

Colelitíase associada ao uso de ceftriaxona

Cholelithiasis associated with the use of ceftriaxone

Dorcas Lamounier Costa¹, Marcílio Diogo de O. Barbosa²
e Márcio Tiago de O. Barbosa²

RESUMO

Criança de sete anos recebeu ceftriaxona para o tratamento de meningite, evoluindo com dor em hipocôndrio direito associada a cálculo na vesícula biliar. Após três meses, a ultrassonografia abdominal foi normal. O conhecimento de que a ceftriaxona pode levar ao surgimento de colelitíase pode evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias.

Palavras-chaves: Ceftriaxona. Colelitíase. Litíase.

ABSTRACT

A seven-year-old boy treated with ceftriaxone for meningitis who presented a right upper quadrant abdominal pain associated with cholelithiasis. After three months he was symptom-free and abdominal ultrasonography was normal. Awareness of this phenomenon is highly important and can save many unnecessary cholecystectomies.

Key-words: Ceftriaxone. Cholelithiasis. Lithiasis.

A ceftriaxona possui uma baixa absorção pelo trato gastrointestinal e deve ser administrada por via parenteral, sendo amplamente distribuída. Atinge concentrações adequadas no líquido, motivo pelo qual é efetiva no tratamento de meningites bacterianas¹⁵.

Diferente da maioria das outras cefalosporinas, a ceftriaxona possui uma alta afinidade pelas proteínas, porém, o deslocamento da bilirrubina dos sítios de ligação protéicos é controverso¹⁵. A longa meia-vida da ceftriaxona, aproximadamente 6 a 9 horas nos adultos e 5 a 18 horas em crianças, possibilita a administração da droga em apenas 1 ou 2 doses diárias^{2 15 21}.

A principal forma de eliminação da ceftriaxona é renal, e em 40% pela via biliar, alcançando concentrações na bile de 20-150 vezes maiores que no sangue¹².

A ceftriaxona pode induzir à formação de lama biliar ou colelitíase em adultos e crianças, que usualmente é assintomática e tem involução completa após o término da medicação, sendo por isso, chamada de pseudocolelitíase⁸. Foi primeiramente descrita por Schaad em 1986¹¹. Desde então, vários relatos se seguiram relacionando o uso de ceftriaxona com a calcúlose biliar e a lama biliar^{3 11 12 13 16 19 21}

sem relação com achados bioquímicos anormais, exceto pelos níveis séricos elevados de gama-glutamyltransferase^{8 13} e de fosfatase alcalina⁸.

Como o tema é pouco diagnosticado em nosso meio, apresentamos o relato de um caso.

RELATO DO CASO

Menino de 7 anos de idade, com história de febre baixa, vômitos esporádicos e cefaléia, recebeu o diagnóstico de meningite aguda e foi iniciado o tratamento com 3,5g/dia (135mg/Kg/dia) de ceftriaxona, divididos em duas doses diárias, administradas em bolus, durante 8 dias. No segundo dia de antibioticoterapia, apresentou dor intensa, tipo cólica, no hipocôndrio direito, sendo realizada ultrassonografia abdominal que revelou colelitíase (Figura 1).

O tratamento foi mantido e, do quinto ao sétimo dia de uso do antibiótico, a criança apresentou febre e vômitos biliosos, além do quadro doloroso. Foi encaminhada ao cirurgião pediátrico que indicou a colecistectomia após a melhora clínica. Recebeu alta hospitalar após a resolução da meningite e foi encaminhado ao ambulatório de

1. Departamento Materno-Infantil da Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI. 2. Departamento de Medicina da Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI.
Endereço para correspondência: D^o. Marcílio Diogo de Oliveira Barbosa. Rua Des. Adalberto Correia Lima 2576, Planalto Ininga, 64049-680 Teresina, PI.
e-mail: marciliodiogo@bol.com.br

Recebido para publicação em 5/4/2004

Aceito em 27/7/2005

infetologia pediátrica, onde levantou-se a hipótese de litíase biliar transitória associada ao uso de ceftriaxona, decidindo-se então acompanhar o quadro de forma expectante. A criança relatava apenas dores abdominais leves e inespecíficas. Após 3 meses, a ultrassonografia abdominal de controle revelou uma vesícula livre de cálculos (Figura 2).

O paciente encontra-se assintomático e sem evidências de doença de vias biliares após 4 meses da internação.

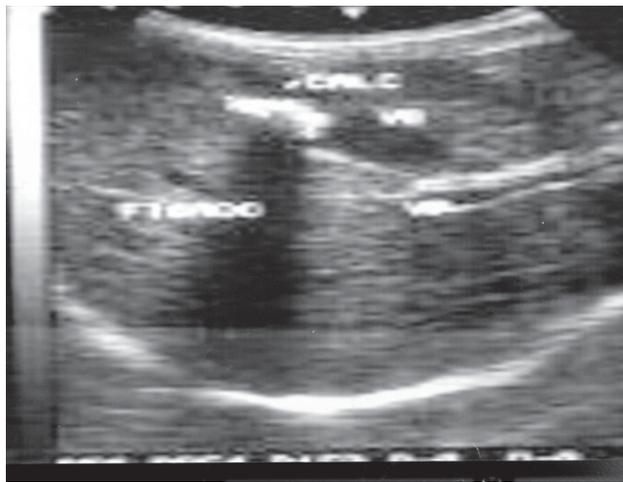


Figura 1 - Vesícula biliar de paredes delgadas, contendo imagem ecogênica produtora de sombra acústica posterior.

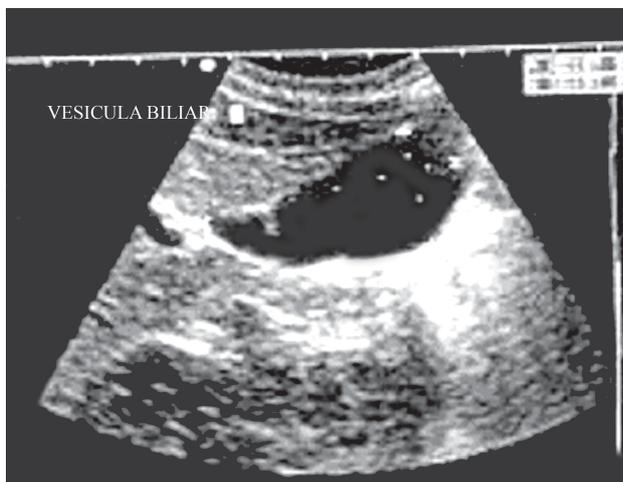


Figura 2 - Vesícula biliar típica, de dimensões normais, paredes finas e regulares, ausência de cálculos em seu interior.

DISCUSSÃO

Vários estudos demonstraram que 12 a 45% dos pacientes tratados com ceftriaxona desenvolveram colelitíase, caracterizada por imagens ecogênicas com formação de sombra acústica posterior^{1 5 13 19}.

O mecanismo de formação da lama biliar ou cálculo biliar deve-se à grande afinidade da ceftriaxona pelo cálcio, formando sais que podem precipitar³.

Estes efeitos são mais prevalentes em crianças, que recebem doses da droga proporcionalmente mais elevadas

que os adultos⁹. O tema tem sido pouco estudado pela literatura gastroenterológica e cirúrgica²¹. Porém, é de fundamental importância, pois as características deste tipo de litíase a transformam numa entidade clínica que necessita ser reconhecida precocemente, a fim de evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias^{9 14}.

O cálculo geralmente aparece em torno do 4º ao 22º dia de tratamento (média de 9 dias), mas há descrições de cálculos após 2 dias de terapia¹, como é o caso do presente relato. Os pacientes geralmente são assintomáticos¹⁰. O prognóstico em geral é bom, e o cálculo desaparece espontaneamente^{8 9 17 20} em um período de 2 a 63 dias (média de 15 dias) após a retirada da droga^{13 18}. No entanto, é possível que estes pacientes, especialmente as crianças, possam desenvolver cálculos permanentes de ceftriaxona cálcica¹⁴. Sugere-se o acompanhamento clínico e ultrassonográfico até a resolução completa do quadro, ao final do tratamento, a fim de detectar colelitíase⁶.

Entre os fatores de risco para a litíase biliar estão o jejum prolongado, história familiar de litíase biliar ou renal¹⁹ e a administração de ceftriaxona em infusão rápida¹⁸. Um estudo prospectivo incluiu 81 crianças em uso da medicação e destacou a idade como um fator de risco significativo: os pacientes com pseudolitíase possuíam uma idade média de 7,5 anos, ao contrário dos pacientes com imagens ecográficas normais, que possuíam uma idade média de 3,1 anos. Entretanto, a causa desta diferença ainda é desconhecida^{11 18}.

As complicações biliares têm sido raramente descritas em pacientes tratados com este antibiótico, mas há relatos de sintomas clínicos e de complicações cirúrgicas, daí a importância da avaliação ultrassonográfica durante e após o uso de ceftriaxona^{7 13 18}. Famularo cols⁴ descreveram, em 1999, um caso de colecistite e pancreatite agudas relacionadas ao uso de Ceftriaxona, onde a colecistectomia foi indicada e o paciente recuperou-se completamente⁴. Deve-se, portanto, considerar que este antibiótico seja uma causa de dor abdominal e elevação das concentrações de amilase e lipase²². É aconselhável, assim, que todo indivíduo em uso de ceftriaxona que apresente dor abdominal seja avaliado através de ecografia e que, encontrando-se imagens compatíveis com litíase biliar, considere-se a possibilidade de se trocar a ceftriaxona por outro antibiótico.

A fim de se minimizar estes efeitos adversos, que embora benignos tenham o potencial de complicações e iatrogenias, recomenda-se observar a dose e administrar a medicação em infusão durante 30 minutos¹.

Apesar de ser um quadro bem definido, é pouco reconhecido em nosso meio. Encontramos, nas principais bases de dados da Internet, apenas um estudo sobre o tema em língua portuguesa¹⁴.

Em resumo, a ceftriaxona associa-se freqüentemente ao aparecimento de imagens ecográficas de litíase biliar, geralmente assintomática e que habitualmente desaparecem após 2 meses do término da medicação. Outras vezes, porém, pode-se acompanhar de cólica biliar que deve ser reconhecida a fim de se evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias, resguardando-as apenas para os casos de complicações graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarez-Coca González J, Cebrero García M, Vecilla Rivelles MC, Alonso Cristobo M, Torrijos Roman C. Transient biliary lithiasis associated with the use of ceftriaxone. *Anales Españoles de Pediatría* 53:366-368, 2000.
2. Bradley JS, Compogiannis LS, Murray WE. Pharmacokinetics and safety of intramuscular injection of concentrated ceftriaxone in children. *Clinical Pharmacokinetics* 11:961-964, 1992.
3. Bustos BR, Barrientos Olorena, Fernández RP. Pseudolithiasis biliar inducida por ceftriaxona: a case report. *Revista Chilena de Pediatría* 72:40-44, 2001.
4. Famularo G, Polchi S, De Simone C. Acute cholecystitis and pancreatitis in a patient with biliary sludge associated with the use of ceftriaxone: a rare but potentially severe complication. *Annali Italiani di Medicina Interna* 14:202-204, 1999.
5. Heim-Duthoy KL, Capeton EM, Pollock R, Matzke GR, Enthoven D, Peterson PK. Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34:1146-1149, 1990.
6. Kim YS, Kestell MF, Lee SP. Gall-bladder sludge: lessons from ceftriaxone. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 7:618-621, 1992.
7. Lopez AJ, O'Keefe P, Morrisey M, Pickleman J. Ceftriaxone induced cholelithiasis. *Annals of Internal Medicine* 115:712-714, 1991.
8. Maccherini M, Borlini G, Branchi M, Barbonetti C, Moretti P, Bonora G. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Pediatria Medica e Chirurgica* 20:341-343, 1998.
9. Mendez J, Paineira D, Brown A, Martinez J. Transient biliary pseudolithiasis associated with ceftriaxone. *Archivos Argentinos de Pediatría* 92:242-244, 1994.
10. Palanduz A, Yalçin I, Tonguç E, Güler N, Ones U, Salman N, Somer A. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Journal of Clinical Ultrasound* 28:166-8, 2000.
11. Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatrica* 88:1352-1355, 1999.
12. Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology* 100:1665-1670, 1991.
13. Pigrau C, Pahissa A, Grooper S, Sureda D, Vazquez JMM. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet* 7:165, 1989.
14. Rebello CM, Rossi FS, Troster EJ, Ramos JLA, Leone CR. Ceftriaxone associated biliary lithiasis in newborns: report of two cases. *Journal of Pediatrics* 70:113-114, 1994.
15. Roche Laboratories. Product information. Rocephin. Nutley, New Jersey. January 1996.
16. Robertson FM, Crombleholme TM, Barlow SE. Ceftriaxone choledocholithiasis. *Pediatrics* 98:133-135, 1996.
17. Sahni PS, Patel PJ, Kolawole TM, Malabarey T, Chowdhury D, el-Rashed Gorish M. Ultrasound of ceftriaxone-associated reversible cholelithiasis. *European Journal of Radiology* 18:142-145, 1994.
18. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaepeler H. Reversible ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 2:1411-1413, 1988.
19. Stabile A, Ferrara P, Marietti G, Maresca G. Ceftriaxone-associated gallbladder lithiasis in children. *European Journal of Pediatrics* 154:590, 1995.
20. Wanic-Kossowska M, Strzyewska-Rózewicz M, Baczyk P, Czekalski S. Reversible cholelithiasis in patients with chronic renal failure treated by ceftriaxone. *Polski Merkuriusz Lekarski* 6:276, 1999.
21. Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clinical Pharmacokinetics* 17:223-235, 1989.
22. Zimmermann AE, Katona BG, Jodhka JS, Williams RB. Ceftriaxone-induced acute pancreatitis. *Annals of Pharmacotherapy* 27:36-37, 1993.