

Encefalopatia induzida por cefepime em paciente sem insuficiência renal

Cefepime-induced encephalopathy in patient without renal failure

Fernando Morgadinho Santos Coelho¹, Maurício Bernstein², Paula Kiyomi Onaga Yokota³, Rosilene Motta Elias Coelho⁴, Marcelo Wachemberg⁵, Letícia Pereira de Brito Sampaio⁶, Luis Otávio Caboclo⁷

RESUMO

Este relato descreve neurotoxicidade em um paciente mais idoso em uso de cefepime na dose de 2 g duas vezes ao dia. O paciente de 81 anos desenvolveu estado epiléptico não-convulsivo durante o tratamento com 1 g de cefepime duas vezes ao dia. O paciente se recuperou depois de 30 dias, após a interrupção do cefepime.

Descritores: Cefalosporinas/efeitos adversos; Cefalosporinas/toxicidade; Estado epiléptico/induzido quimicamente; Idoso; Relatos de casos

ABSTRACT

This case report describes neurotoxicity in an older patient on cefepime 2 g twice a day. The 81-year-old male patient developed non-convulsive status epilepticus during cefepime treatment with 1 g twice a day. There was recovery 30 days after discontinuation of cefepime.

Keywords: Cephalosporins/adverse effects; Cephalosporins/toxicity; Status epilepticus/Chemically induced; Aged; Case reports

INTRODUÇÃO

A existência de estados agudos de confusão associados com o uso de cefalosporinas em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal já foi bem descrita. As cefalosporinas, particularmente o cefepime, foram associadas a estado epiléptico (EE)⁽¹⁻⁴⁾. Relatórios anteriores abordaram apenas pacientes sem ajustes de

dose na insuficiência renal. Há vários relatos de neurotoxicidade devido a cefalosporinas⁽¹⁻⁵⁾, mas afetam principalmente adultos com insuficiência renal aguda ou crônica ou aqueles em diálise, embora haja relatos de casos semelhantes também envolvendo crianças^(6,7). Existe um efeito significativo em dano renal em termos de meia-vida de eliminação e depuração do cefepime. Recomenda-se uma dose de 1 g a cada 24 horas para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 10 ml/min⁽⁸⁾. No estudo com camundongos ICR machos (idade máxima entre seis e sete semanas), doses de até 1000 mg/kg por via intravenosa não induziram convulsões em camundongos e ratos conscientes normais; entretanto, produziu convulsões em animais experimentais com insuficiência renal extensa⁽⁹⁾. Em pacientes idosos, a função renal diminui e é importante ajustar a dose de cefepime quando a depuração de creatinina estiver abaixo de 50 ml/min⁽¹⁰⁾.

RELATO DE CASO

Um paciente caucasiano diabético com 81 anos de idade foi admitido para a realização de cirurgia espinal e desenvolveu pneumonia. Cefepime 2 g/dia foi acrescentado à antibioticoterapia a fim de aumentar o espectro contra *Pseudomonas aeruginosa*. O tratamento inicial foi ceftriaxona e claritromicina por dez dias, que foram substituídas por cefepime 1 g duas vezes ao

Trabalho realizado na Clínica Médica (Neurologia) do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Pós-doutorando da Universidade de Toronto, Canadá; Neurologista do Hospital Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

² Doutor; Cardiologista do Hospital Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

³ Acadêmica do Curso de Enfermagem da Faculdade de Enfermagem do Hospital Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Doutora; Nefrologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Ortopedista do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Neurologista do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁷ Doutor; Neurologista do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Fernando Morgadinho Santos Coelho – Hospital Israelita Albert Einstein – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP 05651-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 2272-4079 – e-mail: fernandomorgadinho@hotmail.com

Data de submissão: 26/11/2009 – Data de aceite: 22/04/2010

dia. Após seis dias de cefepime, o paciente se tornou confuso. O exame neurológico não mostrou nenhum déficit focal. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro foi normal. O exame de líquor foi negativo, e a função hepática, normal. Sua função renal deteriorou ao longo de 24 horas, 5 dias antes de apresentar sintomas neurológicos (Tabela 1). Dois dias após o início das alterações no estado mental, foi realizado um eletroencefalograma (EEG), que mostrou atividade difusa de ondas lentas (delta) e atividade trifásica de ondas agudas (Figura 1). Foi interrompido o uso de cefepime e, quatro dias depois, o paciente se mostrou menos confuso e o novo EEG (Figura 2) revelou apenas ondas delta difusas. Trinta dias após a interrupção do cefepime, o paciente demonstrou recuperação do estado mental e foi capaz de responder de forma apropriada a perguntas.

Tabela 1. Evolução da creatinina durante o tratamento com cefepime

Dia	-10	-7	-5	-4	-3	1	3	4	5	6	7	9	11	17
Creatinina (mg/dl)	1,1	1,1	1,3	1,4	1,2	1	1,9	1,3	1,1	1	1	1,1	1	1
Ureia sanguínea (mg)	15	11	17	34	37	20	44	48	39	39	39	47	39	21

Cefepime foi iniciada no primeiro dia e os sintomas começaram no décimo dia.

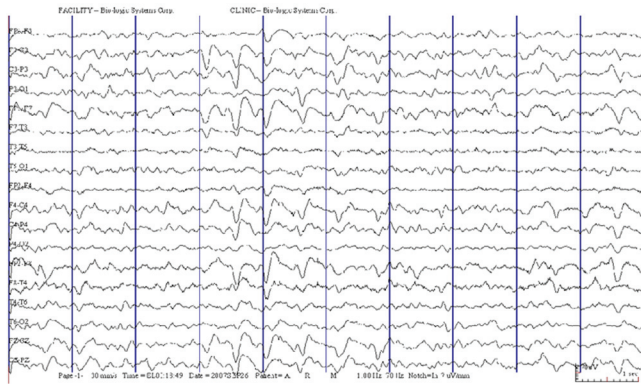


Figura 1. Primeiro eletroencefalograma mostrando descargas de ondas lentas e agudas generalizadas

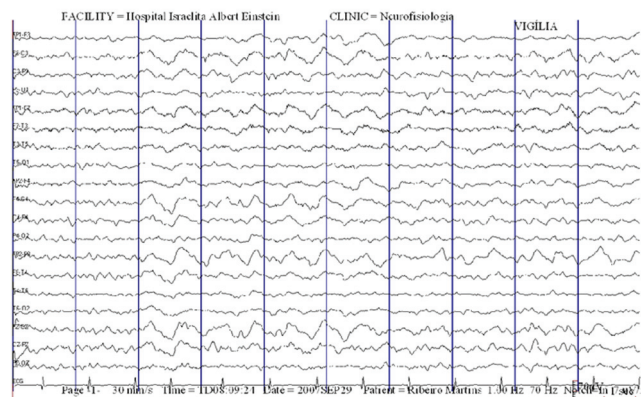


Figura 2. Segundo eletroencefalograma mostrando atividades delta generalizadas, após descontinuidade do cefepime

DISCUSSÃO

Os antibióticos beta-lactâmicos produzem convulsões por meio de suas propriedades antagonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA) e por aumentar a neurotransmissão excitatória mediada por glutamato⁽⁹⁾. As atividades convulsivas de diferentes antibióticos β-lactâmicos foram investigadas usando a administração intracerebroventricular (ICV) em camundongos. O cefepime tem atividade convulsiva intrínseca relativamente potente⁽¹¹⁾. Alguns estudos demonstraram que esses antibióticos inibem competitivamente correntes de cloro induzidas por GABA ao se ligarem de maneira direta ao receptor, o que resulta na inibição de uma resposta inibitória, levando à despolarização do potencial pós-sináptico de membrana⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Pacientes idosos apresentam uma diminuição na depuração de creatinina com a idade. Por exemplo, um paciente de 70 anos de idade e 70 kg com 1 mg/dl de creatinina tem uma depuração de 45 ml/min. A taxa de filtração glomerular (TFG) tem de cair até cerca de metade do nível normal antes de a concentração de creatinina no soro aumentar acima do limite de normalidade. O monitoramento da função renal é necessário em pacientes idosos com doença grave, sepse, e naqueles que recebem terapia nefrotóxica. Especificamente no caso de nosso paciente, o nível sérico de creatinina de 1,2 mg/dl corresponde a uma depuração de 50 ml/min (Figura 3) e requer ajuste da dose do antibiótico. Em pacientes idosos e indivíduos normais em unidades médicas ou cirúrgicas, a função renal deve ser monitorada para permitir ajustes diários na dose de cefepime.

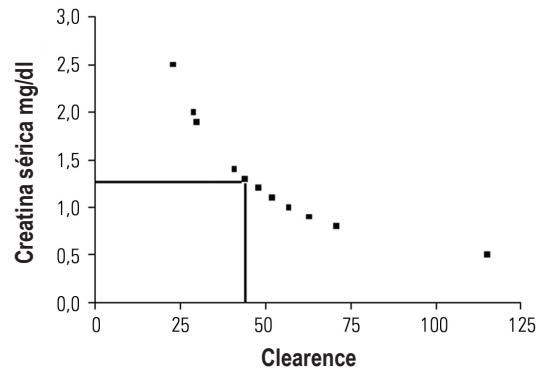


Figura 3. Relação entre a creatinina e clearance (pela fórmula de Cockcroft-Gault)

REFERÊNCIAS

- Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med.* 2001;111(2):115-9.
- Primavera A, Cocito L, Audenino D. Nonconvulsive status epilepticus during cephalosporin therapy. *Neuropsychobiology.* 2004;49(4):218-22.
- Dixit S, Kurlle P, Buyan-Dent L, Sheth RD. Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology.* 2000;54(11):2153-5.

4. Abanades S, Nolla J, Rodriguez-Campello A, Pedro C, Valls A, Farre M. Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2004;38(4):606-8.
5. Plensa E, Gallardo E, Ribera JM, Oriol A, Costa J. Nonconvulsive status epilepticus associated with cefepime in a patient undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(1):119-20.
6. Alpay H, Altun O, Biyikli NK. Cefepime-induced non-convulsive status epilepticus in a peritoneal dialysis patient. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(4):445-7.
7. Chedrawi AK, Gharaybeh SI, Al-Ghwery SA, Al-Mohaimeed SA, Alshahwan SA. Cephalosporin-induced nonconvulsive status epilepticus in a uremic child. *Pediatr Neurol*. 2004;30(2):135-9.
8. Rybak M. The pharmacokinetic of profile of a new generation of parental cephalosporin. *Am J Med*. 1996;100(Supl 6A):39-44.
9. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABA (A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*. 2003;45(3):304-14.
10. Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav*. 2006;8(1):312-4.
11. Mine Y, Watanabe Y, Sakamoto H, Hatano K, Kuno K, Kamimura T, et al. In vitro antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot (Tokyo)*. 1993;46(1):99-119.
12. Akaïke N, Hattori K, Oomura Y, Carpenter DO. Bicuculline and picrotoxin block gamma-aminobutyric acid-gated Cl⁻ conductance by different mechanisms. *Experientia*. 1985;41(1):70-1.
13. Barker JL, McBurney RN, Mathers DA. Convulsant-induced depression of amino acid responses in cultured mouse spinal neurons studied under voltage clamp. *Br J Pharmacol*. 1983;80(4):619-29.
14. Bormann J, Clapham DE. gamma-Aminobutyric acid receptor channels in adrenal chromaffin cells: a patch-clamp study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(7):2168-72.