

ASPECTOS ELETRENCEFALOGRAFICOS E DA GLUTAMINORRAQUIA NAS ENCEFALOPATIAS PORTO-SISTEMICAS

*GILSON EDMAR GONÇALVES E SILVA **
*FERNANDO MAURICIO DE MELO TRAVASSOS ***
*FRANCISCO JOSÉ TRINDADE BARRETO ****

A indicação para a realização de um eletrencefalograma (EEG) e para a dosagem da glutamina do líquido céfalo-raquiano (LCR) em pacientes com distúrbios metabólicos, vem sendo orientada no sentido de melhor avaliar o grau do distúrbio da consciência e de fornecer dados, juntamente com outros exames complementares, para um diagnóstico nosológico definitivo ^{6,13,22,23}.

A insuficiência hepática é o distúrbio metabólico que fornece melhores dados para este estudo.

Durante muitos anos, a amônia foi responsabilizada pelas alterações do nível de consciência, nas assim chamadas encefalopatias amoniacais, em função de sua ação tóxica sobre o sistema nervoso central ³. Tem origem exógena (trato gastrointestinal) e endógena (fígado e rins) e a eliminação é renal, após ser convertida em uréia pelo fígado ⁷. Alguns fatores influenciam a penetração da amônia no SNC: um "shunt" porto-cava ^{18,21} ou uma modificação do pH sanguíneo, sendo a amônia ionizada mais permeável à barreira hemato-encefálica ^{11,25}. Distúrbios hidro-eletrolíticos, alterações do metabolismo dos carboidratos e a administração de certas drogas (diuréticos, barbitúricos, opiáceos) interferem na gênese do coma hepático ^{7,8,19}.

A hiperamoniemia era frequentemente considerada, nos comas hepáticos, como a expressão de perturbações metabólicas das células hepáticas e de alterações dos sistemas enzimáticos que levariam à disfunção cerebral ^{7,18}, guardando relações com as alterações eletrencefalográficas ^{4,17}.

Do ponto de vista metabólico, começaram a surgir dúvidas sobre esta ação tóxica, direta, da amônia sobre o sistema nervoso central (SNC). Sherlock, citado por Cachin ³, chamou a atenção para as discordâncias existentes entre a taxa sanguínea de amônia e o grau do distúrbio da consciência, afirmando que apenas a hiperamoniemia não pode ser responsabilizada como causa etiopatogênica do coma, tanto do ponto de vista clínico, como eletrencefalográfico ^{8,13,17}. Estes fatos foram corroborados pelas experiências de Gastaut ^{10,11} no homem

Trabalho realizado na Clínica Médica do Hospital Agamenon Magalhães INAMPS/Pe e no Departamento de Neuro-psiquiatria do CCS da UFPE: * Prof. Assistente; ** Chefe do Lab. de Liquorologia; *** Chefe da Clínica Médica.

e no animal, tendo sido verificado que a aplicação direta do cloreto de amônia no cortex, apenas provoca uma discreta depressão da eletrogênese cerebral, enquanto que a injeção intravenosa rápida do produto, em doses crescentes, provoca intensas modificações dos ritmos elétricos cerebrais (lentificação) e, até mesmo, crises convulsivas generalizadas.

O estudo do metabolismo da amônia, ao nível do cérebro evidenciou que uma molécula do NH_3 une-se ao ácido alfa-ceto-glutárico, do ciclo dos ácidos tricarboxílicos, para formar ácido glutâmico, que por sua vez, combina-se com mais uma molécula de amônia, formando glutamina, em presença do ATP 2,7,8,13,18,21. A importância da determinação dos níveis de glutamina no LCR foi ressaltada como um teste adicional da função hepática, no diagnóstico diferencial do coma hepático e como mais um dado objetivo na avaliação do grau do distúrbio da consciência 2,13,21. Este seria decorrente de uma baixa da concentração do ácido alfa-ceto-glutárico, face a um excesso de NH_3 que força a série de reações até glutamina 2,8,21, ocasionando, secundariamente uma diminuição do consumo de O_2 e acúmulo de ácido no cérebro 4,7,10,11; o metabolismo cerebral é afetado preferencialmente na base do cérebro 8.

Sendo a respiração anaeróbia inadequada aos neurônios, uma provável depressão anóxica das funções telencefálicas (anóxia tóxica ou hipóxia hipoglicêmica) seria a responsável pelas alterações clínicas e eletrencefalográficas do coma hepático 10,11.

O presente estudo visa a uma análise das anormalidades eletrencefalográficas encontradas em pacientes com insuficiência hepática, com distúrbios de consciência em diferentes níveis e uma tentativa de correlacionar estes dados com os níveis líquóricos da glutamina.

MATERIAL E METODOS

O nosso material consta de 12 pacientes que estiveram internados no Serviço de Clínica Médica do Hospital Agamenon Magalhães (INAMPS-PE), selecionados entre aqueles com insuficiência hepática, não importando sua etiologia. Apenas 4 deles foram submetidos a um estudo evolutivo.

Entre os nossos pacientes, 8 eram do sexo masculino e 4 do sexo feminino. A idade dos mesmos era compreendida entre 24 e 73 anos (idade média: 50,5 anos). A distribuição por sexo e por idade dos nossos 12 casos consta na tabela 1.

Em cada paciente foi feita uma avaliação clínico-laboratorial; todos os exames eram realizados com intervalo máximo de 24 horas, entre eles.

Do ponto de vista clínico, foi determinado o grau da encefalopatia. Assim, ficou estabelecido o seguinte critério (graus): 0 = ausência de encefalopatias; I = apenas evidência de "flapping"; II = lentidão do curso de pensamento e de movimentos voluntários além de certa sonolência e presença de "flapping"; III = coma, reativo aos estímulos sensoriais; IV = coma arreativo.

Casos	Ident.	Sexo	Idade	Casos	Ident.	Sexo	Idade
1	JMAB	Masc.	41	7	GFS	Masc.	60
2	BBC	Masc.	73	8	JFR	Masc.	24
3	TAS	Fem.	45	9	ESCA	Fem.	56
4	JGS	Masc.	42	10	MF	Fem.	65
5	ZFM	Masc.	56	11	HAS	Masc.	55
6	GOL	Fem.	39	12	ABP	Masc.	50

Tabela 1 — Distribuição dos pacientes quanto ao sexo e idade.

Do ponto de vista laboratorial, foram realizados, em cada paciente, exames complementares que demonstrassem a função hepática, além de outros considerados importantes para o presente estudo: amônia (no sangue e LCR); ionograma (no sangue e no LCR), bilirrubinas, transaminases, protidograma, tempo de protrombina e atividade enzimática, glicose, uréia, creatinina, cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina e hemograma.

O estudo eletrencefalográfico constou de uma análise do ritmo dominante da estabilidade de sua frequência (considerada estável quando não havia variações superiores a 1c/s e instável quando estas variações iam além de 1c/s). Foi estudada a amplitude dos ritmos (no que tange à sua variabilidade) sua sincronização (se permanentemente síncronos ou se existiam períodos de assincronia), sua morfologia (simétrica ou assimétrica), sua modulação (contínua ou em fusos) e sua distribuição espacial (registrados em regiões posteriores ou com uma distribuição difusa em ambos os hemisférios cerebrais). A resposta aos estímulos sensoriais (reatividade dos ritmos) foi definida em 4 graus, a saber: I = Bloqueio completo e constante; II = Bloqueio completo e inconstante; III = Bloqueio incompleto; IV = Arreativo aos estímulos sensoriais. Foram utilizados, para isto, estímulos auditivos (por vezes com conotação afetiva) e estímulos nociceptivos.

As dosagens da glutamina foram realizadas, no máximo uma hora após a colheita do LCR. A técnica utilizada foi de Hourani e col. 13. A concentração normal de glutamina no LCR foi de 12 mg% \pm 6, obtida pelo método químico.

RESULTADOS

Os achados eletrencefalográficos dos 12 pacientes consta do quadro 1. Os casos de números 3, 4, 5, e 8 foram submetidos a um estudo eletrencefalográfico evolutivo, utilizando-se os mesmos critérios; os achados encontram-se no quadro 2. Superpondo-se ao ritmo de base, foram encontradas em 9 pacientes anormalidades eletrencefalográficas definidas, que constam do quadro 3. Estas anormalidades eletrencefalográficas foram também estudadas, do ponto de vista evolutivo, nos 4 casos em que tivemos oportunidade

EEG

Casos	Encefalopatia	Ritmo						Frequência		Amplitude		Sincronia		Morfologia		Modulação		Distribuição Espacial		Reatividade			
		γ	$\gamma + \theta$	θ	$\theta + \Delta$	Δ	β	Estável	Instável	Muito variável	Pouco variável	Permanente	Intermitente	Sintética	Neurótica	Contínua	Em Focos	Polifocal	Difusa	I	II	III	IV
	Grav																			BCC	BCI	BI	Ass. ativo
1	III				•					•									•				•
2	IV				•					•									•				•
3	II			•						•									•				•
4	I			•				•		•									•				
5	I			•				•		•									•				
6	II									•									•				•
7	0									•									•				•
8	III																						•
9	I									•									•				•
10	I									•									•				•
11	II									•									•				•
12	I									•									•				•

Quadro 1 — EEG: alterações do ritmo de base.

EEG

Casos	Grau de Encefalopatia	Ondas Triphásicas	Δ a 2 c/s Triphásico FR	Atividade Periódica	Δ Bissíncrono Frontal	Δ Bissíncrono Difuso	Δ Polimorfo P.O	$\theta - \Delta$ Vértex	Supressão Periódica A.E.C
1	III		•						•
2	IV		•						
3	II		•						
4	I				•		•	•	
5	I								
6	II	•							
7	0								
8	III	•		•		•			
9	I					•			
10	I								
11	II	•							
12	II	•							

Quadro 3 -- EEG: anormalidades superpostas ao ritmo de base.

EEG

Casos	Grau de Encefalopatia	Ondas Triásicas	Δ 2/s Triásico F.R	Atividade Periódica	Δ Bissincronico Frontal	Δ Bissincronico Difuso	Δ Polimorfo P.O	$\theta - \Delta$ Vertex	Supressão Periódica A.E.C
3	II		•						
	I								
4	I				•		•	•	
	I								
	0						•	•	
5	I								
	I							•	
6	III	•		•		•			
	II	•		•					

Quadro 4 — EEG: evolução das anormalidades superpostas ao ritmo de base.

Encefalopatia		Amonia ug/ml		Glutamina mg%		E E G									
		Sangue	LCR	LCR	LCR	Ritmo de Base					Reatividade				Anormalidade
Gross		N=940-975		N=940-975		α	α + θ	θ	θ + Δ	Δ	I	II	III	IV	
3	0														
	I	•						•			•				
	II		1,04	0,92	32										
	IV													•	- Δ à 2 c/s Trifásico Pseudo-Periódico
4	0														
	I	•	0,80	0,30	28	•					•				
	II		2,80	2,08	10			•			•				- Δ Bissincrónico F - Δ Polimorfo P0 - θ-Δ Vértex
	IV		1,68	—	—			•			•				—
5	0														
	I	•		1,20	15										
	II		—	—	—			•			•				
	IV		1	1,88	16										- θ-Δ Vértex
8	0														
	I		0,85	—	—										
	II		1,17	0,75	18										
	IV								•				•		- Ondas Trifásicas - Atividade Periódica - Δ Bissincrónico Difuso

Quadro 6 — Estudo evolutivo clínico, laboratorial e eletrencefalográfico.

de realizá-lo. Um resumo comparativo entre o grau de encefalopatia, as dosagens de amônia no sangue e no LCR a dosagem líquórica da glutamina e o estudo eletrencefalográfico (limitado apenas a uma análise do ritmo de base dominante), sua reatividade e a associação das anormalidades estudadas, constam do quadro 5. A evolução dos casos 3, 4, 5 e 8 sob estes aspectos constam do quadro 5.

COMENTARIOS

Em nenhum dos nossos pacientes encontramos, como única atividade dominante, o ritmo alfa, nem tampouco ritmos mais rápidos (faixa beta). A presença de uma atividade lenta (faixa theta e/ou delta) em todos os nossos pacientes, estão de acôrdo com os achados consignados na literatura, cujos autores atribuem esta lentificação da atividade elétrica cerebral como decorrente de uma hipóxia neuronal secundária, face ao metabolismo da amônia no cérebro, que ocasiona diminuição da concentração do ácido alfa-ceto-glutárico, acúmulo de ácido pirúvico e diminuição do consumo de O_2 , portanto, um metabolismo anaeróbio da glicose, prejudicial ao neurônio 4,7,10,11.

Entre os pacientes que foram submetidos a estudo evolutivo, salientamos o caso 3, com encefalopatia grau II que possuía, no EEG, um ritmo theta dominante, de amplitude pouco variável, difuso, arreativo aos estímulos usuais (Fig. 1). Após tratamento (esterilização do trato gastro-intestinal com neomicina associada a dieta hipoproteica) evoluiu para uma melhora do quadro mental

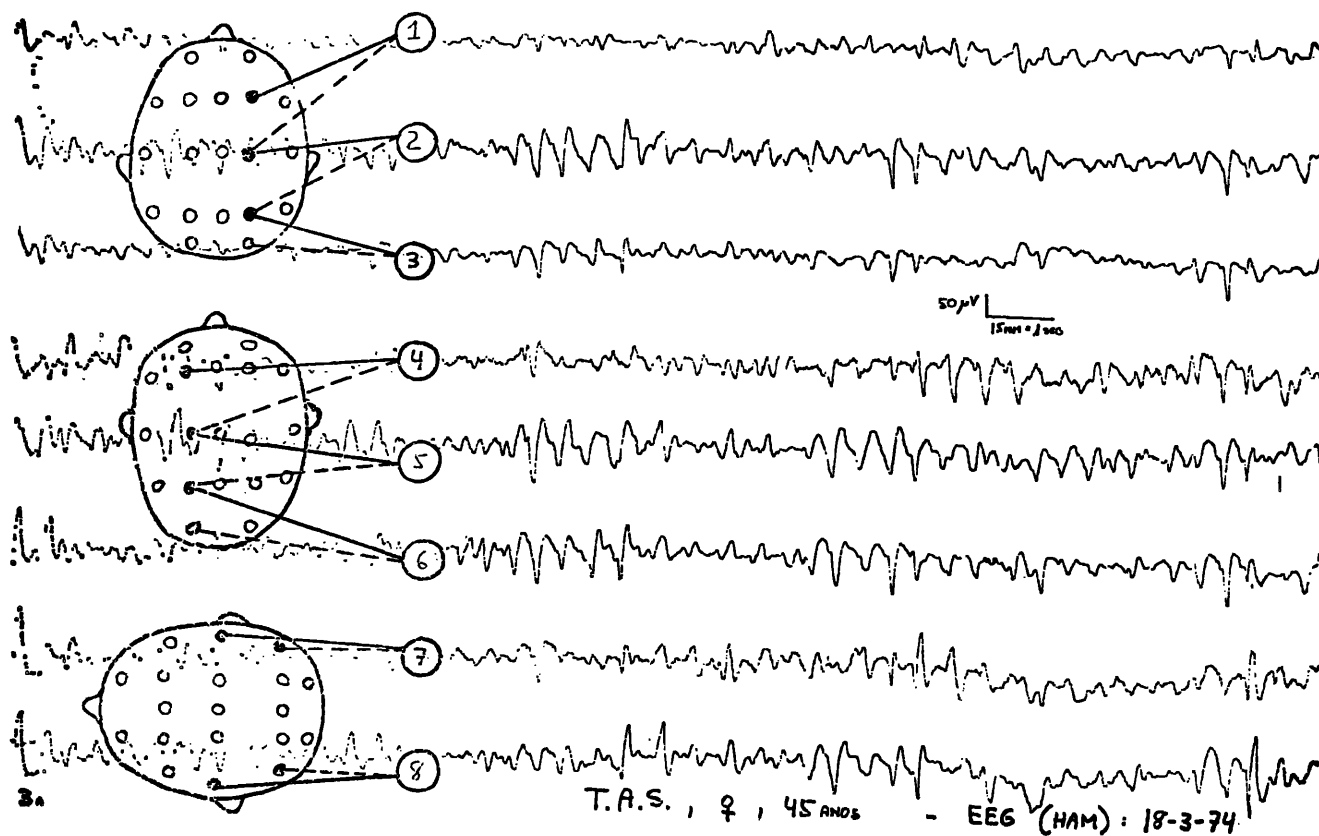


Fig. 1 — EEG: ritmo dominante, arreativo, associado a um 2 c/s, trifásico, com caráter pseudo-periódico.

(grau I), coexistindo acentuada melhora eletrencefalográfica, sendo, na ocasião registrado um ritmo alfa, porém a 8c/s, estável, de amplitude pouco variável, síncrono, simétrico, contínuo em regiões posteriores, com uma reação de bloqueio completa e constante (Fig. 2). Esta concordância entre a evolução clínica e eletrencefalográfica é ressaltada na literatura¹⁷.

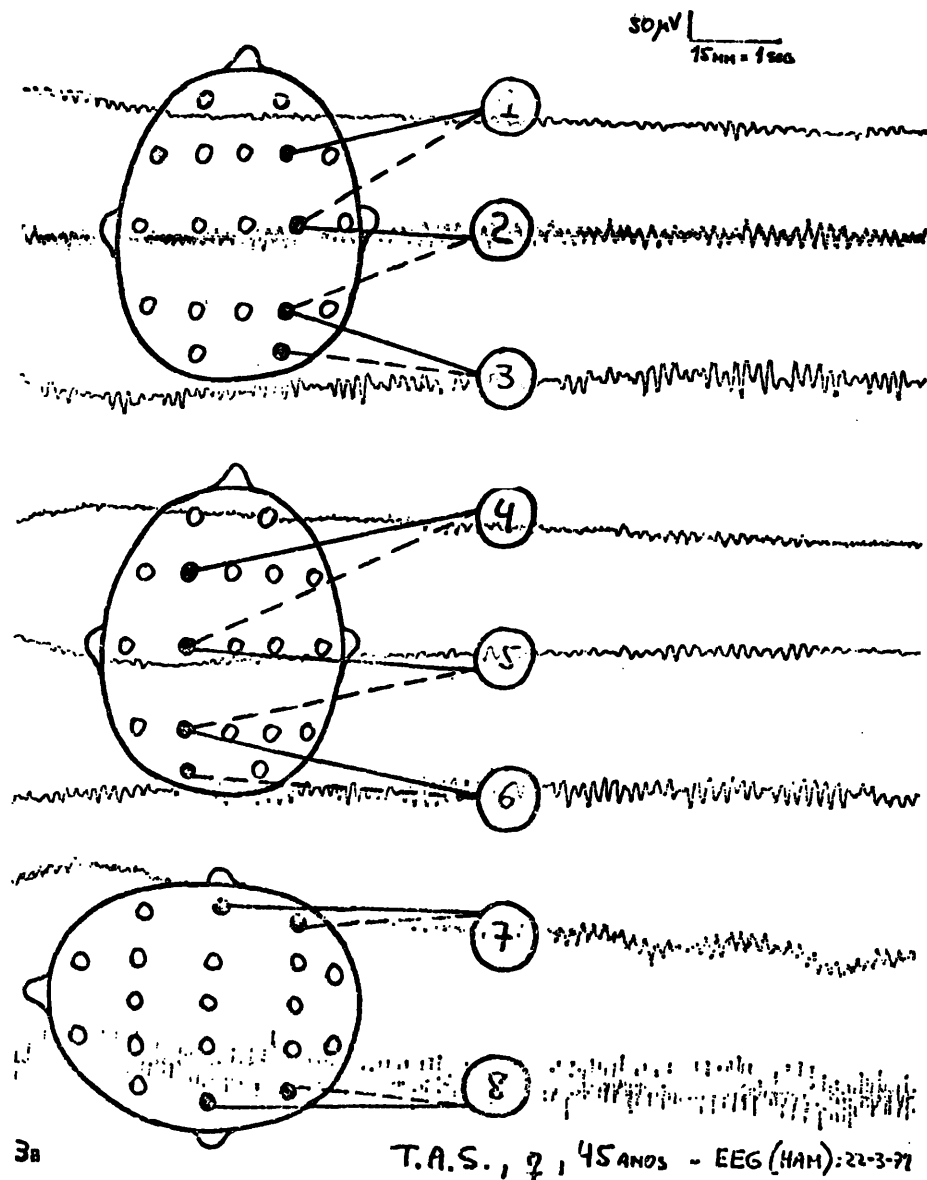


Fig. 2 — EEG: (evolução da figura 1) ritmo a 8 c/s, continua, com reatividade completa e constante.

Vários tipos morfológicos de grafoelementos anormais foram registrados na nossa série de pacientes.

As “ondas trifásicas” descritas por Bickford¹, registradas nos casos 6, 8, 11 e 12 (Fig. 3), são constituídas por uma onda precedida de uma ponta difásica, sendo a primeira fase da ponta muito breve, ocupando de modo simétrico as duas regiões anteriores (podendo ser assimétricas); com uma diminuição de

amplitude e com uma latência no registro, em direção às regiões posteriores¹⁶. Encontradas preferencialmente na encefalopatia porto-sistêmica, podem entretanto, serem registradas em comas de outras etiologias, tais como nas intoxicações exógenas, nas insuficiências respiratórias, na doença de Creutzfeld-Jacob, na de Nevin-Jones e nos comas traumáticos (em pacientes idosos), entre outros.

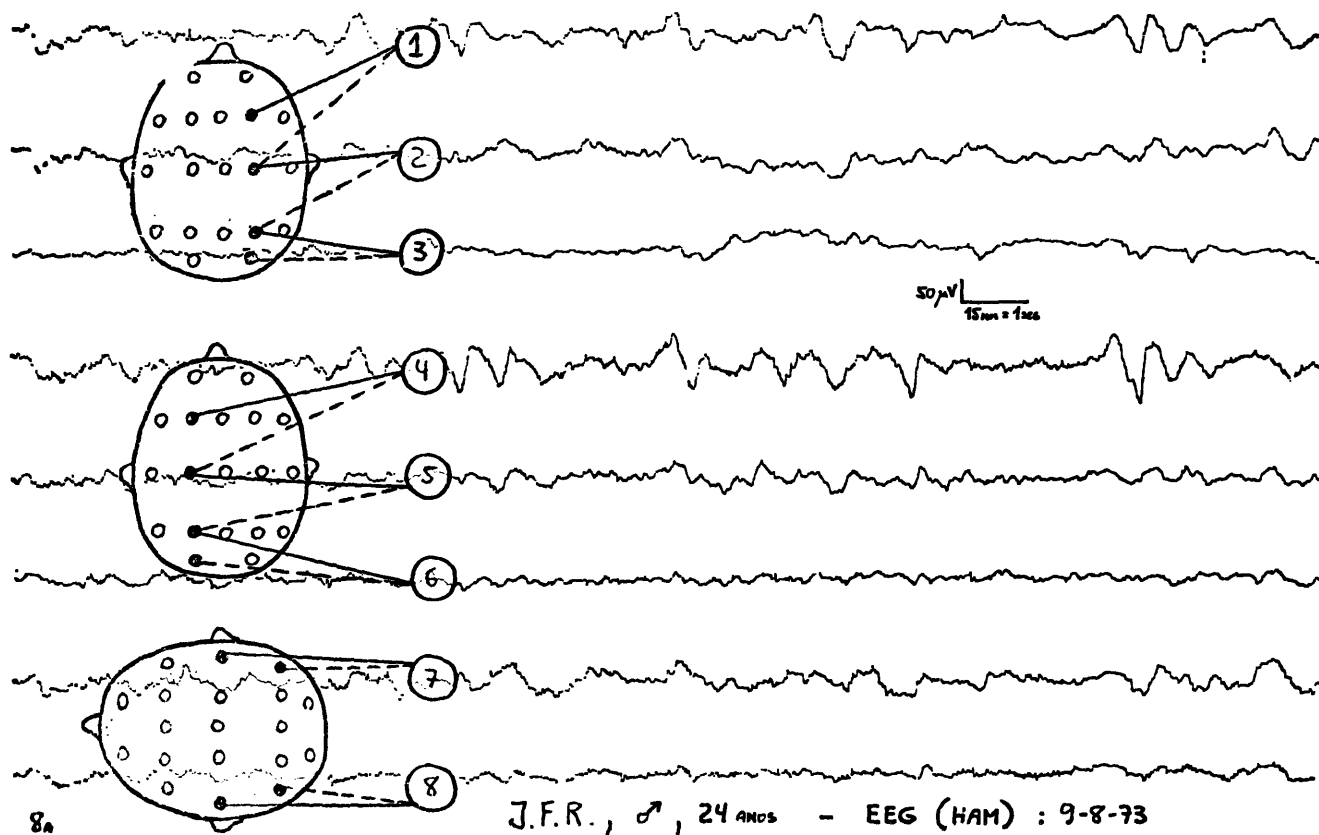


Fig. 3 — EEG: ondas trifásicas.

Ondas delta a 2c/s, com morfologia trifásica foram registradas nos casos 1 e 2. Este tipo de anormalidade descrito por Kiloh¹⁶, pode assumir um caráter pseudoperiódico, segundo Kurtz¹⁷, como foi por nós evidenciado no nosso caso 3 (Fig. 1).

Uma atividade delta, bissincrônica, difusa, foi observada no caso 9; nos casos nº 4 e 6 (Fig. 4) esta atividade teve um predomínio nas regiões frontais, achado descrito por Kurtz¹⁷; ressaltou este autor que os “bouffées” de ondas delta com predominância nas áreas anteriores, sugerem uma agravação eletroclínica.

A atividade periódica é um tipo de anormalidade eletrográfica mais rara, nas encefalopatias porto-sistêmicas; esta periodicidade, segundo Gaches⁹ ocorre, nestes casos, apresentando uma curta duração e uma expressão bissincrônica. Uma atividade delta, bissincrônica, de caráter periódico foi por nós encontrada no caso 8 (Fig. 5).

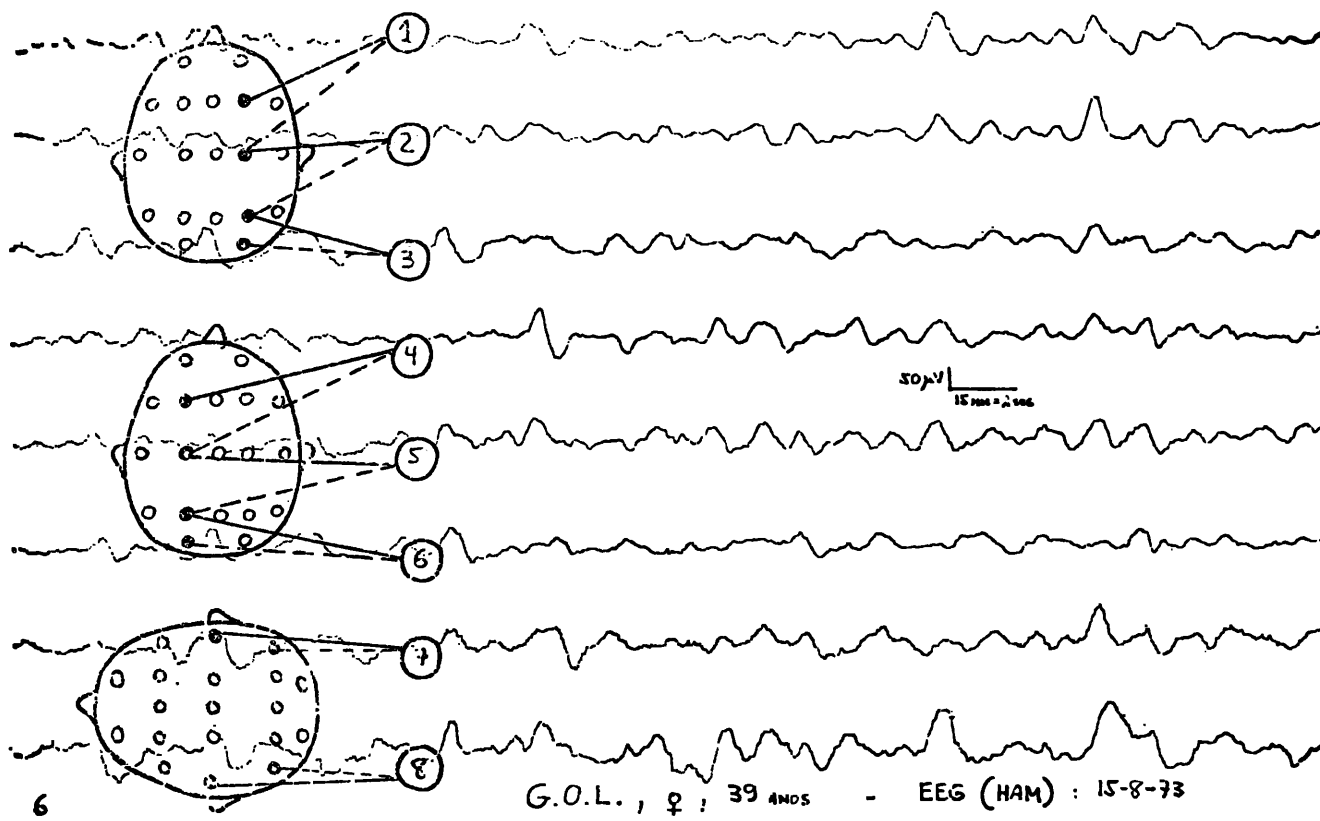


Fig. 4 — EEG: atividade delta, bissincronica, difusa.

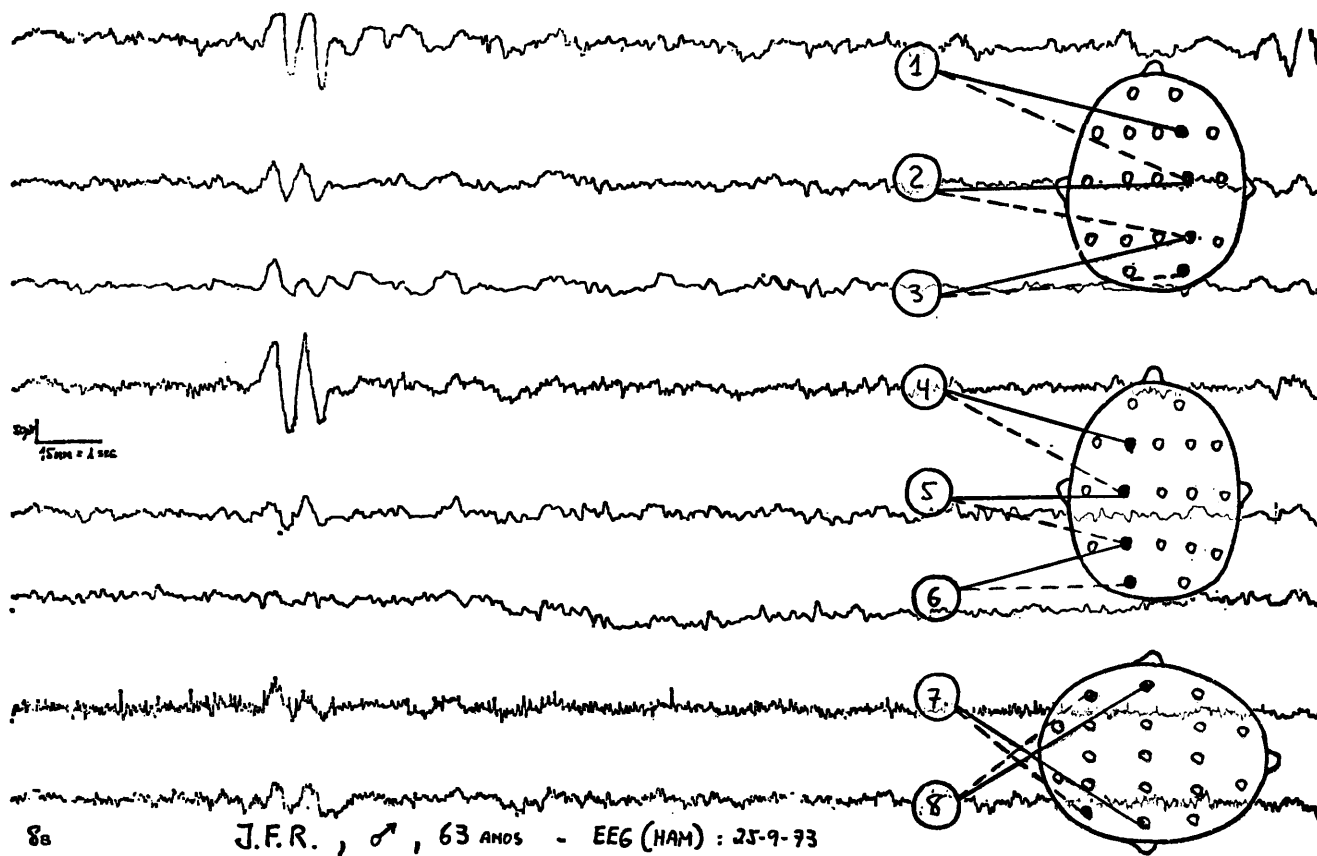


Fig. 5 — EEG: atividade periodica.

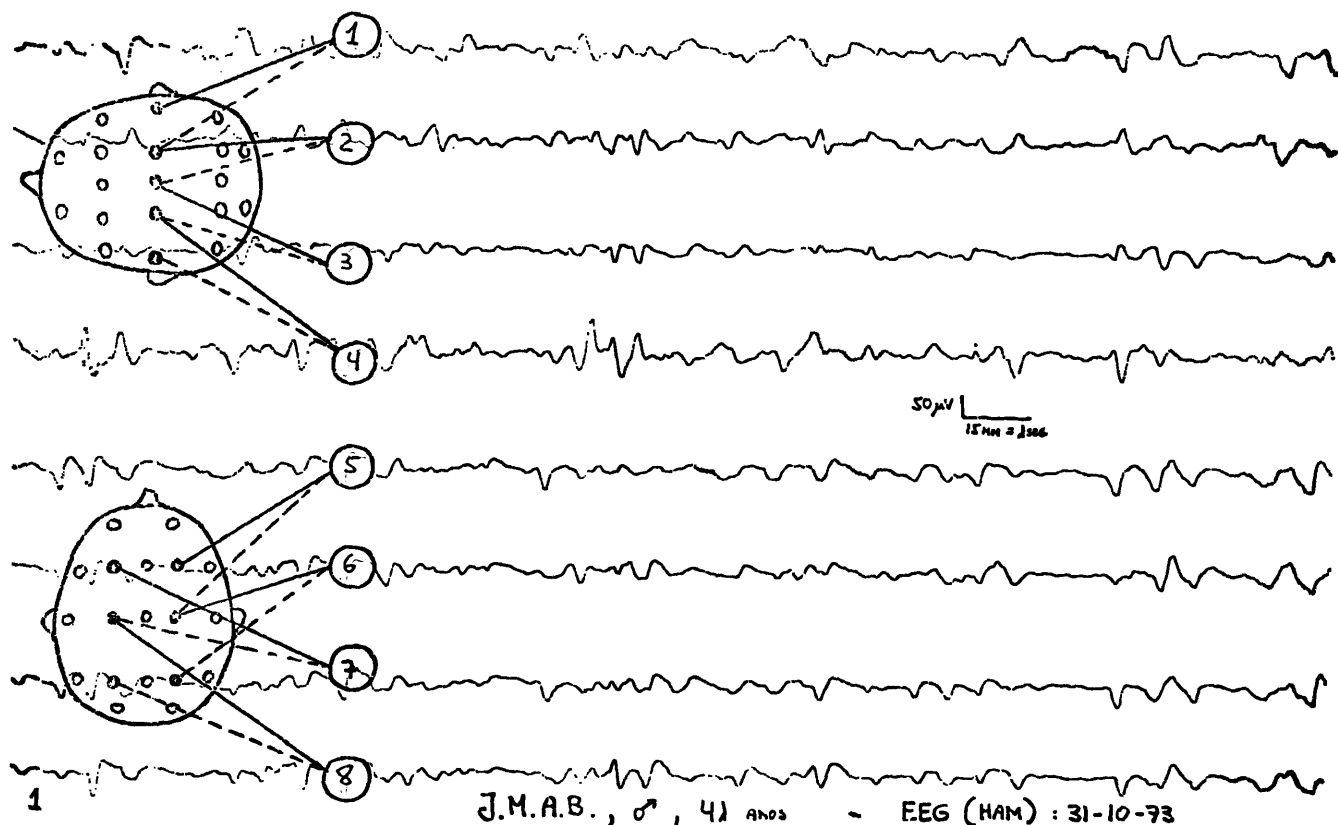


Fig. 6 — EEG: breves períodos de supressão da atividade elétrica cerebral.

O registro de ondas delta polimorfas em regiões parieto-occipitais, associada a ondas theta-delta no vértex (caso 4), sugere um rebaixamento do nível de vigília, fato frequentemente observado e que não pode ser especificamente diferenciada da atividade lenta consequente ao distúrbio metabólico⁴.

Finalmente, queremos ressaltar o registro, no caso 1 (Fig. 6), de breves períodos de depressão da atividade elétrica cerebral (AEC), fato descrito em traumatizados de crânio em estado grave, relacionados com severa anóxia cerebral⁵, porém até então não descrito nos comas hepáticos. O prognóstico é sombrio, ocorrendo o êxito letal entre 24-48 horas, após o registro (o nosso paciente veio a falecer 36 horas após o EEG). Esta supressão da AEC, possivelmente deveu-se a uma grave hipóxia cerebral, fato comum nas encefalopatias porto-sistêmicas, cuja intensidade é proporcional ao nível do coma.

Os pacientes de números 5, 7 e 10 não apresentaram anormalidades eletrencefalográficas, associadas às alterações do ritmo de base.

Dos pacientes que foram submetidos a mais de um estudo eletrencefalográfico (casos 3, 4, 5 e 8), registramos, no caso 3, o desaparecimento da atividade delta a 2 c/s, trifásica (do 1º exame), coincidindo com uma melhora clínica do paciente. No caso 4 evidenciamos o desaparecimento, no 2º exame, das ondas delta, bissincrônicas, de predomínio frontal, pré-existentes, sem alteração do grau da encefalopatia. O aparecimento de uma atividade theta-delta de vértex, no caso 5, deve-se apenas a variações do nível de vigília e, no caso 8, não anotamos praticamente modificações entre os exames realizados.

Devido ao pequeno número de casos, não nos foi possível estabelecer uma graduação destas anormalidades eletrencefalográficas, como tentaram fazer alguns autores, porém de modo empírico²⁰.

Não foram observadas manifestações convulsivas em nenhum dos nossos pacientes. Estas crises são excepcionais na insuficiência hepática, aumentando sua frequência, quando há associação de outra patologia cerebral, especialmente uma encefalopatia alcoólica¹⁴ ou uma arteriosclerose cerebral¹². Não há registro eletrencefalográfico crítico nas encefalopatias porto-sistêmicas, porém estas crises foram demonstradas experimentalmente em animais, por injeção intravenosa rápida de cloreto de amônia^{10,11}.

A dosagem da glutamina foi realizada em 9 dos nossos 12 pacientes. Em 3 deles (casos 3, 6, 12) encontramos valores acima de normal, sendo todos afetados por encefalopatia grau II. Os casos 9 e 10 apresentaram dosagens no limite máximo da normalidade, estando, clinicamente, no momento, com encefalopatia grau I. No restante dos casos encontramos valores normais, havendo apenas discordância entre a dosagem de glutamina e o nível de consciência no caso 11. Quanto à relação entre os níveis liquóricos da glutamina e os achados eletrencefalográficos, verificamos concordância nos casos em que os valores estavam acima da normalidade, cujos EEG apresentavam importante alteração eletrográfica (delta a 2 c/s trifásico, pseudoperiódico no caso 3 e ondas trifásicas nos casos 6 e 12, além de modificações tanto no ritmo de base, quanto na sua reatividade, em todos).

Já tem sido verificado que pacientes com níveis elevados de amônia no LCR, podem apresentar valores normais da glutamina liquórica. Isto se deve ao fato da metabolização incompleta da amônia em nível cerebral. Esta observação foi verificada no caso 4, no qual evidenciamos elevados níveis de amônia sanguínea e liquórica, com a glutamonirraquia normal; este paciente encontrava-se clinicamente apenas com encefalopatia grau I.

O estudo evolutivo, no que diz respeito à glutamina, foi realizado em apenas 2 pacientes (casos 3 e 5) não fornecendo, entretanto dados suficientes para uma avaliação do problema.

O plano de estudos, ora em andamento incluirá a investigação de maior número de casos, o que nos dará oportunidade de realizar uma análise estatística significativa, que permita correlacionar o grau da encefalopatia com os níveis liquóricos da glutamina e tentar estabelecer os padrões eletrencefalográficos mais encontrados em cada um destes graus, contribuindo assim, para dar maior objetividade ao estudo eletroclínico e laboratorial dos pacientes portadores de encefalopatia porto-sistêmica.

RESUMO

Foi estudado um grupo de pacientes com encefalopatia porto-hepática, tendo sido realizada uma análise dos distúrbios da consciência, dos achados eletrencefalográficos e dos níveis liquóricos da glutamina. Baseados nos resultados encon-

trados, os autores verificaram que o eletrencefalograma pode ser um exame útil na determinação do grau do coma hepático e pode fornecer dados para a avaliação do prognóstico. Concluíram também que a dosagem líquórica da glutamina é o exame mais importante na caracterização do grau de encefalopatia hepática.

SUMMARY

Eletroencephalographic and CSF glutamine aspects in the portal-systemic encephalopathies.

A group of patients with portal-systemic encephalopathy were studied. The conscious disturbances, eletroencephalographic findings and the spinal fluid glutamine levels were analyzed. Based on the results the authors concluded that the eletrencefalogram can be utilized for determination of the degree of hepatic coma and also for its prognostic valuation. In addition they found that monitoring of spinal fluid glutamine levels is the most important test for characterization of the degree of hepatic encephalopathy.

REFERENCIAS

1. BICKFORD, R. G. & BUTT, H. R. — Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. *J. Clin. Invest.*, 34:790, 1955.
2. BRANDSTAETTER, S. & BARZILAI, D. — Glutamine estimation in CSF in liver disease. *Amer. J. Dig. Dis.*, 5:945, 1960.
3. CACHIN, M.; GIRARD, M.; LEVY, Cl. & JARREAU, F. — Étude de l'ammoniémie dans 42 cas de coma hépatique. *Bull. Mém. Soc. Med. Hôp.*, 76:157-165, 1960.
4. COHN, R. & CASTELL, D. O. — The effect of acute hyperammonemia on the electroencephalogram. *J. Lab. and Clin. Med.*, 68:195, 1966.
5. COURJON, J.; NAQUET, R.; BAURAND, C.; CHAMAND, J.; CHOUX, M.; GERIN, P.; LANG, M.; REVOL, M. & VIGOUROUX, R. P. — Valeur diagnostique et pronostique de l' EEG dans les suites immédiates des traumatisme crâniens. *Rev. EEG Neurophysiol*, 1:133, 1971.
6. DUREUX, J. B.; STEIFF, F.; GENETET, B.; CANTON, Ph.; JEANDIN, F.; WEBER, M. & GRUN, Gh. — Evolution élethroencephalographique d'un coma hépatique gravissime par hépatite aigüe, traité avec succès par exsanguinotransfusions itératives. *Rev. Neurol. (Paris)* 117:529, 1967.
7. EGENSE, J. — Ammonia and hepatic coma. *Acta Med. Scand*, 173:7, 1963.
8. GABUZDA, G. J. — Ammonium metabolism and hepatic coma, *Gastroenterology* 53:806, 1967.
9. GACHES, J. — Activités périodiques en EEG. *Rev. EEG Neurophysiol*, 1:9, 1971.
10. GASTAUT, H.; SAIER, J.; MANO, T.; SANTOS, V. & LYAGOUBI, S. — Crises épileptiques provoquées par injection intraveineuse concentrée de produits convulsivants (le cas particulier du chlorure d'ammonium). *Rev. Neurol. (Paris)* 117:527, 1967.
11. GASTAUT, H.; SAIER, J.; MANO, T.; SANTOS, V. & LYGOUBI, S. — Generalised epileptic seizures induced by "non-convulsant" substances. Part. II: Experimental study with special reference to ammoniumchloride. *Epilepsia* 9:317, 1968.
12. GASTAUT, H. — Les épilepsies "fonctionelles". *Das Medizinische Prisma* 6:1-24, 1970.
13. HOURANI, B. T.; HAMLIN, E. M. & REYNOLDS, T. B. — Cerebrospinal fluid glutamine as a measure of hepatic encephalopathy. *Arch. Intern Med* 127:1033, 1971.
14. IGERT, C.; GESLAIN, P.; GAULPIER, H.; ERMINY, L. & IGERT, B. — Étude eletroclinique de 100 alcooliques chroniques traités en centre de rééducation. *Rev. Neurol. (Paris)* 113:336, 1965.

15. JAMES, I. M.; NASHAT, S.; SAMPSON, D.; WILLIAMS, H. S. & GARASSINI, M. — Effect of induced metabolic alkalosis in hepatic encephalopathy. *Lancet* 11:1106, 1969.
16. KILOH, L. G.; McCOMAS, A. J. & OSSELTON, J. W. — Clinical Electroencephalography. Butterworth Co. Ltd. London, 1972.
17. KURTZ, D.; MICHELETTI, G.; IMLER, M. & FLETTTO, R. — Étude de l'activité dite périodique au cours des encéphalopathias hépatiques. *Rev. EEG Neurophysiol*, 1:75, 1971.
18. LABORIT, H.; WEBER, B.; JOUANY, J.; NIAUSSAT, P. & BARON, C. — Le métabolisme De L'ammonium et ses perturbations. *Présse Médicale* 66:2125, 1958.
19. MISRA, S. S.; TEOTIA, S. P. S. — Hepatic coma precipitated by chlorothiazide in hepatic cirrhosis with ascites. *Lancet* 1:464, 1960.
20. NEHLIL, J. — Considérations sur l'EEG des cirrhoses du foie avec et sans encephalopathie. *Rev. Neurol. (Paris)* 113:363, 1965.
21. SHAKER, A.; SHEIR, S.; MOHRAN, Y.; EL-DIN, N. S. & EL-ZAWAHRY, M. R. — Cerebro-spinal fluid glutamine in bilharzial hepatosplenomegaly. *Ain. Shams. Medical Journal*, 21:523, 1970.
22. SILVERMAN, D. — EEG changes in hepatic insufficiency. *Electroenceph. clin. Neurophysiol*, 18:201, 1965.
23. SOULAIRAC, A.; GEIER, S.; DE MIJOLLA, A.; BORNSTEIN, S. & TURLLOT, J. — Considérations sur les EEG de 236 sujets internés pour éthylisme chronique ou d'appoint. *Rev. Neurol (Paris)* 113:339, 1965.
24. WARREN, K. S.; IBER, F. L.; DÖLLE, W. & SHERLOCK, S. — Effect of alterations in blood pH distribution of ammonia from blood to cerebrospinal fluid in patients in hepatic coma. *J. Lab. Clin. Med.*, 56:687, 1960.

Rua Vicente Meira 128 — Espinheiro — 50000, Recife — PE.