

## ENSAIO CLÍNICO DUPLAMENTE CEGO DA ULTRA-LEVURE NA PROFILAXIA DAS PERTURBAÇÕES GASTRO-INTESTINAIS E MUCO-CUTÂNEAS DA ANTIBIOTERÁPIA

*Estela Monteiro, J. Pição Fernandes, M. Rosário Vieira, J. Pinto Correia, J. Machado Caetano, Tomé Ribeiro, Ana Brazão Antunes, Reinaldo Noronha, Fernando Batista, Luciano Reis, M. Pacheco Mendes, A. Cabrita, António Roseta, Luís Abecassis, António Pecegueiro, Sérgio Rosa, Sérgio Batista Ferreira, Dias Fernandes*

Faculdade de Medicina de Lisboa, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Hospitais Cívicos de Lisboa. Lisboa. Faculdade de Medicina do Porto. Porto. Faculdade de Medicina de Coimbra. Coimbra. Portugal.

### RESUMO

Em 240 doentes de diversas idades e patologias foi administrado simultaneamente com um antibiótico oral (tetraciclina ou betalactamina), quer um concentrado de *Saccharomyces Boulardii* (Ultra-levure) — 121 doentes, quer um placebo — 119 doentes. A percentagem de doentes em que surgiu alteração do trânsito intestinal (mais de 2 dejeções por dia) foi de 27.7% no grupo que tomou o placebo e 15.7% no grupo que tomou Ultralevure; a percentagem de doentes em que surgiu candidíase cutânea ou mucosa foi de 10.7% no primeiro grupo e 1.7% no segundo. Ambas as diferenças são significativas, respectivamente  $P < 0.025$  e  $P < 0.10$ .

As alterações gastro-intestinais produzidas pela antibioterapia têm sido objecto de grande interesse, uma vez que foram descritos quadros graves de colite, nomeadamente a colite pseudo-membranosa, induzidos por antibióticos.<sup>1-4</sup> Apesar dos antibióticos mencionados serem fundamentalmente a clindomicina e a lincomicina, muitos outros têm também sido responsáveis pelo mesmo quadro.<sup>5</sup> Outra complicação grave do emprego de antibióticos é a candidíase.<sup>6</sup>

Têm-se utilizado diversas drogas na profilaxia das alterações gastro-intestinais e muco-cutâneas produzidas pelos antibióticos. Um destes produtos, constituído por *Saccharomyces Boulardii* (Ultralevure), tem demonstrado ser eficaz.<sup>7-8</sup> A finalidade do nosso trabalho foi avaliar a eficácia que esta droga pode ter na profilaxia dos quadros referidos.

Propusemo-nos fazer um ensaio clínico duplamente cego, multicêntrico, realizado em 5 centros, comparando a *Ultra-levure* com um placebo na profilaxia das complicações gastro-intestinais e muco-cutâneas da antibioterapia.

### MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 300 doentes submetidos (por um período mínimo de 6 dias) a antibioterapia como terapêutica de diversas infecções broncopulmonares, otorrinolaringológicas ou pós-cirúrgicas. Deste grupo foram excluídos, durante o estudo, 60 doentes por não terem cumprido o protocolo de ensaio.

Os antibióticos utilizados, em doses terapêuticas, foram dos grupos das tetraciclinas e das betalactaminas.

Aos 240 doentes foi administrado simultaneamente com o antibiótico quer *Ultra-levure* quer placebo, de acordo com um protocolo randomizado e duplamente cego. Administrou-se a cada um dos doentes 1 cápsula de *ultra-levure* ou de placebo, em 4 administrações diárias, durante 6 dias.

Os doentes eram observados regularmente pelo médico que registava o número e consistência das dejeções e a existência da candidíase cutânea ou mucosa, confirmando-a em alguns casos por exame micológico.

## RESULTADOS

Dos 240 doentes que concluíram o estudo, 121 tomaram *Ultra-levure* (grupo *ultra-levure*) e 119 o placebo (grupo placebo).

Foi considerada como falência da terapêutica a existência de mais de duas dejeções líquidas e/ou o aparecimento de candidíase cutânea e/ou mucosa, durante o período de ensaio.

Os resultados e sua análise estatística estão representados no quadro 1. A percentagem de doentes com alterações do trânsito intestinal foi significativamente maior no

Quadro 1

*Resultados globais do estudo Ultra-levure versus placebo*

	N.º	Perturbação de trânsito > 2 dejec./dia n.º (%)	Candidíase cutânea e/ou mucosa n.º (%)	N.º total de doentes com alterações ** n.º (%)
Grupo <i>Ultra-levure</i>	121	19 (15,7)	2 (1,7)	19 (15,7)
Grupo placebo	119	33 (27,7)	12 (10,7)	35 (29,4)
p *		<0,025	<0,01	<0,025

\* Utilização do test *t* de Student  
\*\* Doentes com perturbação do trânsito e/ou candidíase

grupo placebo (27.7%) do que no grupo que tomou *Ultra-levure* (15.7%). A percentagem de doentes com candidíase foi também maior no primeiro grupo (10.7%) do que no segundo (1.7%).

## DISCUSSÃO

Este ensaio mostra a vantagem da administração de *Ultra-levure* na profilaxia das complicações da antibioterapia, o que está de acordo com os trabalhos anteriores.<sup>7-8</sup> Na realidade, o número de doentes com aumento de dejeções diárias, e o número de doentes com lesões de candidíase são estatisticamente inferiores no grupo tomando *Ultra-levure* ( $P < 0,025$  e  $< 0,01$ , respectivamente) quando comparado com o grupo placebo.

O presente ensaio deve, contudo, considerar-se como preliminar pois será necessário confirmar os nossos resultados utilizando métodos objectivos rigorosos e quantitativos, tais como medição de volume e peso das fezes nas 24 horas e grau de hidratação das fezes durante o período de ensaio, bem como utilização do exame bacteriológico não só das fezes e da urina como do conteúdo intestinal.

## SUMMARY

*DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL ON THE EFFECT OF ULTRA-LEVURE  
IN THE PROPHYLAXIS OF ANTIBIOTIC INDUCED GASTRO-INTESTINAL  
AND MUCOCUTANEOUS DISORDERS*

Two hundred and forty patients with different ages and suffering from several diseases received, together with an oral antibiotic (tetracycline or betalactamine), either a *Saccharomyces Boulardii* concentrate (Ultra-levure) — 121 patients, or a placebo — 119 patients. The percentage of patients displaying changes in bowel habits (more than two motions a day) was 27.7% in those who had taken the placebo and 15.7% in the group who was given Ultra-levure. The percentage of patients posteriorly affected by mucous or cutaneous candidiasis was 10.7% in the first group and 1.7% in the second one. Both differences are significant, respectively  $P < 0.25$  and  $P < 0.01$ .

## BIBLIOGRAFIA

1. UK Committee on Safety of Medicines. Adverse Reaction Series. Leaflet n.º 17 (7 Juin 1979).
2. LIGNY G: Le traitement par l'Ultra-Levure des troubles intestinaux secondaires à l'antibiothérapie. Etude en double aveugle et étude clinique simple. *Rev Franç Gastro-Ent* 1975; 114, 45-50.
3. Mc GRAW J Y: Ultra-Levure Lyophilisee: Expertise clinique (Canada), non publié.
4. ETUDE MULTICENTRIQUE: Essais cliniques contrôlés en double insu de l'Ultra-Levure Lyophilisee. *Med Chir Dig* 1976; 5, 401-405. Egalement in: *Gaz Med de France* 1977; 84, 2072-2078, 1977.
5. ANTONIADES K, SPECTOR H B, EBEL M et al: Pseudomembranous colitis associated with ampicillin and erythromycin therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1978; 514-519.
6. SEGUELA J P, MASSOT J, NESSON J, PATTE F: Action d'un *Saccharomyces* lors d'une infestation expérimentale a *Candida Albicans* chez le rat normal es chez le rat traité par antibiotique. *Bull Soc Mycologie Medicale* 1978; 199-202.
7. MASSOT J, DESCONCLOIS M, PATTE F: Effect protecteur d'un *Saccharomyces* lors d'une infection bacterienne expérimentale chez la souris. *Bull Soc Mycologie Medicale* 1977; 45-48.
8. MASSOT J, DESCONCLOIS M, PATTE F: Effect d'un *Saccharomyces* sur les défenses immunitaires non spécifiques de l'organisme lors d'une infection bacterienne expérimentale chez la souris. *Bull Soc Mycologie Medicale*, 1977; 277-280.
9. GOLBERG P K, KOZINN P J, WISE G J et al: Incidence and significance of Candiduria, *Jama* 1979; 582-584.

Pedidos de separatas: *Estela Monteiro*

*Serviço de Medicina 2  
Hospital de Santa Maria  
1600 Lisboa - Portugal*