

# Neurotoxicidade induzida por cefepima em paciente com disfunção renal: um relato de caso

Daniela Vitória Pereira da SILVA<sup>1</sup> , Cleni VERONEZE<sup>1</sup> , Priscila Leão GUIMARÃES<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Autor correspondente: Silva DV, danivitoria.ps@gmail.com

Submetido em: 02-02-2023 Reapresentado em: 20-03-2023 Aceito em: 21-03-2023

Revisão por pares: revisor cego e Eugenie Neri

## Resumo

O cefepima é um antimicrobiano extensamente utilizado no ambiente hospitalar. Durante as fases de desenvolvimento o medicamento se demonstrou seguro e por isso foi aprovado e comercializado. Após a comercialização do cefepima, relatos de casos envolvendo uma reação adversa grave foram surgindo. A Neurotoxicidade Induzida por Cefepima (NIC) é uma reação que ocorre, na maioria das vezes, em pacientes que apresentam disfunção renal, danos na barreira hematoencefálica ou com idade avançada. O ajuste de dose deve ser feito conforme a depuração de creatinina, a fim de prevenir a reação adversa. Dentre os sintomas estão sonolência, tremores, mioclônias, agitação, rebaixamento do nível de consciência, convulsões e coma. O eletroencefalograma pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico, mas não é específico para essa condição. Neste artigo apresentaremos um relato de caso de uma mulher de 52 anos, com insuficiência renal aguda, que apresentou a NIC após o uso de cefepima, apesar dos ajustes de dose conforme função renal. A paciente apresentou os sintomas mesmo após a suspensão do medicamento e a hemodiálise não reverteu o quadro. Características fisiológicas da paciente podem ter contribuído para o desfecho do caso. A descrição dos casos de NIC na literatura é importante para melhor compreensão da fisiopatologia que envolve a reação adversa e prevenção de novos casos.

**Palavras-chave:** cefalosporinas, efeito adverso, encefalopatia, lesão renal aguda, hemodiálise.

## Cefepime-induced neurotoxicity in a patient with renal dysfunction: a case report

## Abstract

Cefepime is an antimicrobial widely used in the hospital environment. During the development phases, the drug proved to be safe and, therefore, was approved and marketed. After the commercialization of cefepime, case reports involving a serious adverse reaction were emerging. Cefepime-Induced Neurotoxicity (CIN) is a reaction that occurs most often in patients with renal dysfunction, damage to the blood-brain barrier or advanced age. Dose adjustment should be made according to creatinine clearance in order to prevent adverse reaction. Among the symptoms are drowsiness, tremors, myoclonus, agitation, lowered level of consciousness, convulsions and coma. The electroencephalogram can be used to aid in the diagnosis, but it is not specific for this condition. In this article, we present a case report of a 52-year-old woman with acute renal failure who presented CIN after using cefepime, despite dose adjustments according to renal function. The patient presented the symptoms even after discontinuing the medication and hemodialysis did not reverse the condition. The patient's physiological characteristics may have contributed to the outcome of the case. The description of CIN cases in the literature is important for a better understanding of the pathophysiology that involves the adverse reaction and prevention of new cases.

**Keywords:** cephalosporins, adverse effect, encephalopathy, acute kidney injury, hemodialysis.

## Introdução

O cefepima é uma cefalosporina de quarta geração extensamente utilizada devido ao amplo espectro de ação (gram-negativos e gram-positivos). Além disso, apresenta atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e estabilidade frente as enzimas de

degradação das Enterobacteriaceae (AmpC  $\beta$ -lactamase)<sup>1</sup>. Esse antimicrobiano é a primeira linha para tratar diversas doenças infecciosas, como a neutropenia febril, pneumonia adquirida em hospital, meningite bacteriana, infecções do trato urinário complicadas e não complicadas, infecções cutâneas e de tecidos moles, infecções intra-abdominais e ginecológicas<sup>2</sup>.



Os dados relacionados a segurança do cefepima foram favoráveis e resultaram, junto à autoridade sanitária, na sua aprovação e comercialização. A taxa de eventos neurotóxicos era relativamente baixa e não haviam relações claras de causalidade. Entretanto, com o passar dos anos, uma série de relatos de casos foram publicados relacionando o uso do antimicrobiano com o estado mental alterado do paciente<sup>2</sup>. A Neurotoxicidade Induzida pelo Cefepima (NIC) é relatada como uma encefalopatia tóxica ou estado de mal epilético não convulsivo. Entre as manifestações estão: convulsão, crise não convulsiva, mioclonias, tremores, sonolência, estado mental alterado com confusão mental ou desorientação, agitação, alucinações, rebaixamento de nível de consciência e coma<sup>1,3</sup>.

Em 2011, o Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA) concluiu que não havia associação significativa entre o uso de cefepima e aumento da mortalidade<sup>4</sup>. Entretanto, existem dados controversos e estudos recentes indicam a relação do seu uso com a mortalidade dos pacientes<sup>5</sup>.

Apresentaremos um caso único de NIC em uma mulher com 52 anos que fez uso do antimicrobiano durante a presença de disfunção renal.

## Relato de caso

Mulher, 52 anos, histórico de linfoma folicular tratado com transplante de medula óssea que apresentou como complicação a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH). Durante o acompanhamento do período pós transplante, a paciente iniciou com um quadro de diarreia importante, associada a vômitos e distensão abdominal. Na admissão para internação, encontrava-se desidratada e com Insuficiência Renal Aguda (IRA) estágio 2, classificada conforme a Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2007<sup>6</sup>. Creatinina (Cr) basal 0,76 mg/dL, Cr admissão 1,67 mg/dL. O cefepima foi iniciado com a posologia de 2g a cada 12h devido a rápida piora clínica da paciente e presença de febre. Após 24 horas, a dose do cefepima foi ajustado para função renal da paciente (1g a cada 24 horas). A escala Glasgow na admissão foi de 15. Três dias após o início do antimicrobiano, a paciente apresentou um quadro de sonolência e evoluiu com piora da disfunção renal (Cr 3,20 mg/dL) e oligúria (diminuição da diurese), configurando uma IRA estágio 3. No mesmo dia, apresentou rebaixamento de nível de consciência e foi encaminhada para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com Glasgow 12, onde chegou a apresentar Glasgow 3 e necessitou de intubação. A possibilidade de infecção foi descartada pela ausência de microrganismos em cultura e pela cessação da febre. O cefepima foi suspenso. O medicamento foi ajustado de acordo com fórmula de Cockcroft-Gault (CG) durante o seu uso. O eletroencefalograma (EEG) realizado na admissão da UTI demonstrou disfunção cerebral difusa, sem estado de mal não convulsivo. Após cinco dias, um novo EEG foi realizado e nele foi identificado a permanência a disfunção cerebral difusa, agora mais evidente sobre o hemisfério cerebral direito, com a presença de ondas trifásicas que sugerem encefalopatia metabólica ou tóxica por drogas<sup>7</sup>. O monitoramento sérico do cefepima não estava disponível. A paciente manteve o estado comatoso, evoluindo com necessidade de hemodiálise, chegando a realizar uma sessão no 6º dia após a suspensão do cefepima, sem reversão dos sintomas. Dois dias após, uma nova sessão foi realizada, a paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica durante o procedimento, impossibilitando a realização da sessão. No dia seguinte, a paciente foi a óbito.

## Discussão

O efeito neurotóxico do cefepima foi relatado pela primeira vez em 1996<sup>8</sup>. A fisiopatologia pode estar relacionada com a inibição da liberação do ácido gama-aminobutírico (Gamma-AminoButyric Acid – GABA) ou inibição de receptores GABA-A<sup>9</sup>. O GABA é utilizado pelo cérebro como modulador da excitabilidade e atividade contínua neuronal, controlando a geração de oscilações de potencial de membrana<sup>10</sup>. Sendo assim, o tônus GABAérgico reduzido é visto como pró-convulsivante, enquanto o tônus GABAérgico aumentado geralmente tem um efeito anticonvulsivante<sup>11</sup>.

O principal fator de risco para neurotoxicidade é a disfunção renal e a falta de ajuste de dose do cefepima, o que leva ao acúmulo do fármaco no organismo<sup>12</sup>. A depuração do cefepima é 85% renal na forma inalterada, com uma meia-vida de 2 horas. Com a disfunção renal, a meia-vida do fármaco pode chegar a 13,5 horas<sup>13</sup>. Segundo o fabricante, a dose do cefepima deve ser ajustada conforme a taxa de depuração da creatinina, sendo recomendado ajuste a partir de um clearance de creatinina (ClCr) inferior a 50 mL/min. O ajuste de dose com base no ClCr deve ser utilizado em casos onde a função renal é normal e estável<sup>14</sup>.

A NIC também pode ocorrer nos casos em que há correção da dose de acordo com a função renal ou até mesmo na presença de função renal normal.

Em um estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre o ano de 2008 e 2009, foram estudados 1035 pacientes em uso de cefepima<sup>15</sup>. A incidência cumulativa de NIC foi de 1,9% na população selecionada, enquanto que na população com Taxa de Filtração Glomerular (TFG – conforme fórmula de Modification of Diet in Renal Disease- MDRD simplificada)  $\geq 60$  mL/min 1%, 59 a 30 mL/min 2,7%, 15 mL/min a 29 mL/min 5,4% e em pacientes com TFG  $<15$  mL/min 7,5%. Esses resultados demonstram que a incidência de NIC aumenta conforme a perda da função renal<sup>15</sup>.

As estimativas da função renal com base em cálculos de depuração de creatinina são validadas apenas para função renal estável. Em casos onde ocorre IRA ou em que a função renal está mudando rapidamente, essas medidas podem estar atrasadas em até 36 horas, superestimando ou subestimando de forma significativa a função renal atual. O recomendado é optar por não ajustar o antimicrobiano para evitar subdoses. Os  $\beta$ -lactâmicos podem esperar até 48 horas para então serem ajustados<sup>18</sup>.

Embora não exista um consenso em relação ao monitoramento sérico do cefepima, acredita-se que o limiar esteja em torno de 20 mg/L<sup>16</sup>. Alguns dados sugerem que a neurotoxicidade pode estar associada ainda a concentrações mínimas de cefepima superiores a 35 mg/L<sup>3</sup>. O monitoramento sérico pode contribuir para o uso seguro do medicamento, sendo necessário mais estudos para definir os limites terapêuticos<sup>12</sup>.

Além da disfunção renal, pacientes que apresentam danos na integridade da Barreira Hematoencefálica (BHE) devido à inflamação sistêmica, uremia ou infecção no Sistema Nervoso Central (SNC) estão mais propensos a NIC devido a maior penetração do cefepima<sup>16</sup>. Uma média de 10% do cefepima sérico atravessa a BHE, entretanto, alterações na função renal, diminuição na ligação as proteínas plasmáticas e acúmulo de ácido orgânico podem levar a um aumento em até 45%<sup>3</sup>. A idade do paciente também pode ser considerado um fator de risco, pacientes idosos estão mais propensos a apresentar NIC do que pacientes jovens<sup>9,7</sup>.

O desenvolvimento de sintomas relacionados a neurotoxicidade do cefepima ocorre em média dentro de 4 a 5 dias após o início da terapia e desaparecem em 3 a 4 dias após a suspensão do tratamento<sup>7</sup>. Pacientes com alterações no sensorio, comportamento ou até mesmo na cognição, podem ser considerados como suspeitos para NIC<sup>15</sup>. O eletroencefalograma pode ser realizado para confirmação do diagnóstico e até mesmo acompanhamento do paciente. A NIC pode desorganizar o traçado de base de um paciente de diferentes formas, podendo ser identificada antes do aparecimento dos sintomas. As substâncias neurotóxicas causam em um primeiro momento uma disfunção neuronal cortical difusa. Com o agravamento, as frequências dominantes passam da banda theta (4 a 7Hz) para banda delta (1 a 3Hz), causando alentecimento no EEG e levando a diminuição do nível de consciência do paciente de moderado a grave. A maior parte dos pacientes com NIC grave apresenta em seu EEG ondas agudas com morfologia trifásica (0,5 a 2Hz), na região frontal, difusamente distribuídas e bilaterais<sup>15</sup>. Apesar dos achados no EEG serem úteis, não são específicos apenas para o cefepima, podendo ser decorrente de outras causas como encefalopatias metabólicas e lesão cerebral causada por anóxia<sup>7</sup>.

Em alguns pacientes, podem ser observados achados compatíveis com estado de mal epilético não convulsivo, estado de mal epilético mioclônico e ondas agudas focais<sup>3</sup>.

O tratamento definitivo para a NIC é a descontinuação do cefepima<sup>16</sup>. Em uma meta-análise, a intervenção mais comum foi a retirada (81%) ou interrupção do tratamento com redução da dosagem (4%), levando a melhora clínica de 90% dos pacientes em até 3 dias<sup>3</sup>.

A hemodiálise remove rapidamente o cefepima do sangue e do Líquor Cefalorraquidiano, podendo ser utilizada para acelerar a recuperação, especialmente quando há risco de vida<sup>17</sup>. Em uma única sessão de 3 horas é possível remover 70% da dose devido a baixa ligação a proteínas plasmáticas (20%)<sup>13</sup>, baixo peso molecular e baixo volume de distribuição (18L ou 0.26 L/Kg em adultos)<sup>13,16</sup>.

## Conclusão

Embora o ajuste de dose tenha sido realizado com base no ClCr da paciente e corrigido para disfunção renal, a paciente apresentou reação adversa. Mesmo com a suspensão do medicamento e tentativa de hemodiálise, não houve mudanças no nível de consciência da paciente. A paciente recebeu a dose sem ajustes durante 24 horas, garantindo o alcance do nível sérico durante esse período. Após, o ajuste foi realizado para segurança da paciente tendo em vista que sua função renal continuou em queda. Outros fatores como a doença de base, DECH, disfunção renal, intolerância a dieta administrada por sonda, status inflamatório e até mesmo os motivos que levaram ao internamento podem ter contribuído para evolução do quadro e o desfecho desfavorável da paciente, ainda que os profissionais tenham realizado os procedimentos adequados para o caso.

A descrição de casos de NIC é importante para melhorar a compreensão sobre a fisiopatologia da reação adversa a fim de torná-la prevenível.

## Fontes de financiamento:

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu nenhum tipo de financiamento.

## Colaboradores:

DVPS, CV e PLG: concepção e projeto ou análise e interpretação de dados.

DVPS, CV e PLG: redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual.

DVPS, CV e PLG: aprovação final da versão a ser publicada.

DVPS, CV e PLG: responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

## Declaração de conflito de interesses:

Os autores declaram não possuírem conflitos de interesse.

## Referências

1. Maan G, Keitoku K, Kimura N, *et al.* Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review. J Antimicrob Chemother. 2022 Oct 28;77(11):2908-2921. doi: 10.1093/jac/dkac271.
2. Martin SI, Kaye KM. Beta-lactam antibiotics: newer formulations and newer agents. Infect Dis Clin North Am. 2004 Sep;18(3):603-19, ix. doi: 10.1016/j.idc.2004.04.006.
3. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, *et al.* Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. Crit Care. 2017 Nov 14;21(1):276. doi: 10.1186/s13054-017-1856-1.
4. Triplett JD, Lawn ND, Chan J, *et al.* Cephalosporin-related neurotoxicity: Metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus? J Clin Neurosci. 2019 Sep;67:163-166. doi: 10.1016/j.jocn.2019.05.035.
5. Kalil AC. Is cefepime safe for clinical use? A Bayesian viewpoint. J Antimicrob Chemother. 2011 Jun;66(6):1207-9. doi: 10.1093/jac/dkr138.
6. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA [Internet]. Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2007. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/diretrizes-de-nefrologia/>. Acesso em: 20/03/23.
7. Pettit NN, Han Z, Nguyen CT, Pisano J. Cefepime-Induced Encephalopathy, Single-Center Incidence, Complexities in Diagnosis. Open Forum Infect Dis. 2017 Dec 8;4(4):ofx265. doi: 10.1093/ofid/ofx265.
8. Wong KM, Chan WK, Chan YH, *et al.* Cefepime-related neurotoxicity in a haemodialysis patient. Nephrol Dial Transplant. 1999 Sep;14(9):2265-6. doi: 10.1093/ndt/14.9.2265.
9. Appa AA, Jain R, Rakita RM, Hakimian S, Pottinger PS. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. Open Forum Infect Dis. 2017 Oct 10;4(4):ofx170. doi: 10.1093/ofid/ofx170.
10. Benarroch E. What is the role of GABA Transporters in seizures? Neurology Sep 2021, 97(12):580-584; DOI: 10.1212/WNL.0000000000012574.
11. Schachter, SC. Antiseizure medications: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. UpToDate; 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-medications-mechanism-of-action-pharmacology-an>



- d-adverse-effects?search=Antiseizure%20medications:%20Mechanism%20of%20action,%20pharmacology,%20and%20adverse%20effects&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1. Acesso em: 11/01/2023.
12. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, *et al.* High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Oct;54(10):4360-7. doi: 10.1128/AAC.01595-08.
  13. Cefepime: Drug information. Uptodate; 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/cefepime-drug-information?search=CEFEPIME&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~107&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cefepime-drug-information?search=CEFEPIME&source=panel_search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1) . Acesso em: 11/01/2023.
  14. Cloridrato de cefepima: pó para solução injetável. Responsável técnico Sidnei Bianchini Junior. Cosmópolis- SP: Antibióticos do Brasil Ltda, 2017. Bula de remédio. Disponível em: <https://www.ablbrasil.com.br/wp-content/uploads/2018/05/Cefepima-Profissional.pdf>.
  15. Silva D. Encefalopatia induzida por cefepima: incidência e fatores de risco [dissertação de mestrado]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
  16. Lee SJ. Cefepime-induced neurotoxicity. *J Neurocrit Care.* 2019;12(2):74–84. doi: <https://doi.org/10.18700/jnc.190109>.
  17. Ruiz de Villa A, Charles K, Bassi R, Spencer S, Bazikian Y. Approach to Cefepime-Induced Neurotoxicity in the Setting of Chronic Kidney Disease: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2022 Jun 16;14(6):e26005. doi: 10.7759/cureus.26005.
  18. Hughes S, Heard KL, Mughal N, Moore LSP. Optimization of antimicrobial dosing in patients with acute kidney injury: a single-centre observational study. *JAC Antimicrob Resist.* 2022 Jul 25;4(4):dlac080. doi: 10.1093/jacamr/dlac080.

