

## Relato de Caso

# ENCEFALOPATIA POR CEFEPIMA

## CEFEPIME-INDUCED ENCEPHALOPATHY

Erwin Otero Garcés<sup>1</sup>, Caroline Rech<sup>2</sup>, Mauro Azambuja<sup>2</sup>, Daiandy da Silva<sup>3</sup>, José Bragatti<sup>4</sup>, Jordana Guimarães<sup>5</sup>, Fernando Saldanha Thomé<sup>6</sup>

### RESUMO

A cefepima é um antimicrobiano da classe das cefalosporinas de quarta geração, prescrita para muitas infecções consideradas graves. Os efeitos adversos que mais chamam a atenção são os que envolvem o sistema nervoso central, relatados como encefalopatia por cefepima. O diagnóstico dessa enfermidade deve ser rápido, e a interrupção da droga, imediata.

**Unitermos:** Cefepima, estado epiléptico.

### ABSTRACT

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin antibiotic commonly prescribed for severe infections. Its most serious adverse effects, known as cefepime-induced encephalopathy, involve the central nervous system. This disorder must be quickly diagnosed and the drug suspended immediately.

**Keywords:** Cefepime, status epilepticus.

<sup>1</sup> Mestrando, Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Médica residente, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Farmacêutica contratada, HCPA, Porto Alegre, RS.

<sup>4</sup> Médico contratado, Serviço de Neurologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

<sup>5</sup> Acadêmica, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>6</sup> Médico, Serviço de Nefrologia, HCPA, Porto Alegre, RS. Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Erwin E. Otero Garcés, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. E-mail: [erwin\\_otero@hotmail.com](mailto:erwin_otero@hotmail.com).

## RELATO DO CASO

Paciente de 56 anos, masculino, branco, hipertenso, cardiopata isquêmico, diabético tipo 2 em uso de insulina, portador de insuficiência renal crônica em programa regular de hemodiálise há 2 anos; foi internado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em julho de 2005 para investigação de febre e perda de peso.

Na chegada, apresentava adenomegalias cervicais e linfocitose atípica no sangue periférico, além de derrame pleural bilateral. Foi realizada biópsia de linfonodo cervical, cujo estudo anatomopatológico descartou as possibilidades de linfoma. A punção do derrame pleural e exames de imagens confirmam o diagnóstico de empiema loculado, motivo pelo qual foi realizada pleurostomia

tubular e iniciado tratamento empírico com cefepima (07/09/2005), na dose de 1 g endovenoso, administrada uma vez ao dia – ajustada para depuração de creatinina endógena (DCE) menor que 15 mL/min. Três dias após o início do tratamento antibiótico com cefepima (10/09/2005), o paciente apresentou confusão mental, com diminuição do sensorio, mostrando-se pouco responsivo a estímulos, sem déficit motor evidente na avaliação clínica. Essas manifestações neurológicas foram progredindo rapidamente até estupor e coma, acompanhadas de períodos de apnéia, precisando de intubação orotraqueal para manejo da via aérea. Foi transferido para unidade de tratamento intensivo (UTI), onde se iniciou suporte ventilatório. Foi solicitada avaliação bioquímica completa, afastando possíveis causas metabólicas, e realizado

eletroencefalograma (EEG) em 12/09/2005, que evidenciou a presença de marcada desorganização da atividade de base, com predomínio de atividade delta polimórfica difusa, de grande amplitude e sem assimetrias; presença de padrão de descargas de ondas trifásicas contínuas, bilaterais, assíncronas, predominantes nas áreas anteriores de ambos os hemisférios, periódicas, ocorrendo com frequência variável de 1,5-2 Hz e com uma leve acentuação sobre o hemisfério esquerdo. O traçado era fortemente sugestivo de encefalopatia tóxica secundária ao uso de cefepima (figura 1). Foi suspensa a cefepima e iniciado empiricamente tratamento com meropenem e vancomicina. O paciente evoluiu favoravelmente do quadro infeccioso, apresentando melhora neurológica 48 horas após suspensão da cefepima. Novo EEG de controle, realizado no dia 14/09/2005, demonstrou o desaparecimento das descargas elétricas

observadas no exame anterior, apesar da persistência de achados sugestivos de encefalopatia difusa de severa intensidade (figura 2).

A evolução clínica foi notória, com melhora progressiva do sensorio, até receber alta da UTI no dia 21/09/2005. O paciente completou o tratamento antibiótico com o esquema anterior e recebeu alta hospitalar, continuando em programa regular de hemodiálise e controle ambulatorial para cirurgia torácica.

## DISCUSSÃO

A cefepima é um antimicrobiano de uso parenteral pertencente ao grupo das cefalosporinas e classificada como de quarta geração. As cefalosporinas, em termos gerais, são o grupo de antibióticos mais prescritos em

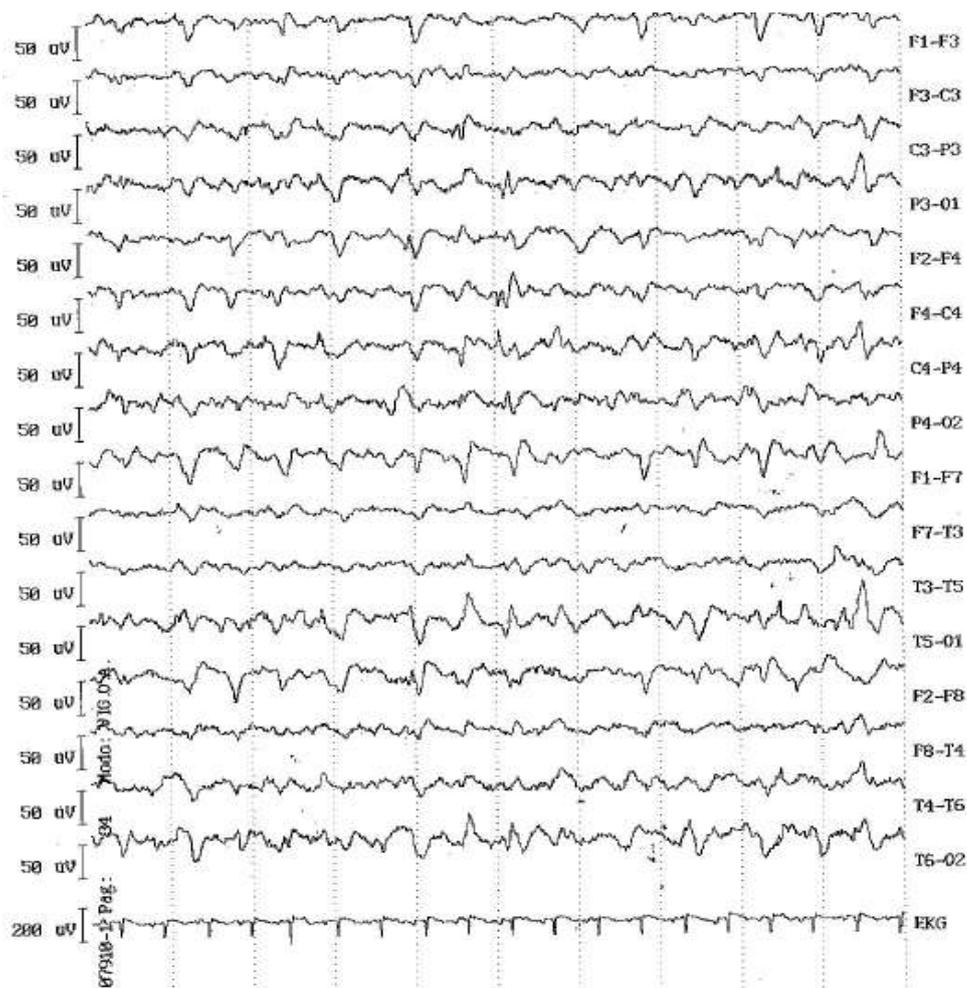


Figura 1. Eletroencefalograma na vigência de cefepima.

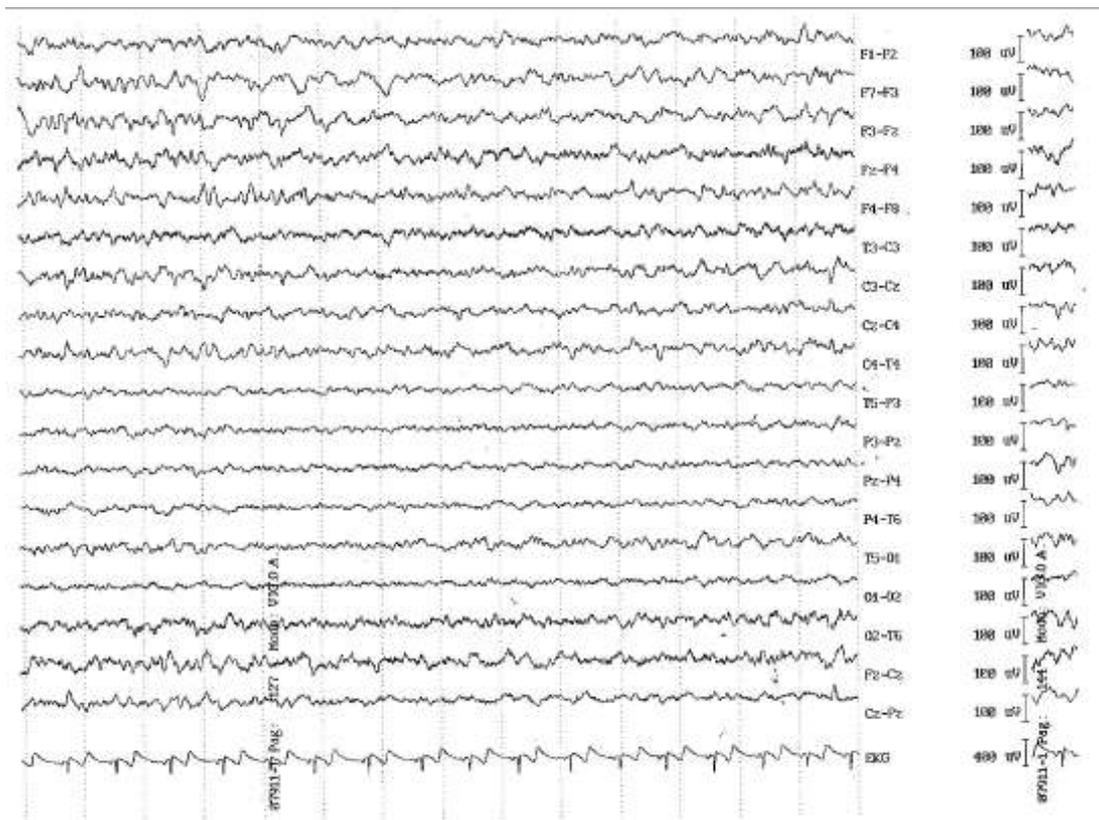
## ENCEFALOPATIA POR CEFEPIMA

nível mundial. Estima-se que, em 1999, o custo aproximado pelo uso desse grupo de medicamentos foi de 2,3 bilhões de dólares (1).

A cefepima é usada para o tratamento inicial de infecções consideradas severas (sepse grave/choque séptico), principalmente se são de origem intra-hospitalar e causadas por germes multirresistentes. Apresenta amplo espectro, com excelente atividade contra bactérias gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Haemophilus influenzae*, *Proteus* sp., *Moraxella* sp., *Shigella* sp.) e algumas gram-positivas (*Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* sp.).

Quanto à farmacocinética dessa cefalosporina, a eliminação é de forma inalterada na urina, e apresenta meia vida plasmática ( $t_{1/2}$ ) de 2 horas em pacientes com função renal normal, podendo chegar até 13,5 horas em pacientes com comprometimento da função renal (2). Por ser o rim o principal meio de eliminação da droga, o ajuste da dose baseado na DCE deve ser feito naqueles pacientes com comprometimento da função renal (DCE < 60 mL/min) (2), a fim de evitar os efeitos sistêmicos da sobredose ou intoxicação por cefepima.

Existem vários paracefeitos descritos pelo uso de cefepima, mas os que mais chamam a atenção, por sua gravidade e freqüência, são aqueles que comprometem o sistema nervoso central, relatados como neurotoxicidade ou encefalopatia por cefepima (1,3-5). As principais alterações clínicas são sonolência, desorientação, confusão mental, agitação psicomotora, *delirium*, convulsão e coma, sendo estas tão importantes que aparecem descritas em algumas revisões como “estado epiléptico não-convulsivo associado ao uso de cefepima” (6,7). Essas complicações já foram descritas tanto em pacientes com insuficiência renal crônica como aguda, independente do método dialítico utilizado (1,3). Embora a maioria dessas alterações possa ser revertida rapidamente com a suspensão da cefepima (4), alguns pacientes, principalmente os que apresentam alterações neurológicas, como *status* epiléptico não-convulsivo, precisam de medicamento anticonvulsivante, como clonazepam e ácido valpróico, para controlar o quadro clínico (6,7). Em pacientes mais graves, é necessária a utilização de hemodiálise para eliminar ou diminuir os níveis tóxicos de cefepima (3,8). Chatellier et al., em



**Figura 2.** Eletroencefalograma 48 horas após a interrupção de cefepima. Traçado sem descargas, mas ainda com uma certa quantidade de ondas lentas.

2002, descreveram um caso de neurotoxicidade por cefepima de evolução desfavorável (óbito). A demora no diagnóstico foi o principal motivo do desfecho (3).

Em nosso paciente, conseguiu-se identificar uma relação causal entre o uso de cefepima e o início das alterações neurológicas. A adequada avaliação clínica e bioquímica afastou outras possíveis causas de encefalopatia, podendo-se confirmar o diagnóstico de encefalopatia relacionada ao uso de cefepima com EEG realizados durante o episódio agudo (figura 1) e 48 horas após suspensão do medicamento, quando o paciente já apresentava dados de melhora clínica (figura 2). Nesse caso, a suspensão da cefepima, uma vez estabelecido o diagnóstico, foi determinante na rápida recuperação do paciente, diminuindo o tempo em ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e baixando os custos no atendimento. Porém, o mais importante foi que se pôde evitar um desfecho desfavorável, como o óbito.

## REFERÊNCIAS

1. Fishbain JT, Monahan TP, Canonico MM. Cerebral manifestations of cefepime toxicity in a dialysis patient. *Neurology*. 2000;55(11):1756-7.
2. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Drusano GL, Rybak MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(6):1853-61.
3. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):214-7.
4. Chandrasekhar J, Keller S, Scanlon P. Cefepime induced encephalopathy. *Chest*. 2002;122(5):256.
5. Jallon P, Frankhauser L, Du Pasquier R, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin*. 2002;30(6):383-6.
6. Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporin in patients with renal failure. *Am J Med*. 2001;111(2):115-9.
7. Dixit S, Kurlle P, Buyan-Dent L, Sheth RD. Status epilepticus associates with cefepime. *Neurology*. 2000;54(11):2153-5.
8. Wong KM, Chan WK, Chan YH, Li CS. Cefepime-related neurotoxicity in a haemodialysis patient. *Nephrology Dial Transplant*. 1999;14(9):2265-6.