

Encefalopatia por Cefepime: Relato de caso

Cefepime-induced encephalopathy: Case report

Danilo Fernando Martin¹, Lucas da Silva Madureira², Suzana Margareth Ajeje Lobo³.

¹Médico residente do Hospital de Base e Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

²Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

³Professora Livre-Docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

Resumo

Introdução: Encefalopatia por cefepime é uma condição que se apresenta com manifestações clínicas variáveis, como delirium, crise convulsiva, distúrbios cognitivos, entre outros. Ocorre com maior frequência em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), e é frequentemente negligenciada, talvez devido à sua sintomatologia variável e, muitas vezes, sugestiva de outros distúrbios. É mais prevalente em pacientes com função renal prejudicada, devido à excreção predominantemente renal da droga. **Objetivo:** O objetivo deste relato de caso é orientar médicos quanto às manifestações clínicas da neurotoxicidade por cefepime e à importância de seu diagnóstico precoce. **Relato de Caso:** Relata-se aqui o caso de uma paciente do sexo feminino, de 25 anos, diabética tipo I, com doença renal crônica dialítica e com amaurose bilateral, internada em UTI devido a quadro de hematêmese durante sessão de hemodiálise. A paciente, que possuía lesão ulcerosa em esôfago distal, apresentava também celulite em mão direita relacionado ao uso de acesso venoso periférico para a qual foi prescrito o cefepime. A partir do quinto dia de uso do antibiótico a paciente iniciou quadro de queda do nível de consciência (Escala de Coma de Glasgow: 10). O eletroencefalograma (EEG) realizado no mesmo dia detectou alentecimento difuso grau III, além de distúrbio epileptiforme repetitivo com períodos de decremento. Após suspensão da medicação e nova sessão de hemodiálise, a paciente realizou novo EEG no dia seguinte que mostrou alentecimento difuso grau II e sem evidência de distúrbio epileptiforme nem assimetria. O nível de consciência melhorou a partir do terceiro dia de suspensão da medicação. Outras causas de encefalopatia foram excluídas. Após resolução do quadro clínico, a paciente recebeu alta da UTI. **Conclusão:** Pacientes em uso de cefepime devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de neurotoxicidade, sobretudo aqueles internados em UTI, por ser um evento comum e de difícil diagnóstico nestes pacientes.

Descritores: Unidades de terapia intensiva; Cefalosporinas; Toxicidade; Drogas/Preparações farmacêuticas; Manifestações neurológicas; Relatos de caso.

Abstract

Introduction: Cefepime-induced encephalopathy is a rare condition that presents with variable clinical manifestations, such as delirium, seizures or cognitive disorders, with emphasis on patients admitted to intensive care units (ICU). It is often overlooked, probably due to its variable symptoms, often suggestive of other disorders. However, such involvement is prevalent in patients with impaired renal function, given the pharmacokinetic characteristics of the drug. **Objective:** This case report aims to guide doctors towards the clinical manifestations of cefepime encephalopathy and the importance of its early diagnose. **Case Report:** The present article reports the case of a 25-years-old female patient, with chronic renal failure, who was admitted to the ICU due to a condition of hematemesis during a hemodialysis session. The patient, who had ulcerative lesion in the distal esophagus, also had cellulitis in his right hand, where there was a catheter. From the fifth day of use of cefepime and ninth day of ICU admission, the patient showed altered mental status (Glasgow Coma Scale 10). Electroencephalogram (EEG) detected grade III diffuse slowing and repetitive epileptic disorder with periods of decrement. After discontinuation of medication and new hemodialysis session a new EEG performed in the next day showed grade II diffuse slowing, but now without evidences of epileptiform disorder or asymmetry. The patient had improvement in the level of consciousness in the third day after drug withdrawal. Other causes of encephalopathy were excluded. After resolution of the clinical condition the patient was discharged from the ICU. **Conclusion:** Patients in use of cefepime must be monitored, as to identify early signals of cefepime encephalopathy. It is mainly important in those ones admitted in ICU, because its diagnose becomes difficult in this case.

Descriptors: Intensive care units; Cephalosporins; Toxicity; Drugs/Pharmaceutical preparations; Neurologic manifestations; Case reports

Recebido em 11/02/2014

Aceito em 03/06/2014

Não há conflito de interesse

Introdução

Cefepime é uma cefalosporina de quarta geração, que apresenta atividade contra organismos gram-positivos e gram-negativos. É administrada por via parenteral, sendo utilizada no tratamento de diversas infecções (tratos respiratório, gastrointestinal e urinário, além de pele e partes moles). Pode, ainda, ser utilizado na antibioticoprofilaxia de cirurgias do trato biliar e da próstata⁽¹⁾. Tal droga possui como característica farmacocinética baixa ligação protéica (16 a 19%), sendo sua principal via de excreção a via renal, pela qual cerca de 80% da droga é eliminada de forma inalterada em pacientes com função renal normal. Sua meia vida encontra-se entre 2 horas e 2 horas e meia, sendo este número inversamente proporcional à função renal do paciente, e sua concentração sérica pode ser reduzida em 40% a 68% mediante sessão de 3 horas de hemodiálise. Além disso, cefepime é uma droga usualmente bem tolerada e que não apresenta interações medicamentosas importantes demonstradas até o momento⁽¹⁾.

No entanto, vários relatos de neurotoxicidade relacionada a cefepime foram realizados⁽²⁻¹⁰⁾, tanto em adultos⁽²⁻⁵⁾ quanto em crianças⁽⁶⁻⁷⁾, com prognósticos após suspensão da droga variando desde melhora clínica completa até morte do paciente⁽⁸⁾. Em revisão de literatura, pode-se notar prevalência maior de neurotoxicidade por cefepime em pacientes na sexta década de vida ou mais velhos^(2-5,9). Portanto, poucos são os casos relatados de distúrbios neurológicos ocasionados por cefepime em pacientes jovens⁽⁶⁻⁷⁾, embora a grande maioria dos pacientes tenha em comum a presença de alteração da função renal^(3,5-10). Provavelmente o atraso no diagnóstico está relacionado a um prognóstico menos favorável, e hemodiálise precoce tem se mostrado como fator importante na melhora clínica dos pacientes acometidos⁽¹⁰⁾.

Dentre as manifestações neurológicas relacionadas ao uso de cefepime, encontram-se listados estado epiléptico não-convulsivo⁽²⁾, mioclonia, coma⁽⁴⁾, delirium, inquietação⁽¹⁰⁾, confusão, convulsões⁽⁹⁾. Em alguns casos, foi observado coma e eventual morte⁽⁸⁾. Em pacientes com disfunção renal, o efeito tóxico está relacionado ao aumento da concentração plasmática da droga⁽⁸⁾.

Este artigo visa alertar sobre a importância do conhecimento a respeito dos efeitos adversos dos medicamentos, sobretudo daqueles recentemente introduzidos na prática médica, para que profissionais de saúde estejam capacitados a investigar e detectar precocemente tais eventos. Desse modo, será possível realizar tratamento precoce e efetivo dos mesmos e evitar, muitas vezes, a solicitação de exames muitas vezes onerosos.

Apresentação do Caso

Uma paciente do sexo feminino, de 25 anos, portadora de insuficiência renal crônica em estágio terminal por nefropatia diabética, foi admitida na unidade de terapia intensiva após ter apresentado um quadro de hematêmese durante sessão de hemodiálise. A endoscopia digestiva alta realizada após a intercorrência visualizou lesão ulcerosa em esôfago distal com sangramento ativo, que foi esclerosada ainda durante o proce-

dimento.

Na admissão a paciente encontrava-se com taquicárdica (FC:105 bpm), frequência respiratória de 14 irpm, pressão arterial média (PAM) de 114 mmHg, saturação arterial de oxigênio (SaO₂) de 97% em ar ambiente, consciente e orientada com escala de coma de Glasgow (ECG) de 15. Ao exame físico evidenciou-se a presença de celulite na mão direita em local de acesso venoso periférico que foi prontamente removido. Iniciado uso de vancomicina (dose ajustada para clearance de creatinina).

Os seguintes resultados laboratoriais foram obtidos na admissão na UTI: Sódio: 140 mEq/L, K: 4,8 mEq/L, hemoglobina: 10,8 mg/dL, hematócrito: 33,2 %, uréia: 173 mg/dL, creatinina: 5,8 mg/dL, leucócitos: 18220 (87% segmentados), proteína C-reativa: 24,1 mg/dL, INR=1,32; Atividade de protrombina: 65% (relação Paciente/Normal=0,96).

A paciente evoluiu com quadro de sepse no quarto dia de internação quando foi realizada a drenagem cirúrgica da lesão da mão e iniciado cefepime. No nono dia de internação em UTI e quinto dia de uso de cefepime a paciente apresentou rebaixamento do nível de consciência com sonolência, Escala de Coma de Glasgow (ECG) de 10 (Abertura ocular: 4; Resposta verbal: 1; Resposta motora: 5). Foi realizada TC de crânio com resultado normal. No décimo dia de internação foi realizado um eletroencefalograma (EEG) que mostrou alentecimento difuso grau III além de distúrbio epileptiforme repetitivo com períodos de decremento. O cefepime foi substituído por piperacilina-tazobactam e a paciente submetida a sessões diárias de hemodiálises nos dias subsequentes. No dia seguinte ao primeiro EEG, após sessão de hemodiálise, um novo exame foi realizado com achado de alentecimento difuso grau II e agora sem evidência de distúrbio epileptiforme nem assimetria. Em ambos os EEGs realizados não há dados quanto à frequência de onda dominante e não foi possível obter imagens dos mesmos. Após três dias houve melhora do nível de melhora do nível de consciência com Escala de Coma de Glasgow de 15. Recebeu alta após a resolução do quadro infeccioso.

Discussão

Na paciente em questão, os sintomas de encefalopatia tiveram início aproximadamente 5 dias após a introdução do cefepime, o que contempla o período previsto de início dos sintomas (1-10 dias)⁽⁸⁾. Ademais, os sintomas iniciaram regressão a partir do terceiro dia após interrupção da droga, também contemplando o período previsto para recuperação (2-7 dias)⁽⁹⁾. Outras causas de encefalopatia (ex. hipoxemia) foram excluídas.

Os achados eletroencefalográficos apresentados nos casos relatados presentes na literatura são variáveis. Em relato de caso analisado⁽²⁾, os EEGs realizados em 7 pacientes com neurotoxicidade por cefepime, na vigência do quadro, demonstraram alterações periódicas generalizadas. Entre elas, pode-se citar ondas trifásicas periódicas generalizadas, ondas agudas trifásicas generalizadas, ondas agudas multifocais generalizadas, complexos semi-periódicos generalizados a intervalos variáveis e atividade delta irregular difusa, havendo entre os casos variação da região predominantemente acometida e variação na frequência das ondas. Na paciente em questão, a

eletroencefalografia detectou alentecimento difuso grau III, distúrbio epileptiforme repetitivo com períodos de decremento, sem que a paciente apresentasse qualquer alteração metabólica que pudesse justificar o quadro, a não ser a presença sérica de cefepime.

Em vista do grande número de pacientes idosos e com insuficiência renal nas UTIs, é de fundamental importância a atenção do intensivista à possibilidade diagnóstica de encefalopatia induzida por cefepime devido a possibilidade de ausência de sintomas em pacientes intubados e sob uso de sedativos. As consequências neurocognitivas desta complicação são desconhecidas e deve ser avaliada em futuros estudos. Com o advento de novas drogas antibacterianas, é possível que outros casos de encefalopatias desencadeadas pelo uso de medicamentos ocorram, o que torna fundamental o conhecimento e atenção do médico acerca deste tema.

Conclusão

A neurotoxicidade do cefepime é relativamente comum, com destaque para aqueles pacientes em unidades de terapia intensiva, porém frequentemente negligenciada. É necessário estar alerta para esta condição, especialmente em pacientes nas unidades de terapia intensiva onde o diagnóstico pode ser difícil.

Referências

- 1.Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A. Cefepime clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25(2):88-102.
- 2.Bragatti JA, Rossato R, Ziolkowski S, Kliemann FA. Cefepime-induced encephalopathy: clinical and electroencephalographic features in seven patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(1):87-92.
- 3.Smith NL, Freebairn RC, Park MA, Wallis SC, Roberts JA, Lipman J. Therapeutic drug monitoring when using cefepime in continuous renal replacement therapy: seizures associated with cefepime. *Crit Care Resusc.* 2012;14(4):312-5.
- 4.Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care.* 2013;17(6):R264.
- 5.Yadla M, Kishore CK, Sriramaveen P, Reddy YS, Sainaresh VV, Bhuma V, et al. Neurotoxicity due to cefepime in patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(5):1026-7.
- 6.Thabet F, Al Maghrabi M, Al Barraq A, Tabarki B. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus: case report and review. *Neurocrit Care.* 2009;10(3):347-51. doi: 10.1007/s12028-008-9166-8.
- 7.Landgrave LC, Lock JL, Whitmore JM, Belcher CE. Pediatric cefepime neurotoxicity. *Pediatr Neurol.* 2012;47(6):458-60. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.08.017.
- 8.Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(3):966-70.
- 9.Dakdouki GK, Al-Awar GN. Cefepime-induced encephalopathy. *Int J Infect Dis.* 2004;8(1):59-61.
10. Heras M, Parra MA, Macías MC, Azanza JR, Prado F, Sánchez R, et al. Effectiveness of early haemodialysis in cefepime-induced neurotoxicity. *Nefrologia.* 2013;33(2):273-5. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11518.

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto Av. Brigadeiro Faria Lima 5416 - São Jose do Rio Preto - SP, Brasil;
CEP: 15090-000
Email: dafema@hotmail.com
