À dor	2
	Sem resposta	1
Grau I -Pequenas alterações de consciência e de humor, distúrbios de sono, atenção reduzida e lentificação na realização de tarefas mentais - Asterixis pode ser detectada	Resposta motora:	
	Obedece	6
	Localiza a dor	5
	Flexão normal	4
	Flexão anormal (descorticação)	3
	Extensão (descerebração)	2
	Sem resposta	1
Grau II - Letargia ou apatia, desorientação temporal, amnésia de eventos recentes, défices na realização de cálculos simples, comportamento inapropriado, discurso arrastado - Asterixis presente	Resposta verbal:	
	Orientada e conversa	5
	Desorientada mas conversa	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons incompreensíveis	2
	Sem resposta	1
Grau III - Sonolência, confusão, desorientação espacial, comportamento bizarro, clonus, nistagmus, sinal de Babinski positivo - Asterixis normalmente ausente		
Grau IV - Coma, com ou sem resposta ao estímulo doloroso		

5. Opções Terapêuticas

O aspecto mais importante do tratamento destes doentes é o reconhecimento de potenciais factores precipitantes (Tabela 2). Em mais de 80% dos casos a encefalopatia hepática é causada por factores reversíveis e a sua identificação e correcção é benéfica para a melhoria clínica.

A etiologia multifactorial faz com que não exista um “gold standard” no tratamento desta síndrome e várias estratégias terapêuticas têm vindo a ser testadas com base nas diferentes hipóteses fisiopatológicas.



A. Tratamento baseado na hipótese do amoníaco

Várias abordagens mostraram-se eficazes na redução dos níveis sanguíneos de amónia, quer pela diminuição da produção e absorção de amónia a nível intestinal, mas também pelo aumento do seu metabolismo no fígado. ^{23, 25, 36-38}

Dissacarídeos não-absorvíveis

A lactulose (beta-galactosidofrutose) e o lactilol (beta-galactosidosorbitol) são dissacarídeos não-absorvíveis usados no tratamento da encefalopatia hepática. Nos EUA, actualmente só a lactulose se encontra aprovada pela FDA.

No cólon, a lactulose sofre uma fermentação bacteriana que conduz à sua conversão em ácido láctico e ácido acético, com acidificação intestinal (pH~5.0). Esta diminuição do pH favorece a conversão de NH_3 em NH_4^+ , que é impermeável à passagem nas membranas e logo uma menor quantidade de amónia é absorvida. Para além disso, o seu efeito catártico é importante, pois o aumento do trânsito intestinal também vai fazer diminuir a taxa de absorção de amónia.

Esta pode ser administrada por via oral ou por enemas. Na encefalopatia hepática aguda a dose inicial é de 45 mL, seguida de doses a cada hora até o doente ter movimentos intestinais. A dose de manutenção é de 15-45 mL a cada 8 a 12 horas, titulada para obter 2-3 dejectões diárias de fezes moles. Os principais efeitos secundários são dor abdominal, diarreia e flatulência. Não deve ser usada em doentes com diabetes mellitus ou galactosémia. ^{23, 36}



Antibióticos orais

Determinados antibióticos orais podem diminuir o número de bactérias produtoras de urease a nível intestinal e conseqüentemente a produção e absorção de amónia através do tracto gastrointestinal. São normalmente utilizados nos doentes intolerantes aos dissacarídeos não-absorvíveis ou com necessidade de um segundo agente terapêutico.

Neomicina

Nos EUA, a neomicina está aprovada pela FDA para o tratamento da encefalopatia hepática aguda, mas não para a crónica. É usada há muitos anos, embora não existam estudo controlados que mostrem uma eficácia superior à lactulose. Pode ser administrada por via oral a doses de 1-3g de 6/6 horas, por mais de 6 dias. A absorção sistémica é baixa, mas o uso crónico de neomicina pode levar ao desenvolvimento de nefrotoxicidade e ototoxicidade. Estes importantes efeitos secundários levaram a que progressivamente este agente caísse um pouco em desuso. Tem contra-indicação absoluta na obstrução intestinal e relativa na insuficiência renal, défices auditivos e doença inflamatória intestinal.^{23, 36,38}

Metronidazol

O metronidazol é um antibiótico que apesar de em alguns ensaios clínicos ter demonstrado uma eficácia idêntica à da neomicina, não se encontra



actualmente aprovado pela FDA para o tratamento de encefalopatia hepática. O seu uso prolongado está associado a distúrbios gastrointestinais e neurotoxicidade periférica. Está contra-indicado em doentes com discrasias sanguíneas.^{23,36,38}

Outros antibióticos orais

A paromomicina e vancomicina também foram avaliadas para o tratamento da encefalopatia hepática. No entanto não existem fortes evidências de eficácia e os potenciais efeitos secundários associados à antibioterapia prolongada excluíram à partida o seu uso para o tratamento da encefalopatia hepática.

Acarbose

A acarbose é um fármaco aprovado para o tratamento da diabetes mellitus tipo II.²³ Actua inibindo a actividade da alfa-glicosidade no intestino, atrasando a digestão dos hidratos de carbono ingeridos. Nos doentes com encefalopatia hepática, a acarbose pode diminuir a flora bacteriana proteolítica e a degradação das fontes alimentares azotadas.³⁹ Trata-se de um fármaco prometededor, mas a sua contra-indicação pela FDA em doentes com cirrose hepática faz com que não seja actualmente usado no tratamento desta síndrome.^{23, 36}



Aspartato-ornitina

O aspartato e a ornitina são aminoácidos que estão envolvidos no metabolismo hepático e muscular da amónia a nível do ciclo da ureia (Figura 4) e formação de glutamina, respectivamente. A L-ornitina-L-aspartato existe nas formas entéricas e parentéricas, tendo sido testada com sucesso variável em doentes com encefalopatia hepática para aumentar a conversão metabólica da amónia por ambas as vias.^{40,41} Não está actualmente aprovado pela FDA para o tratamento da encefalopatia hepática.

Benzoato de sódio

O benzoato de sódio ao reagir com a glicina para formar hipurato, revela-se uma entidade com um mecanismo de acção completamente diferente para eliminar o excesso de amónia plasmática. Apesar dos resultados prometedores de alguns estudos,⁴² efeitos secundários como acidose metabólica, distúrbios electrolíticos, gastrointestinais e edema cerebral²³ limitaram o seu uso, sendo necessários mais ensaios clínicos controlados para avaliar o seu real potencial clínico. Não está actualmente aprovado pela FDA para o tratamento da encefalopatia hepática.

B. Tratamento baseado na hipótese dos “neurotransmissores”

Foi sugerido que nos doentes com cirrose hepática a diminuição de aminoácidos de cadeia ramificada e aumento de aminoácidos aromáticos,



conduz a uma alteração da excitabilidade neuronal. A suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada foi testada para tratamento da encefalopatia hepática, tendo sido testado o uso de nutrição parenteral com soluções ricas em aminoácidos de cadeia ramificada e baixo conteúdo de aminoácidos aromáticos.

Uma metanálise revelou que a eficácia desta nutrição parenteral é controversa.⁴³ Quanto às soluções orais o seu benefício também permanece obscuro e actualmente não se encontram aprovadas pela FDA.

C. Tratamento baseado na hipótese dos receptores GABA

Face às evidências de aumento de receptores GABA-benzodiazepínicos nas membranas pós-sinápticas em doentes com encefalopatia hepática, os efeitos dos antagonistas destes complexos foram estudados. O flumazenil, um antagonista dos receptores GABA-benzodiazepínicos, foi testado em vários ensaios no tratamento de encefalopatia hepática, mas com sucesso limitado. Quando os resultados foram positivos, a resposta durou poucos minutos após a sua administração e em dois terços dos casos, deteriorou-se 2 a 4 horas depois. Numa revisão literária concluiu-se que em comparação com placebo, o flumazenil está associado a uma melhoria significativa de doentes com encefalopatia hepática, mas os benefícios são de curta duração e mais evidentes nos doentes que inicialmente apresentavam um prognóstico mais favorável.⁴⁴ O flumazenil não se encontra actualmente aprovado pela FDA para o tratamento da encefalopatia hepática.



D. Tratamento cirúrgico

A obliteração de anastomoses porto-sistémicas espontâneas e TIPS são as opções cirúrgicas actuais, na encefalopatia hepática crónica. A embolização da artéria esplénica ou a colectomia total, são outros exemplos de cirurgias que foram usadas em doentes seleccionados com encefalopatia hepática crónica e resilientes à terapêutica médica.³⁶

O transplante de fígado é a última opção curativa disponível para a patologia hepática e encefalopatia. Os candidatos apropriados devem ser referenciados para um centro de transplantação hepática. No caso dos EUA, o sistema de pontuação usado para alocação de órgãos (*Model for End-stage Liver Disease*) não dá qualquer prioridade a doentes com encefalopatia hepática.

E. Terapias emergentes

Zinco

O zinco foi sugerido como tendo valor potencial em alguns doentes com encefalopatia hepática crónica ou recorrente, embora existam poucas evidências que documentem a sua eficácia. O défice de zinco é comum em doentes com cirrose hepática e em pequenos estudos a suplementação com zinco mostrou uma diminuição dos níveis sanguíneos de amónia e alteração dos neurotransmissores como o GABA e norepinefrina. No entanto estes



efeitos não foram confirmados em grandes estudos e há pouca informação credível disponível.³⁶

Manganésio

Estudos sugerem que a deposição de manganésio nos gânglios basais evidenciada na RMN, desempenha um papel importante na patogénese da encefalopatia hepática.⁴⁵ Embora não haja uma correlação significativa entre os níveis plasmáticos de manganésio e esta patologia, a semelhança clínica entre a encefalopatia hepática e o quadro provocado pela toxicidade por manganésio, fazem desta uma área interessante para desenvolver mais estudos que avaliem os efeitos dos agentes quelantes de manganésio.

L-carnitina

Estudos⁴⁶ demonstraram que a L-carnitina por estimulação do ciclo da ureia pode reduzir os níveis de amónia no plasma e LCR, atrasando o início dos défices neurológicos. Outro estudo controlado⁴⁷ concluiu que a administração diária de 2 g de L-carnitina a doentes com encefalopatia hepática durante 90 dias, reduziu significativamente os níveis de amónia e melhorou a sua performance nos testes psicométricos.

Não foram reportados efeitos secundários, no entanto são necessários mais ensaios clínicos para avaliar o seu real potencial terapêutico.



Antagonistas glutamatérgicos

Existem evidências de que o sistema neurotransmissor glutamatérgico possa estar envolvido na patogénese da encefalopatia hepática. O receptor NMDA é um dos três receptores centrais do glutamato conhecidos. Em modelos com ratos, verificou-se que a administração do antagonista memantina resultou numa melhoria significativa do estado clínico, actividade de EEG, aumento das concentrações de glutamato no LCR, diminuição da pressão intra-craniana e edema cerebral, em comparação aos controlos não tratados. Os estudos com modelos humanos ainda estão pendentes.⁴⁸

F. Dieta

Não existem evidências consistentes que apoiem a restrição proteica nos doentes com cirrose hepática.⁴⁹ Uma dieta diária contendo cerca de 1.5g de proteínas por quilograma corporal, pode ser administrada com segurança. Em adição, uma dieta rica em fibras pode ser benéfica ao aumentar o trânsito intestinal e diminuindo o pH do cólon, como resultado da sua fermentação bacteriana.³⁶



Rifaximina

1. Introdução

A rifaximina é um antibiótico semi-sintético derivado da rifamicina que surgiu pela primeira vez na Itália em 1987.⁵⁰⁻⁵² Em 2004, após aprovação pela FDA deu entrada no mercado americano para o tratamento da diarreia do viajante não complicada⁵¹ e em 2005 recebeu a designação de “medicamento órfão” para o tratamento da encefalopatia hepática. Muito recentemente, em Março de 2010, foi aprovada para o tratamento desta síndrome no território norte-americano.

Actualmente devido às propriedades únicas deste agente, que inclui uma actividade anti-bacteriana de largo espectro, elevadas concentrações fecais e baixa absorção sistémica, encontra-se licenciado em mais de 30 países para o tratamento de uma grande variedade de doenças gastrointestinais.⁵⁰⁻⁵²

Em Portugal, a rifaximina entrou no mercado em Outubro de 2009, estando actualmente comparticipada para o tratamento da diarreia infecciosa aguda não-invasiva.⁵²

2. Mecanismo de acção

A rifaximina inibe a síntese proteica bacteriana ao ligar-se irreversivelmente à sub-unidade β da enzima bacteriana ARN polimerase ADN-dependente⁵⁰⁻⁵² (Figura 6).

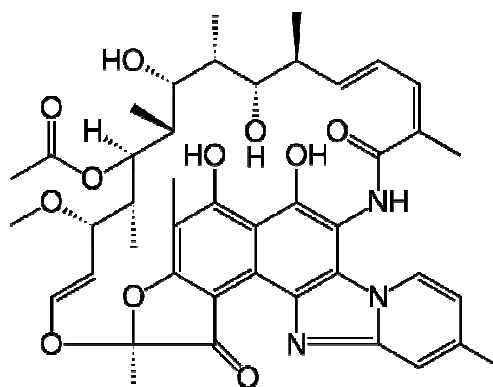


Figura 6 – Rifaximina.

Fonte:

<http://chem4513.pbworks.com/f/xifaxan1.gif>

3. Farmacocinética

Estudos rádio-marcados demonstraram que após ingestão oral, 97% da rifaximina é identificada inalterada nas fezes, apresentando uma biodisponibilidade inferior a 0.4% no sangue periférico, níveis urinários menores que 0.32% e níveis indetectáveis na bÍlis e no leite materno.⁵²

Devido à absorção sistémica mínima, a rifaximina é importante para o tratamento de condições patológicas em que o tracto gastrointestinal seja o local de acção desejado e por essa razão as interacções medicamentosas são incomuns. Segundo alguns ensaios clÍnicos, a rifaximina não apresenta efeitos significativos no metabolismo hepático por isoenzimas do citocromo P450 nem são necessários ajustes de dose nos casos de disfunção hepática.^{53,54}



4. Actividade anti-bacteriana

A rifaximina é um agente bactericida com actividade *in vitro* comprovada para uma vasta gama de bactérias enteropatogénicas associadas à diarreia como a *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Yersinia*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae*, *Plesiomonas* e *Aeromonas*.

Também foi demonstrada a sua acção *in vitro*, a diferentes concentrações inibitórias mínimas (CIM₉₀) contra a *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobilincus*, *Cryptosporidium parvum* e *Blastocystis hominis* o que comprova a actividade de largo espectro da rifaximina contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, aeróbios e anaeróbios.⁵⁰⁻⁵²

Quanto à actividade anti-bacteriana *in vivo*, em aproximadamente 50% dos ensaios clínicos a *E. coli* foi o organismo mais frequentemente isolado e presumivelmente a causa de diarreia infecciosa. Nestes doentes o tratamento com rifaximina permitiu melhorias na ordem dos 65 a 80%.⁵⁵ Também foi reportada a diminuição ou erradicação de espécies de *Salmonella* B e C, *Proteus*, *Shigella*, *E. faecalis* e *S.aureus* em amostras de fezes com estas bactérias após tratamento com rifaximina.

A baixa biodisponibilidade da rifaximina acarreta uma importante limitação ao seu uso nos casos de infecções sistémicas ou infecções entéricas invasivas da mucosa, não sendo recomendável para o tratamento de diarreia desintérica secundária a infecções por espécies de *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* ou diarreia complicada com febre, toxicidade sistémica ou sangue.⁵⁵



Um ponto a favor deste agente, é que apesar das elevadas concentrações intestinais e do largo espectro de acção, as alterações da microflora intestinal são mínimas.^{51,55} Teoricamente, a elevada concentração de bactérias no tracto gastrointestinal poderia aumentar a probabilidade de mutações cromossómicas pontuais na ARN polimerase ADN-dependente, com risco acrescido de resistência à rifaximina. Mas aparentemente devido ao mecanismo de acção e farmacocinética distinta, estas resistências ocorrem menos frequentemente do que se verifica com a rifampicina.⁵⁶

5. Potencial terapêutico

Perante estas características prometedoras, desde a sua criação a rifaximina tem sido avaliada e validada para o tratamento de uma grande variedade de doenças gastrointestinais. Actualmente está aprovada em mais de 30 países com indicação para infecções intestinais agudas e crónicas, diarreia infecciosa, do verão, do viajante e enterocolite (causadas por agentes patogénicos entéricos não invasivos), crescimento bacteriano intestinal excessivo, doença diverticular (sintomática não complicada), doença inflamatória intestinal, profilaxia peri-operatória de cirurgia gastrointestinal e encefalopatia hepática.



Rifaximina no Tratamento da Encefalopatia Hepática

Para este trabalho de revisão foram avaliados todos os estudos disponíveis em que a rifaximina foi comparada com placebo ou fármacos com actividade conhecida no tratamento da encefalopatia hepática, nomeadamente outros antibióticos orais e dissacarídeos não-absorvíveis.⁵⁷⁻⁵⁹

Muitos dos ensaios analisados são duplamente cegos, e a maioria é randomizada, incluindo doentes com grau I a III de encefalopatia hepática. A eficácia da rifaximina foi comparada com outros fármacos pelas alterações dos sinais e sintomas da encefalopatia hepática (estado mental, asterixis, nível sanguíneo de amónia, alterações no EEG e função intelectual) desde o início até ao fim do tratamento e com base nos critérios de West Haven, índice PSE ou sistemas de pontuação arbitrários.

Foram também incluídos estudos adicionais sobre o impacto da rifaximina no custo da terapia.

1. Estudos de dose

Em 2000, R. Williams et al.⁶⁰ conduziram um ensaio clínico aberto, multicêntrico e randomizado para avaliar a eficácia e segurança da rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática. Antes do estudo, os doentes fizeram tratamento com lactulose, lactilol ou lactulose e neomicina, sem sucesso terapêutico. O ensaio incluiu 54 doentes maioritariamente com encefalopatia hepática grau I e II que foram aleatoriamente divididos em 3 grupos cegos para



receber diferentes regimes de rifaximina: 600 mg/dia (18 doentes), 1200 mg/dia (19 doentes) ou 2400 mg/dia (17 doentes) durante 7 dias.

A avaliação da eficácia da terapêutica foi feita com base na diferença entre o índice PSE no início e no final do tratamento. O índice PSE inclui a classificação do estado mental, gravidade de asterixis, TCN (parte A), frequência cíclica média do EEG e níveis sanguíneos de amónia.

Quanto aos resultados, verificou-se uma redução do índice PSE nos 3 grupos: 25% (600 mg/dia), 28,6% (1200 mg/dia) e 39.3% (2400 mg/dia), embora de forma estatisticamente significativa apenas nos que receberam 1200 mg/dia e 2400 mg/dia. Na concentração sanguínea de amónia registou-se uma diminuição de 132 para 107 $\mu\text{mol/L}$ (grupo com 600mg/dia) e de 143.5 para 143 $\mu\text{mol/L}$ (grupo com 1200mg/dia), mas um aumento de 183.3 para 188.6 no grupo com 2400 mg/dia.

Foram reportados 45 efeitos secundários, principalmente náuseas e outros sintomas gastrointestinais inespecíficos, mas sem necessidade de interromper a terapêutica.

2. Rifaximina versus dissacarídeos não-absorvíveis

Lactulose

Em 1993, Bucci et al.⁶¹ desenvolveram um ensaio clínico randomizado e duplamente cego, para comparar o efeito terapêutico da rifaximina e lactulose



no tratamento de 58 doentes com cirrose hepática e sintomatologia de encefalopatia hepática.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos por 2 grupos: o grupo A (n=30) foi tratado diariamente com 1200 mg de rifaximina e 30 g de placebo de lactulose (sorbitol) e o grupo B (n=28) foi tratado diariamente com 30 g de lactulose e placebo de rifaximina. A duração do estudo foi de 15 dias. Todos os doentes seguiram também um regime alimentar hipoproteico.

A gravidade da encefalopatia hepática foi determinada através de um sistema de pontuação arbitrário semelhante à escala PSE. O estado mental, asterixis, testes psicométricos, EEG e concentração plasmática de amónia foram avaliados à entrada e ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dia.

Quanto aos resultados, observou-se uma diminuição progressiva no índice de gravidade da encefalopatia hepática. A partir do 12º dia, a diminuição em relação aos valores basais foi significativa nos dois grupos ($p < 0.05$) e entre ambos a diferença revelou-se favorável à rifaximina ($p < 0.05$).

Também se verificou uma melhoria progressiva do estado mental em ambos os grupos. No grupo A esta foi significativa a partir do 6º dia ($p < 0.05$) e no grupo B a partir do 12º dia ($p < 0.01$). Entre grupos, a melhoria foi estatisticamente favorável à rifaximina a partir do 9º dia ($p < 0.01$).

A presença de asterixis diminuiu em 50% relação aos valores basais a partir do 9º dia de tratamento em ambos os grupos ($p < 0.01$).

A função intelectual e o EEG melhoraram rapidamente com ambas as terapêuticas, mas os doentes tratados com rifaximina demonstraram melhores



resultados e com maior rapidez. Ao 7º dia os níveis de amoniemia já se encontravam normalizados nos dois grupos.

Foram reportados episódios de diarreia, flatulência, dor abdominal, dispepsia, anorexia e perda ponderal em ambas as terapêuticas, mas com maior frequência no grupo tratado com lactulose (9 eventos no grupo A versus 65 eventos no grupo B). Nenhum dos doentes teve de descontinuar o tratamento devido a efeitos secundários.

Em 1993, Festi et al.⁶² conduziram um estudo multicêntrico e randomizado, envolvendo 136 doentes com cirrose hepática e encefalopatia hepática de grau I.

À entrada todos apresentavam asterixis, alterações nos testes psicométricos, anormalidades no EEG e níveis elevados de amoniemia (>80 µg/dl).

Os doentes foram aleatoriamente divididos por 3 sub-estudos: estudo aberto com rifaximina (n=80), estudo da rifaximina versus neomicina (n=35) e estudo da rifaximina versus lactulose (n=21).

No estudo aberto os doentes receberam 1200 mg/dia de rifaximina. No estudo comparativo com neomicina, 20 doentes receberam 1200 mg/dia de rifaximina e 15 doentes receberam 3 g/dia de neomicina e no estudo comparativo com a lactulose, 9 doentes receberam 1200 mg/dia de rifaximina e 12 doentes receberam 40 g/dia de lactulose. Os três ensaios clínicos tiveram uma duração de 21 dias. Os doentes seguiram um regime alimentar diário hipoproteico.



A avaliação primária da eficácia da terapêutica foi feita com base na melhoria dos sinais neurológicos e níveis de amoniémia, tendo os valores sido registados à entrada e a cada 2 dias do estudo.

Quanto aos resultados do estudo aberto com rifaximina, após 5 dias de tratamento a frequência de asterixis diminuiu significativamente em comparação aos valores basais ($p < 0.05$) e após 15 dias, nenhum doente apresentava alteração de sinais neurológicos. Os níveis de amónia sanguínea normalizaram após 5 dias e assim se mantiveram até ao final do estudo ($p < 0.01$). Após 7 dias, as alterações no EEG melhoraram numa percentagem significativa de doentes ($p < 0.01$) e no final apenas se registavam alguns casos de alterações mantidas (cerca de 5%).

No estudo comparativo com a neomicina, ambos os regimes terapêuticos foram eficazes na redução da frequência de asterixis e das alterações neurológicas. Com a rifaximina essa diminuição foi significativa após 3 dias e com a neomicina após 5 dias ($p < 0.001$). Os níveis de amoniémia normalizaram em ambos os grupos após 7 dias de tratamento.

No estudo comparativo com a lactulose, ambas as terapêuticas foram eficazes desde o início na redução dos sinais neurológicos ($p < 0.05$), frequência das alterações de EEG e níveis de amoniémia ($p < 0.01$).

Todas as terapêuticas foram bem toleradas, e não houve registo de efeitos secundários.



Em 1993, Massa ⁶³ conduziu um estudo randomizado e duplamente cego com 40 doentes cirróticos e encefalopatia hepática de graus I, II e III. Após a divisão aleatória dos doentes por dois grupos com 20 pessoas cada, um seguiu um plano terapêutico de 1200 mg/dia de rifaximina (mais placebo de lactulose) e o outro recebeu 60 g/dia de lactulose (mais placebo de rifaximina). A duração da terapêutica foi de 15 dias. Todos os doentes seguiram um regime alimentar diário hipoproteico.

Os sinais e sintomas neurológicos, a presença de asterixis, os níveis sanguíneos de amónia e a função intelectual foram avaliados antes e ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dia e as alterações de EEG ao 5º, 10º e 15º dia de tratamento. Estes indicadores foram usados para calcular um sistema de pontuação arbitrário de gravidade da encefalopatia hepática. Considerou-se que a eficácia da terapêutica foi “satisfatória” quando a encefalopatia hepática diminuiu em pelo menos um grau, e “insatisfatória” quando doentes com grau I ou II não melhoraram após 15 dias e doentes com grau III após 3 dias de tratamento.

Inicialmente no grupo da rifaximina, 95% dos doentes apresentava encefalopatia hepática grau II e 5% grau III. No grupo da lactulose, 90% apresentava grau II e 10% grau III. No final do ensaio, 70% do grupo tratado com rifaximina apresentou regressão total da encefalopatia e 30% regrediu para grau I. No grupo tratado com lactulose, 55% regrediu totalmente, 35% regrediu para grau I e 10% regrediu para grau II. Os resultados da rifaximina foram significativamente melhores ao 6º ($p < 0.01$) e 15º dia ($p < 0.05$).

O estado mental destes doentes evidenciou melhorias progressivas em ambos os regimes terapêuticos, mas a diferença entre grupos foi



estatisticamente favorável à rifaximina a partir do 12º dia ($p < 0.05$). No final mais de 50% dos doentes tratados com lactulose e 75% dos tratados com rifaximina apresentavam melhorias do estado mental. A asterixis também diminuiu em ambos os grupos, embora o grupo tratado com rifaximina apenas tenha registado uma melhoria significativamente superior à lactulose no 6º dia ($p < 0.05$). O resultado do Teste de Números de Trailmaking diminuiu de 90 segundos iniciais para 65 segundos no grupo da lactulose e 55 segundos no grupo da rifaximina ($p < 0.05$). Relativamente às alterações do EEG, registaram-se melhorias em ambos os grupos, mas com maior rapidez no grupo da rifaximina. Os níveis de amoniémia diminuíram progressivamente em ambos os grupos, com significância estatística favorável à rifaximina ao 15º dia ($p < 0.05$).

Não houve registo de qualquer efeito secundário no grupo da rifaximina. No grupo tratado com lactulose nos primeiros 5 dias registaram-se 28 episódios (flatulência, diarreia, náuseas, anorexia e cólicas).

Em 1993, Giacomo et al ⁶⁴ conduziu um ensaio clínico randomizado e duplamente cego para comparar a eficácia da rifaximina e lactulose no tratamento de doentes com cirrose hepática e encefalopatia hepática moderada.

Os 40 doentes em estudo foram aleatoriamente distribuídos por dois regimes terapêuticos: 1200 mg/dia de rifaximina e 120 ml/dia de lactulose, nas primeiras duas semanas de cada mês, durante 3 meses. Todos os doentes seguiram um regime alimentar diário hipoproteico.



A eficácia da terapêutica foi avaliada a partir as alterações do índice PSE: estado mental, asterixis, função intelectual, EEG e amoniémia em jejum foram monitorizados antes e ao 5º, 15º, 30º, 60º e 90º dia de tratamento.

Quanto aos resultados, no final o índice PSE diminuiu em todos os casos, tendo a diferença sido significativamente favorável ao grupo da rifaximina a partir do 15º dia de tratamento ($p < 0.05$).

Verificou-se uma melhoria do estado mental, significativamente favorável à rifaximina, ao 60º dia ($p < 0.05$) e 90º dia ($p < 0.02$). A presença de asterixis diminuiu progressivamente, com melhoria estatisticamente significativa apenas ao 5º dia de tratamento, em ambos os grupos ($p < 0.05$). As alterações no EEG diminuíram progressivamente em ambos os grupos, mas com maior rapidez no grupo da rifaximina ao 15º dia ($p < 0.01$) e 30º dia ($p < 0.05$). Quanto aos níveis de amoniémia, ambas as terapêuticas apresentavam valores normais após 10 dias de tratamento.

Não houve registos de efeitos secundários associados à rifaximina. No grupo da rifaximina foram reportados episódios de meteorismo e dor abdominal (10 casos) e náuseas (5 casos).

Em 1995, Puxeddu ⁶⁵ avaliou a eficácia e tolerabilidade da rifaximina em 55 doentes com encefalopatia hepática de grau I, II e III.

Os doentes foram tratados durante 15 dias consecutivos com 1200mg/dia de rifaximina em associação com lactulose suficiente para provocar 2 a 3 evacuações intestinais diárias.



A eficácia da terapêutica foi avaliada com base em monitorizações diárias da asterixis, alterações de discurso, memória, escrita, marcha e distúrbios comportamentais. Os níveis de amoniémia e o EEG também foram avaliados no início, durante e após o tratamento.

Todos os défices na memória, discurso, marcha, comportamento, escrita, EEG e teste de subtracção de 7 melhoraram significativamente em 2 ou 3 dias de terapia ($p < 0.001$). Ao 3º dia de tratamento a percentagem de doentes com asterixis diminuiu significativamente de 70% para 35% ($p=0.020$). Os níveis de amónia diminuíram de mais de 150 $\mu\text{g/dl}$ para menos de 100 $\mu\text{g/dl}$ no fim do tratamento.

A combinação da terapêutica com lactulose e rifaximina foi bem tolerada, sem efeitos secundários durante o ensaio.

Em 2004, C. Sama⁶⁶ et al. avaliaram os efeitos clínicos da rifaximina em doentes com cirrose hepática e encefalopatia hepática não-responsiva ou intolerante à lactulose.

Neste ensaio clínico aberto e não controlado, 26 doentes receberam 1200 mg/dia de rifaximina durante 10 dias e 2 a 3 semanas após interrupção do tratamento com lactulose. Inicialmente, 17 doentes eram intolerantes e 9 doentes não-responsivos à lactulose.

A eficácia da terapêutica foi avaliada com base nas alterações no índice PSE. No final do tratamento, este índice melhorou significativamente tanto nos



intolerantes (de 0.32 para 0.22; $p<0.01$) como nos não-responsivos à lactulose (de 0.38 para 0.20; $p<0.05$).

Quanto aos componentes individuais do índice PSE, o estado mental também melhorou significativamente nos intolerantes ($p<0.05$) e nos não-responsivos à lactulose ($p<0.05$). Mas o grau de asterixis ($p<0.05$) e o nível de amoniémia ($p<0.001$) apenas melhoraram significativamente no grupo dos intolerantes.

A compliance com a rifaximina foi boa e não foram observados efeitos secundários clinicamente significativos durante o período terapêutico.

Em 2005, Paik ⁶⁷ e os seus colaboradores desenvolveram um ensaio clínico randomizado com o objectivo de comparar a eficácia e a segurança da rifaximina e da lactulose no tratamento de 54 doentes com encefalopatia hepática de grau I, II e III.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para receber 1200 mg/dia de rifaximina ou 90 ml/dia de lactulose, durante 7 dias. Todos os doentes seguiram uma dieta diária hipoproteica.

O estado mental, asterixis, níveis de amoniémia e função intelectual foram avaliados no início e no fim do tratamento. Com base nestes dados, foi determinado um índice de EH. As alterações do índice serviram como critério de eficácia da terapêutica: a diminuição de um grau foi definido como “melhoria” da encefalopatia hepática e o aumento um “agravamento”.



Quanto aos resultados, no final verificou-se uma melhoria clínica do índice de EH de 84.4% no grupo da rifaximina e de 95.5% no grupo da lactulose.

Todos os componentes do índice melhoraram significativamente com ambas as terapêuticas ($p < 0.01$), mas sem diferenças significativas entre si.

Os regimes terapêuticos foram globalmente bem tolerados.

Lactilol

Em 2003, Mas et al⁶⁸ conduziram um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado e duplamente cego para comparar a eficácia e segurança da rifaximina e lactilol no tratamento de encefalopatia hepática aguda ou recorrente.

Para esse efeito, 103 doentes com encefalopatia hepática de grau I-III foram aleatoriamente distribuídos por 2 grupos: um seguiu um regime terapêutico de 1200 mg/dia de rifaximina (mais placebo de lactilol) e o outro 60g/dia de lactilol (mais placebo de rifaximina). O período terapêutico foi de 5 a 10 dias. Todos os doentes seguiram um regime alimentar diário hipoproteico. Nos episódios de diarreia registados durante o tratamento, a dose de lactilol ou placebo foi ajustada para manter duas evacuações diárias.

A eficácia terapêutica foi avaliada pelo índice PSE. Assim a encefalopatia hepática foi classificada como “resolvida” (se ocorreu uma normalização dos níveis de amoniemia e desaparecimento da síndrome



clínica), “melhorada” (se ocorreu uma redução dos níveis iniciais de amoniémia, diminuição de grau ou do índice PSE) ou “inalterada” (se se verificou uma estabilização dos níveis iniciais de amoniémia, do grau ou uma ausência de melhoria clínica). Os casos de “falha” terapêutica (com aumento dos níveis de amoniémia, grau ou índice PSE) também foram considerados.

Quanto aos resultados, em ambos os grupos a duração média do tratamento foi de aproximadamente 6 dias. O índice PSE diminuiu significativamente em ambos os grupos: de 0.61 para 0.14 com rifaximina e de 0.55 para 0.21 com lactilol ($p < 0.01$). A diferença entre os grupos foi significativa e favorável à rifaximina ($p < 0.01$). No final do tratamento, no grupo tratado com rifaximina a encefalopatia hepática foi avaliada como “resolvida/melhorada” em 81.6% dos casos e como “inalterada/falha” em 18.4%. No grupo tratado com lactilol, 80.4% dos doentes melhorou/ resolveu, mas 19.6% falhou/inalterou. Foi observada uma resolução completa em 53.1% do grupo da rifaximina e 37.2% do grupo do lactilol.

Em relação ao nível médio de amoniémia, verificou-se uma diminuição de 120.5 $\mu\text{g/dl}$ para 69.5 $\mu\text{g/dl}$ ($p < 0.001$) e de 124 para 109 $\mu\text{g/dl}$ ($p < 0.03$) no grupo da rifaximina e lactilol, respectivamente. Comparando os grupos, os níveis de amoniémia registados no final da terapêutica foram mais baixos com a rifaximina ($p < 0.008$).

Ambas as terapêuticas foram globalmente bem toleradas. Foram retirados 15 doentes do estudo devido a ineficácia terapêutica (5 doentes no grupo do lactilol e 6 no da rifaximina) ou efeitos secundários (dois em cada



grupo). Foram reportados 3 episódios de diarreia/dor abdominal com rifaximina e 2 com o lactilol.

Em 2003, Loguercio ⁶⁹ desenvolveu um estudo randomizado e duplamente cego, para comparar o efeito da monoterapia com rifaximina, lactilol e a sua combinação, no tratamento de 40 doentes com cirrose hepática e encefalopatia hepática crónica (grau I e II).

Os doentes foram divididos por 3 regimes terapêuticos: um grupo recebeu 1200 mg/dia de rifaximina (mais 60 g/dia de sorbitol), outro recebeu 60g/dia de lactilol (mais placebo inerte) e o terceiro grupo recebeu uma associação de 1200 mg/dia de rifaximina mais 60 g/dia de lactilol. Estes regimes foram realizados em 3 ciclos de 15 dias, intercalados por 15 dias sem tratamento.

A eficácia da terapêutica foi avaliada pelo índice EH, com monitorização dos parâmetros à entrada, a cada 15 dias e no final do estudo.

Quanto a resultados, registou-se uma normalização completa da encefalopatia hepática em 66.7% do grupo da rifaximina, em 54.6% do grupo da associação e em 20.0% do grupo do lactilol, embora sem diferenças significativas entre si.

Após um mês, o estado mental tinha melhorado significativamente nos 3 grupos ($p < 0.05$) e assim se manteve até ao final do estudo ($p < 0.01$).

Em relação à asterixis e TCN, registaram-se resultados positivos idênticos nos 3 grupos, embora com taxas significativamente mais rápidas nos



doentes tratados com rifaximina, onde as melhorias foram notórias logo após o primeiro ciclo terapêutico ($p < 0.05$), enquanto que no grupo tratado com lactilol essas melhorias apenas foram evidentes após o terceiro ciclo.

No final do estudo a manutenção de níveis normais de amónia, foi significativamente superior nos dois grupos tratados com rifaximina em comparação com a monoterapia de lactilol ($p < 0.05$).

Não houve registo de qualquer efeito secundário nos 3 grupos de estudo.



Tabela 4 – Rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática
- Estudos de dose e comparativos com dissacarídeos não-absorvíveis -

Autor	Tipo de Estudo	Regime Terapêutico	Medidas de avaliação	Resultados
Williams (2000)	aberto, randomizado, multicêntrico (n=54)	RFX: 600, 1200 ou 2400mg/d x 7 dias	índice PSE	PSE diminuiu em 25%, 28.6% e 39.3% com 600, 1200 e 2400mg/dia, respectivamente; significância estatística com 1200 e 2400mg/dia;
Bucci (1993)	randomizado, duplo-cego (n=58)	RFX: 1200mg/d vs LAC: 30g/d x 15 dias	índice PSE (escalas arbitrárias)	PSE diminuiu com significância a partir do 12º dia em ambos os grupos (p<0.05); RFX com melhoria mais acentuada em relação à LAC a partir do 12º dia (p<0.05);
Festi (1993)	aberto, multicêntrico (n=80) randomizado (n=21)	RFX: 1200mg/d x 21 dias RFX: 1200mg/d vs LAC: 40g/d x 21 dias	sinais e sintomas neurológicos e amoniemia	Melhoria da asterixis e alterações no EEG ao 5º e 7º dia, respectivamente (p<0.05); Níveis de amônia normais em relação aos valores basais ao 5º dia (p<0.01); Ambos eficazes na melhoria de alt. neurológicas (p<0.05); Níveis de amoniemia normalizados em ambos os grupos ao 7º dia (p<0.01);
Massa (1993)	randomizado, duplo-cego (n=40)	RFX: 1200mg/d + placebo (LAC) vs LAC: 60g/d + placebo (RFX) x 15 dias	melhoria: diminuição de pelo menos um grau de EH	Todos os doentes de ambos os grupos melhoraram em pelo menos um grau de EH; 70% dos doentes tratados com RFX e 55% dos tratados com LAC apresentavam regressão completa da EH no final com diferença significativa entre si (p>0.05);
Giacomo (1993)	randomizado, duplo-cego (n=40)	RFX: 1200mg/d vs LAC: 120ml/d x 5 dias/M x 3M	índice PSE	RFX com melhoria significativa de PSE em relação à LAC a partir do 15º dia (p<0.05);
Puxeddu (1995)	aberto (n=55)	RFX: 1200mg/d + LAC para 2-3 evacuações/d x 15 dias	Não especificado; Vários sinais, sintomas, amoniemia e EEG	Todos os doentes melhoraram em 2-3 dias; Ao 3º dia a percentagem de doentes com asterixis diminuiu cerca de 50% (p=0.02); Ao 8º dia as alterações no EEG tinham desaparecido; Níveis de amoniemia diminuíram com significância ao 3º dia e mantiveram-se normalizados até ao 15º dia (p<0.05);
Sama (2004)	aberto (n=26)	RFX: 1200mg/d x 10 dias	índice PSE	PSE diminuiu de 0.32 para 0.22 nos intolerantes à LAC (p<0.01) e de 0.38 para 0.20 nos não-responsivos à LAC (p<0.05);
Paik (2005)	aberto, randomizado (n=54)	RFX: 1200mg/d vs LAC: 90ml/d x 7 dias	índice EH	Melhoria no índice EH ocorreu em 84% e 95% dos doentes tratados com RFX e LAC, respectivamente; Não houve diferenças significativas entre qualquer parâmetros.
Mas (2000)	randomizado, multicêntrico, duplo-cego, (n=103)	RFX: 1200mg/d + placebo (LACTI) vs LACTI: 60g/d + placebo (RFX) x 5-10 dias	índice PSE	No final do tratamento, o índice PSE diminuiu de 0.61 para 0.14 no grupo da RFX e de 0.55 para 0.21 no grupo do LACTI; A diferença do índice PSE entre os grupos foi significativa e favorável à RFX (p<0.01);
Loguercio (2003)	randomizado, duplo-cego (n=40)	RFX: 1200mg/d + placebo LACTI vs LACTI: 60g/d + placebo RFX vs RFX: 1200mg/d + LACTI: 60g/d x 15 dias por mês x 3M	índice EH	Normalização completa da EH em 33,3% vs 20% vs 36.4%, respectivamente; Melhoria estado mental: 66.7% vs 20% vs 54.6% (p<0.05); Melhoria da amoniemia: 91.7% vs 40% vs 90.9% (p<0.05);

EH: encefalopatia hepática; RFX: rifaximina; LAC: lactulose; LACTI: lactilol



3. Rifaximina versus outros antibióticos orais

Neomicina

Em 1991, G. Pedretti ⁷⁰ avaliou a eficácia e segurança da rifaximina e neomicina em 30 doentes com cirrose hepática, hiperamoniémia e encefalopatia hepática de grau I, II e III.

Neste ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplamente cego, os doentes foram divididos em dois grupos: um seguiu um regime terapêutico de 1200 g/dia de rifaximina (grupo A) e o outro de 3 g/dia de neomicina (grupo B). A duração do ensaio clínico foi de 21 dias e todos os doentes seguiram uma dieta diária hipoproteica.

Em ambos os grupos, a gravidade da encefalopatia hepática foi avaliada com base no cálculo do PSE e índice PSE, à entrada e no final do tratamento. A avaliação do estado mental, TCN, asterixis e EEG foi feita no início, durante e após o ensaio clínico. Os níveis de amoniémia foram registados no início e ao 3º, 7º, 14º e 21º dia de tratamento.

Quanto aos resultados, no final verificaram-se melhorias significativas no cálculo do PSE ($p < 0.001$) e índice PSE (0.001) de ambos os grupos, mas sem diferenças entre si.

A concentração plasmática de amónia diminuiu significativamente em ambos os grupos, mas a diferença foi estatisticamente favorável à rifaximina ao 14º e 21º dia ($p < 0.005$).



Não se registaram efeitos secundários no grupo da rifaximina. No grupo da neomicina foram reportados episódios de náuseas, vómitos e dor abdominal em 33% dos casos durante o tratamento.

Em 1991, Di Piazza ⁷¹ comparou a eficácia da rifaximina e da neomicina no tratamento de 14 doentes com cirrose hepática e encefalopatia hepática crónica.

Os doentes foram divididos para receber 1.2 g/dia de rifaximina e 4.5 g/dia de neomicina, durante 7 dias consecutivos seguidos de 7 dias de “descanso” terapêutico, perfazendo um total de 4 períodos (dois de terapêutica mais dois de “descanso”).

Todos os doentes foram também tratados com doses variáveis de lactulose (10-60 g diárias) consoante o efeito catártico pretendido.

Para a avaliação do tratamento foram considerados os seguintes parâmetros: bradilalia, asterixis, bem-estar subjectivo, estado mental (através de “*trial making test*”) e potenciais evocados visuais.

Quanto aos resultados, não se verificaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Em 1997, Miglio et al. ⁷² conduziu um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplamente cego com 60 doentes com cirrose hepática e encefalopatia hepática crónica de grau I ou II.



Os doentes foram divididos aleatoriamente para iniciar um plano terapêutico de 1200 mg/dia de rifaximina ou 3 g/dia de neomicina, durante 14 dias consecutivos de cada mês, num período total de 6 meses. Todos os doentes seguiram uma dieta hipoproteica diária estandardizada (40g/d).

Os sinais e sintomas neuropsiquiátricos e os níveis plasmáticos de amónia foram avaliados antes e depois a cada 30 dias do ensaio clínico.

Considerou-se que o tratamento foi eficaz quando se detectou uma melhoria clínica de pelo menos um grau de encefalopatia hepática. O diagnóstico de encefalopatia hepática de grau I foi definido pela presença pelo menos três alterações nos seguintes parâmetros: discurso, memória, comportamento/humor, marcha, asterixis, escrita, testes psicométricos, EEG e níveis de amoniémia em jejum. No diagnóstico de encefalopatia de grau II foram incluídos os doentes com alterações do estado mental, comportamento, sonolência e desorientação. No total, foram diagnosticados 37 casos de encefalopatia hepática grau I e 23 casos de grau II.

Quanto aos resultados, todos os doentes apresentaram uma melhoria significativa da encefalopatia hepática, após 30 dias de terapêutica ($p < 0.001$). Em ambos os grupos, as melhorias mais acentuadas foram observadas a nível das alterações de discurso, memória, comportamento/humor, marcha, asterixis e escrita ($p < 0.001$). No final do ensaio clínico, os níveis médios de amónia diminuíram significativamente em ambos grupos, sem diferenças entre si ($p < 0.001$).

Seis doentes abandonaram o ensaio clínico por efeitos secundários associados á terapêutica, 2 no grupo da rifaximina e 4 no grupo da neomicina.



Paromomicina

Em 1992, Parini ⁷³ publicou os resultados de um ensaio clínico randomizado envolvendo doentes com cirrose hepática, hiperamoniémia e encefalopatia hepática de grau I-III.

Divididos aleatoriamente em dois grupos de 15 indivíduos, cada um cumpriu um plano terapêutico de 1200 mg/dia de rifaximina (grupo A) ou 1500 mg/dia de paromomicina (grupo B) durante 10 dias consecutivos.

O estado de consciência, comportamento, função intelectual e os sinais e sintomas neurológicos foram avaliados antes do ensaio clínico e diariamente durante o tratamento. Os níveis sanguíneos de amónia foram avaliados no início e ao 5º e 10º dia de tratamento.

Quanto a resultados, no final verificou-se uma remissão completa da encefalopatia hepática em 73.3% do grupo A e 66.7% do grupo B, e uma remissão parcial em 26.7% do grupo A e 33.3% do grupo B. A intensidade dos sinais e sintomas diminuiu significativamente em ambos os grupos ao 5º dia ($p < 0.05$) e 10º dia ($p < 0.005$). O nível médio de amónia plasmática também diminuiu significativamente em ambos os grupos ($p < 0.001$).

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, em nenhum dos parâmetros avaliados.

Sem registos de efeitos secundários em nenhuma das terapêuticas.

Tabela 5 – Rifaximina no tratamento da Encefalopatia Hepática
- Estudos comparativos com outros antibióticos orais -

Autor	Tipo de Estudo	Regime Terapêutico	Medidas de avaliação	Resultados
Pedretti (1991)	randomizado, duplo-cego (n=30)	RFX: 1200mg/d vs NEO: 3g/d x 21 dias	cálculo e índice PSE	Observaram-se melhorias significativas no cálculo e índice PSE em ambos os grupos ao 14º e 21º dias (p<0.001); A redução da hiperamoniemia em relação aos valores basais foram mais evidentes ao 14º e 21º dia com RFX (p<0.005);
Di Piazza (1991)	aberto, randomizado (n=14)	RFX: 1200mg/d vs NEO: 4.5g/d x 4 S de tratamento intercalas por 4 S sem tratamento	Bradilalia, asterixis, bem-estar subjectivo, estado mental e potenciais evocados	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre grupos;
Festi (1993)	randomizado (n=35)	RFX: 1200mg/d vs NEO: 3g/d x 21 dias	Sinais e sintomas neurológicos e amoniemia	Melhoria da asterixis e alterações de EEG ao 3º dia com RFX e 5º dia com NEO (p<0.001); Níveis de amoniemia normalizados em ambos os grupos ao 7º dia;
Miglio (1997)	multicêntrico, randomizado, duplo-cego (n=60)	RFX: 1200mg/d x 14 dias consec. por mês x 6M vs NEO: 3g/d x 14 dias consec. por mês x 6M	Melhoria da EH	Ambos os grupos apresentavam reduções significativas no grau de EH após 30 dias (p<0.001); No final do estudo o nível de amoniemia diminuiu significativamente ambos os grupos (p<0.001);
Parini (1992)	randomizado (n=30)	RFX: 1200mg/d vs PAR: 1500mg/d x 10 dias	Consciência, função intelectual, comportamento e sinais neurológicos avaliados diariamente; amoniemia monitorizada no inicio, 5º e 10º dia	Foram observadas melhorias de todos os sinais e sintomas de EH em ambos os grupos após 5 dias (p<0.05) e até ao final do tratamento (p<0.005); Os níveis de amoniemia diminuiriam significativamente até ao 5º dia em ambos os tratamentos (p<0.001), sem diferenças entre si.

RFX: rifaximina; NEO: neomicina; PAR: paromomicina



4. Estudos controlados com placebo

Em Março de 2010, Bass NM e a sua equipa de investigadores ⁷⁴ publicaram os resultados de um grande estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplamente cego, que foi desenvolvido para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da rifaximina na prevenção de recorrência em doentes com encefalopatia hepática crónica.

Neste estudo participaram 299 doentes (205 americanos, 80 russos e 14 canadianos) que se encontravam em remissão de encefalopatia hepática recorrente, secundária a doença hepática crónica. Dessa amostra, 140 indivíduos receberam 1100 mg/dia de rifaximina e 150 indivíduos receberam placebo. A duração total do estudo foi de 6 meses. A administração concomitante de lactulose foi permitida em ambos os grupos.

As visitas clínicas obrigatórias foram realizadas ao 7^o e 14^o dia, depois a cada quinze dias e no final do estudo. Visitas opcionais ocorreram ao 42^o, 70^o, 98^o, 126^o e 154^o dia de tratamento. A avaliação de eficácia foi feita primariamente pelo risco de evolução para um episódio de encefalopatia hepática e secundariamente pelo risco de hospitalização associada à encefalopatia hepática.

As características de base dos indivíduos eram semelhantes em ambos os grupos: doentes predominantemente de raça caucasiana, sexo masculino e idade inferior a 65 anos. Todos tinham história de encefalopatia hepática episódica, associada a patologia hepática avançada e diagnosticada com base em dois ou mais episódios ocorridos nos 6 meses anteriores à visita inicial.



Percentagens semelhantes de doentes do grupo da rifaximina (91.4%) e do grupo do placebo (91.2%) estavam a receber lactulose antes do tratamento, e durante o período de estudo as doses médias diárias também se mantiveram estabilizadas.

Quanto aos resultados, foram reportados 31 novos episódios de encefalopatia hepática no grupo da rifaximina (22.1%) e 73 novos episódios no grupo do placebo (45.9%). Comparando ambos os grupos, o risco relativo de um novo episódio de encefalopatia foi menor em 58% com a rifaximina ($p<0.001$). Relativamente às hospitalizações, houve 19 registos no grupo da rifaximina (13.6%) e 36 no grupo do placebo (22.6%). O risco relativo de hospitalização diminuiu em 50% com a rifaximina em relação ao placebo ($p<0.01$).

A incidência de efeitos secundários durante o estudo foi semelhante em ambos os grupos. No total faleceram 20 doentes durante o estudo, 9 no grupo rifaximina e 9 no grupo do placebo, por condições associadas à progressão da doença hepática.

**Tabela 6 – Rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática
- Estudos controlados com placebo -**

Autor	Tipo de Estudo	Regime Terapêutico	Medidas de avaliação	Resultados (RFX versus placebo)
Bass (2010)	multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego (n=299)	RFX: 1100 mg/d vs placebo x 6M	primária: risco de evolução para EH episódica secundária: risco de hospitalização associado à EH	episódios de EH: 31 versus 73; risco relativo de um novo episódio de EH diminuiu 58% ($p<0.001$); número de hospitalizações: 19 versus 36; risco relativo de hospitalização diminuiu 50% ($p<0.01$);

RFX: rifaximina; EH: encefalopatia hepática



5. Custos associados ao tratamento da encefalopatia hepática

Em 2007, Leevy ⁷⁵ conduziu um estudo retrospectivo e observacional através do qual comparou a frequência, duração e os custos associados ao tratamento de doentes com encefalopatia hepática.

Aos 145 doentes incluídos no ensaio, foi administrado durante ≥ 6 meses 60 ml/dia de lactulose, seguido de ≥ 6 meses de tratamento com 1200 mg/dia de rifaximina. Para o estudo, foram tidos em consideração os últimos 6 meses de tratamento com lactulose e os primeiros 6 meses com rifaximina.

A principal medida de comparação foi o número médio de hospitalizações, durante cada período terapêutico. Os parâmetros clínicos também tidos em conta foram: as alterações do grau de encefalopatia hepática, a presença de asterixis e os efeitos secundários associados a cada medicação. Nesta amostra a maioria dos doentes era do sexo masculino (72%) e tinha diagnóstico de cirrose hepática (95%).

Quanto aos resultados, em comparação à lactulose durante o tratamento com a rifaximina registou-se um menor número médio de hospitalizações (0.5 versus 1.6; $p < 0.001$), menos dias de internamento por hospitalização (2.5 versus 7.3 dias; $p < 0.001$) e menores custos diários associados à hospitalização por doente (\$14,222 versus \$56,635) (despesas calculadas em 2005 e em dólares).

Também se verificou uma melhoria mais significativa do estado clínico dos doentes tratados com rifaximina. A percentagem de doentes com



encefalopatia hepática grau III-IV foi de 6% e de 25% após o tratamento com a rifaximina e lactulose, respectivamente ($p < 0.001$).

A presença de asterixis diminuiu significativamente, sendo no final identificada em 63% dos doentes tratados com rifaximina e 93% dos tratados com lactulose ($p < 0.001$).

Quanto aos efeitos secundários, a percentagem de doentes com diarreia, flatulência e dor abdominal foi comparativa e significativamente superior com a lactulose ($p < 0.001$).

Em 2006, Neff ⁷⁶ conduziu outro estudo retrospectivo para comparar o impacto económico do tratamento com rifaximina ou lactulose de 39 doentes com encefalopatia hepática de grau II e persistente por abandono terapêutico ou ineficácia terapêutica.

À entrada, os doentes apresentavam diferentes combinações de asterixis, confusão, hiperamoniémia e resultados anormais no TCN.

De acordo com escolha dos investigadores, 24 doentes seguiram um plano terapêutico de 60 g/dia de lactulose, (grupo 1) titulado de acordo com a frequência dos hábitos intestinais e 15 doentes seguiram um plano terapêutico de 1200 mg/dia de rifaximina (grupo 2). A duração do tratamento foi de 15 dias por mês, durante 3 meses. No final verificou-se que o grupo que recebeu lactulose registou 19 episódios de hospitalização e o grupo da rifaximina apenas 3 episódios e que a duração média do internamento, foi cerca de 2 dias inferior para os doentes tratados com rifaximina ($p < 0.0001$).



O custo mensal total da terapêutica farmacológica foi de \$50 para os doentes tratados com lactulose e de \$620 para os tratados com rifaximina. No entanto, o custo anual médio de hospitalização (que incluiu gastos com internamento, serviços de urgência e terapêutica) foi de \$13,285 e \$7,958 para o grupo tratado com lactulose e rifaximina, respectivamente.

**Tabela 7 – Rifaximina no tratamento da Encefalopatia Hepática
- Estudos Comparativos do Impacto Económico da Rifaximina versus Lactulose -**

Neff (2006)	aberto, randomizado prospectivo (n=39)	RFX: 1200mg/d vs LAC: 60g/d x 15 dias consec. por mês x 3 M	<u>Hospitalizações:</u> Número de episódios: 3 vs 19 Número médio: ND Duração média de internamento: 3.5 dias vs 5.0 dias (p<0.0001) Custos diários associados à hospitalização: ND Custo mensal da terapêutica farmacológica: \$50 vs \$620 Custo anual médio de hospitalização: \$7958 vs \$13.285 <u>Gravidade da EH:</u> EH grau III ou IV após o tratamento: ND Asterixis após tratamento: ND
Leevy (2007)	aberto, randomizado prospectivo (n=145)	LAC: 60ml/d x > 6M seguida de RFX: 1200mg/d x > 6M	<u>Hospitalizações:</u> Número de episódios: ND Número médio: 0.5 vs 1.6 (p<0.001) Duração média de internamento: 2.5 dias vs 7.3 dias (p<0.0001) Custos diários associados à hospitalização: \$14.222 vs \$56.635 (p<0.05) Custo mensal da terapêutica farmacológica: ND Custo anual médio de hospitalização: ND <u>Gravidade da EH:</u> EH grau III ou IV após o tratamento: 6% vs 25% (p<0.001) Asterixis após tratamento: 63% vs 93% (p<0.001)
RFX: rifaximina; LAC: lactulose; ND: dados não avaliados/disponíveis			



Discussão

Relativamente aos ensaios clínicos comparativos entre a rifaximina e os dissacarídeos não-absorvíveis no tratamento da encefalopatia hepática, e no que diz respeito às medidas primárias de avaliação de eficácia da terapêutica, 4 estudos com a lactulose ^{61,63,64,66} e 1 estudo com o lactilol ⁶⁸ evidenciaram resultados estatisticamente favoráveis à rifaximina.

Pelo contrário, nos vários ensaios clínicos em que a rifaximina foi comparada com outros antibióticos orais ^{62,70-73} não se observaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas, no que à eficácia terapêutica diz respeito.

Em nenhum dos ensaios a rifaximina evidenciou medidas primárias de eficácia com resultado estatisticamente inferior ao seu comparador. Dentro dos parâmetros individuais de avaliação (estado mental, asterixis, testes psicométricos, alterações de EEG, amoniémia e outros definidos pelos investigadores) registaram-se muitos valores significativamente favoráveis à rifaximina, mas em nenhum caso houve registos (com significância estatística) de piores resultados em relação à terapêutica comparativa.

Quanto aos efeitos secundários, embora apenas um ensaio tenha demonstrado uma diferença com significância estatística, ⁷⁵ de referir que em 6 dos estudos comparativos, estes efeitos foram maioritária e até exclusivamente ^{63,64,70} associados ao tratamento com lactulose ^{61,63,64,75} ou neomicina, ^{70,72} em relação à rifaximina.



Outro aspecto a destacar da análise dos vários ensaios, e em particular do estudo de dose, ⁶⁰ é a evidência de que a dose mínima eficaz de rifaximina para o tratamento da encefalopatia hepática é de 1100-1200 mg/dia.

No geral, os resultados destes estudos comparativos mostram que a rifaximina é tão ou mais eficaz que as restantes opções terapêuticas disponíveis. Mas há que referir que alguns destes ensaios apresentam determinadas limitações importantes, como amostras pequenas, ^{62,66,71} uso concomitante de agentes com acção terapêutica reconhecida ^{55,71} e sobretudo ausência de controlo com placebo. No entanto, a publicação recente ⁷⁴ dos resultados de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplamente-cego e controlado com placebo, de escala multinacional e envolvendo uma grande amostra de doentes, veio comprovar com significância estatística, a eficácia da rifaximina na redução dos riscos de recorrência e de hospitalização associados à encefalopatia hepática crónica.

Este ensaio ao avaliar o efeito protector da rifaximina na prevenção da encefalopatia hepática episódica, destaca-se dos anteriormente analisados que incidiam principalmente sobre os casos mais agudos. Para além disso, neste estudo a acção da rifaximina é avaliada a longo prazo (6 meses), ao contrário dos períodos terapêuticos pequenos (≤ 21 dias) ^{61-63,65-68, 70,72,73} ou intermitentes (14 ou 15 dias por mês, durante 3 a 6 meses) ^{64,69,71} dos primeiros ensaios.

Em dois estudos adicionais ^{75,76} ficou demonstrado o impacto económico das opções terapêuticas. Apesar do custo farmacológico simples favorecer a lactulose, como a frequência e a duração média de hospitalizações é menor



entre os doentes tratados com rifaximina, os custos globais mostram que esta é uma opção economicamente mais vantajosa.

Conclusões Gerais

A análise extensa e minuciosa desta temática e dos distintos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na encefalopatia hepática, englobando quadros clínicos variáveis e com insuficiente resposta às várias formas de tratamento, fomentam o interesse nesta patologia e em eventuais novas opções terapêuticas.

No entanto, tratar a encefalopatia hepática é um desafio para quem lida com estes doentes. A dificuldade ou incapacidade destes doentes em realizar as suas actividades profissionais e rotinas diárias, o risco acrescido de acidentes domésticos ou de viação, os custos directos e indirectos inerentes à necessidade de cuidados de saúde, e a própria deterioração das relações interpessoais, dão à encefalopatia hepática uma dimensão diferente e com elevado impacto sócio-familiar e afectivo.

Atendendo a esta importância e face aos resultados pouco satisfatórios das terapêuticas actuais, a necessidade de alternativas com eficácia clínica comprovada e efeitos secundários mínimos impõe-se. E pelas suas características bioquímicas particulares e resultados científicos atingidos, a rifaximina poderá tornar-se esse agente revolucionário.



Estudos iniciais já comprovavam as potencialidades da rifaximina no tratamento da encefalopatia hepática, mas a reduzida dimensão, duração e estrutura desses ensaios, fizeram com que a credibilidade deste agente fosse posta em causa pela comunidade científica. No entanto, hoje dispomos de ensaios clínicos controlados, randomizados e com amostras maiores e que vieram provar a eficácia da rifaximina no tratamento de doentes com encefalopatia hepática crónica, e que permitiu a sua aprovação pela FDA para essa indicação específica.

Com a realização deste trabalho pretendeu-se contribuir activamente para que a rifaximina seja aprovada e comparticipada no mercado português para o tratamento da encefalopatia hepática.



Bibliografia

1. Zakim D, Boyer TD, editors. Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 5th Ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2006. p. 311-331.
2. 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.
3. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2005 Oct;62(19-20):2295-304.
4. Albrecht J, Dolinska M. Glutamine as a pathogenic factor in hepatic encephalopathy. *J Neurosci Res* 2001 Jul 1;65(1):1-5.
5. Blei AT. Helicobacter pylori, harmful to the brain? *Gut* 2001 May;48(5):590-1.
6. Cangiano C, Cardelli-Cangiano P, James JH, Rossi-Fanelli F, Patrizi MA, Brackett KA, et al. Brain microvessels take up large neutral amino acids in exchange for glutamine. Cooperative role of Na⁺-dependent and Na⁺-independent systems. *J Biol Chem* 1983 Jul 25;258(14):8949-54.
7. James JH, Ziparo V, Jeppsson B, Fischer JE. Hyperammonaemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 1979 Oct 13;2(8146):772-5.
8. Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW, Jr., Sorrell MF. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet* 1998 Mar 7;351(9104):719-21.
9. Blei AT, Olafsson S, Therrien G, Butterworth RF. Ammonia-induced brain edema and intracranial hypertension in rats after portacaval anastomosis. *Hepatology* 1994 Jun;19(6):1437-44.



10. Laubenberger J, Haussinger D, Bayer S, Gufler H, Hennig J, Langer M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology*1997 May;112(5):1610-6.
11. Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*1999 Oct;31(4):771-6.
12. Raabe W. Effects of hyperammonemia on neuronal function: NH₄⁺, IPSP and Cl⁻-extrusion. *Adv Exp Med Biol*1993;341:71-82.
13. Gorg B, Qvartskhava N, Keitel V, Bidmon HJ, Selbach O, Schliess F, et al. Ammonia induces RNA oxidation in cultured astrocytes and brain in vivo. *Hepatology*2008 Aug;48(2):567-79.
14. Reinehr R, Gorg B, Becker S, Qvartskhava N, Bidmon HJ, Selbach O, et al. Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia*2007 May;55(7):758-71.
15. Butterworth RF. The astrocytic ("peripheral-type") benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Neurochem Int*2000 Apr;36(4-5):411-6.
16. Panickar KS, Jayakumar AR, Rama Rao KV, Norenberg MD. Downregulation of the 18-kDa translocator protein: effects on the ammonia-induced mitochondrial permeability transition and cell swelling in cultured astrocytes. *Glia*2007 Dec;55(16):1720-7.
17. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*2004 Dec;19(3-4):253-67.
18. Mattarozzi K, Campi C, Guarino M, Stracciari A. Distinguishing between clinical and minimal hepatic encephalopathy on the basis of specific cognitive impairment. *Metab Brain Dis*2005 Sep;20(3):243-9.



19. Weissenborn K, Giewekemeyer K, Heidenreich S, Bokemeyer M, Berding G, Ahl B. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*2005 Dec;20(4):359-67.
20. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*2005;42 Suppl(1):S45-53
21. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*2009 Jan-Feb;28(1):5-16.
22. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol*2007 Sep;102(9):1903-9.
23. Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol*2006;9(6):464-74.
24. Dasarathy S, Mullen KD. Hepatic Encephalopathy. *Curr Treat Options Gastroenterol*2001 Dec;4(6):517-26.
25. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2007;21(1):95-110.
26. Conn HO. The recognition and management of hepatic coma. *J Newark Beth Isr Hosp*1961 Jan;12:12-20.
27. Teasdale GM, Murray L. Revisiting the Glasgow Coma Scale and Coma Score. *Intensive Care Med*2000 Feb;26(2):153-4.
28. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology*1999 Jun;29(6):1662-7.
29. Weissenborn K, Ruckert N, Hecker H, Manns MP. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J Hepatol*1998 Apr;28(4):646-53.



30. 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.
31. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*2001 May;34(5):768-73.
32. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* Mar;31(5):537-47.
33. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, de Tourtchaninoff M, Varghese P, Zuliani C, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*1999 Aug;110(8):1334-44.
34. Montagnese S, Jackson C, Morgan MY. Spatio-temporal decomposition of the electroencephalogram in patients with cirrhosis. *J Hepatol*2007 Mar;46(3):447-58.
35. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*2001 Jul;35(1):37-45.
36. Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag*2009 Jun;5(3):617-26.
37. 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.
38. Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*2007 Feb;25 Suppl 1:23-31.
39. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*2005 Feb;3(2):184-91.



40. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*1997 Jun;25(6):1351-60.
41. 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.
42. 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.
43. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology*1989 Oct;97(4):1033-42.
44. Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*2001(4):CD002798.
45. Solomou E, Velissaris D, Polychronopoulos P, Kalogeropoulos A, Kiriakopoulou M, Mpadra F, et al. Quantitative evaluation of magnetic resonance imaging (MRI) abnormalities in subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*2005 Jan-Feb;52(61):203-7.
46. Therrien G, Rose C, Butterworth J, Butterworth RF. Protective effect of L-carnitine in ammonia-precipitated encephalopathy in the portacaval shunted rat. *Hepatology*1997 Mar;25(3):551-6.
47. Malaguarnera M, Pistone G, Elvira R, Leotta C, Scarpello L, Liborio R. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*2005 Dec 7;11(45):7197-202.
48. Vogels BA, Maas MA, Daalhuisen J, Quack G, Chamuleau RA. Memantine, a noncompetitive NMDA receptor antagonist improves hyperammonemia-induced encephalopathy and acute hepatic encephalopathy in rats. *Hepatology*1997 Apr;25(4):820-7.



49. 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.
50. Huang DB, DuPont HL. Rifaximin--a novel antimicrobial for enteric infections. *J Infect*2005 Feb;50(2):97-106.
51. Adachi JA, DuPont HL. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Clin Infect Dis*2006 Feb 15;42(4):541-7.
52. Koo HL, DuPont HL. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol*2010 Jan;26(1):17-25.
53. Trapnell CB, Connolly M, Pentikis H, Forbes WP, Bettenhausen DK. Absence of effect of oral rifaximin on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol/norgestimate in healthy females. *Ann Pharmacother*2007 Feb;41(2):222-8.
54. Pentikis HS, Connolly M, Trapnell CB, Forbes WP, Bettenhausen DK. The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*2007 Oct;27(10):1361-9.
55. 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.
56. DuPont HL, Jiang ZD. Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and enterococci. *Clin Microbiol Infect*2004 Nov;10(11):1009-11.
57. Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy*2008 Aug;28(8):1019-32.
58. de Melo RT, Charneski L, Hilar O. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Health Syst Pharm*2008 May 1;65(9):818-22.
59. Maclayton DO, Eaton-Maxwell A. Rifaximin for treatment of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother*2009 Jan;43(1):77-84.



60. 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.
61. 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.
62. Festi D, Mazzella G, Orsini M, Sottili AS, Li Bassi S, Parini P e tal. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy; results of a multicenter study of efficacy and safety. *Curr Therap Res*1993 Nov;54(5):598-608.
63. Massa P, Vallerino E, Doderò M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double blind, double dummy study versus lactulose. *European Journal Clinical Research*1993;4:7-18.
64. Giacomo F, Agostinacchio F, Nigro M, Schiraldi O, Ferrieri A. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *European Journal Clinical Research*1993;4:57-66.
65. Puxeddu A, Quartini M, Massimetti A, Ferrieri A. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin*1995;13(5):274-81.
66. Sama C, Morselli-Labate AM, Pianta P, Lambertini L, Beraldi S, Martini G. Clinical effects of rifaximin in patients with hepatic encephalopathy intolerant or nonresponsive to previous lactulose treatment: an open-label, pilot study. *Curr Therap Res*2004;65(5):413-421.
67. Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J*2005 Jun 30;46(3):399-407.
68. 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.
69. Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, Ferrieri A, Del Vecchio Blanco C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol*2003 Mar;49(1):53-62.



70. 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 May;23(4):175-8.
71. Di Piazza S, Gabriella Filippazzo M, Valenza LM, Morello S, Pastore L, Conti A, et al. Rifaximine versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy. *Ital J Gastroenterol*1991 Sep-Oct;23(7):403-7.
72. 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.
73. Parini P, Cipolla A, Ronchi M, Salzetta A, Mazzella G, Roda E. Effect of Rifaximin and paromomycin in the treatment of portal-systemic encephalopathy. *Curr Therap Res*1992;52(2):34-39.
74. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*2001 Mar 25;362(12):1071-81.
75. 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.
76. Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc*2006 Dec;38(10):3552-5.