GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ

FUNDAÇÃO HOSPITAL DE CLÍNICAS GASPAR VIANNA

GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA

RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

**FÁBIO LÚCIO NOGUEIRA DE LOUREIRO**

**VALÉRIA REGINA CRISTO ALVARES**

# NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL INTERNADOS NA FHCGV NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2008 À JANEIRO DE 2010.

616.61
L892n

BELÉM - PA

2011

**FÁBIO LÚCIO NOGUEIRA DE LOUREIRO**

**VALÉRIA REGINA CRISTO ALVARES**

**NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL INTERNADOS NA FHCGV NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2008 À JANEIRO DE 2010.**

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão de Residência em Clínica Médica da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna.

**Examinadores:**

_____

Nome / Instituição

_____

Nome / Instituição

Aprovado em: _____/_____/_____

Conceito:_____

*"A diferença entre o remédio e o veneno é a dose."*

Paracelso, 1538.

**RESUMO**

Metanálises, revisões sistemáticas e séries de casos têm mostrado que o uso de Cefepime está associado a uma maior mortalidade em relação a outros antibióticos de espectro semelhante, o que provavelmente está relacionado aos seus efeitos adversos neurotóxicos e indução de estado epilético não convulsivo. Nos pacientes com insuficiência renal, esse fenômeno parece ocorrer com maior frequência do que na população geral que recebe a droga. Este trabalho descreve uma série de doze casos de neurotoxicidade presumidamente induzida pelo cefepime em pacientes com insuficiência renal, internados na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna (FHCGV), no período de janeiro de 2008 à janeiro de 2010, em tratamento com o referido antimicrobiano. Os dados acerca da população de estudo foram coletados em prontuários médicos, por meio de um questionário padronizado e semi-fechado. Os pacientes tinham idade entre 49 e 86 anos (65,3 ± 14,6 anos em média), sendo em sua maioria do sexo masculino e todos com quadro de insuficiência renal crônica. Os sinais sugestivos de neurotoxicidade iniciaram-se entre 1 a 6 dias após introdução do cefepime, em média 2,6 ± 1,4 dias. Após a suspensão do cefepime esses mesmos sinais remitiram entre 1 e 8 dias, em média 3,5 ± 2,4 dias. As manifestações clínicas neurológicas mais frequentes foram confusão com desorientação têmporo-espacial, agitação psicomotora e rebaixamento do nível de consciência. A inadequação da dose para a função renal do paciente em uso da droga ocorreu em 83% dos pacientes, sendo este, provavelmente, um dos fatores determinantes no desenvolvimento da neurotoxicidade. Portanto, a utilização do cefepime necessita de farmacovigilância constante, especialmente em pacientes com insuficiência renal, por ser uma droga potencialmente neurotóxica que pode desencadear uma encefalopatia grave. A neurotoxicidade por cefepime ainda é uma condição subestimada pela maioria dos médicos, pois estes muitas vezes não estão atentos para a correção adequada da dose em pacientes nefropatas, levando ao acúmulo da droga no organismo e efeitos adversos neurológicos graves. O EEG é uma ferramenta de grande importância na definição diagnóstica desta condição, e deve ser realizado sempre que possível nestes pacientes, durante o quadro neurológico e após a resolução do quadro.

**Palavras-chave**: Cefepime; Neurotoxicidade; Insuficiência Renal.

**ABSTRACT**

Meta-analysis, systematic reviews and case series have shown that cefepime is associated with a higher mortality rate compared to other antibiotics with similar spectrum, which is probably related to its neurotoxic adverse events and non-convulsive status epilepticus induction. In renal failure patients, this phenomenon seems to occur more frequently than in the general population who receive the drug. This study describes a series of twelve cases of probable cefepime-induced neurotoxicity in patients with renal failure, admitted to Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna (FHCGV), from January 2008 through January 2010 who were treated with this antibiotic. Data about the study population were collected from medical records using a standardized questionnaire as a tool. The patients aged between 49 and 86 years (65.3 ± 14.6 years on average), being mostly male and all had chronic renal disease. The signs suggestive of neurotoxicity initiated 1-6 days after the introduction of cefepime, 2.6 ± 4 days on average. After discontinuation of cefepime these same signs remitted between 1 and 8 days (3.5 ± 2.4 days on average). The most frequent neurological manifestations were confusion with time-space disorientation, agitation and decreased level of consciousness. Inadequate dose of the drug according to patients renal function occurred in 83% of cases, this probably being one of the main determinants on development of neurotoxicity. Therefore, the use of cefepime needs constant surveillance, especially in renal failure patients, for it is a potentially neurotoxic drug which may trigger serious encephalopathy. Cefepime-induced neurotoxicity is still overlooked by many physicians, given the fact that they are not always alert to the correction of the drug dose in renal failure patients, rendering the drug to accumulate and cause serious neurologic adverse effects. EEG is a clinical tool of great importance on the diagnostic definition of this condition, and should be used whenever available during the time of neurologic symptoms and after their remission.

**Key-words**: Cefepime; Neurotoxicity; Kidney Failure.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....06
2. REVISÃO DE LITERATURA.....08
2.1. INSUFICIÊNCIA RENAL.....08
2.2. FARMACOLOGIA DO CEFEPIME.....12
2.3. NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME.....15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....28
4. RESULTADOS.....30
5. DISCUSSÃO.....37
6. CONCLUSÃO.....42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....44

APÊNDICE A: PROTOCOLO DE PESQUISA

APÊNDICE B: FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO A: CARTA DE ACEITE DA ORIENTADORA

ANEXO B: APROVAÇÃO DO CEP/FHCGV

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES


**Fig. 1** Paciente no quinto dia de cefepime, evoluindo com EENC e extrema agitação psicomotora. EEG mostra ondas agudas generalizadas a 2 Hz (BRAGATTI, 2005) p. 25

**Fig. 2** Mesmo paciente da figura 1, 5 minutos após diazepam EV. Ocorreram respostas clínicas e eletroencefalográfica (BRAGATTI, 2005) p. 26

## LISTA DE TABELAS


| | | |
|---|---|---|
| **Tabela 1** | Doses recomendadas de cefepime de acordo com a função renal (modificado de GILBERT *et al.*, 2008) | p. 19 |
| **Tabela 2** | Situações clínicas associadas a estado epiléptico não convulsivo (modificado de FERNÁNDEZ-TORRE, 2003) | p. 24 |
| **Tabela 3** | Características demográficas de pacientes com insuficiência renal que desenvolveram neurotoxicidade induzida por cefepime | p. 31 |
| **Tabela 4** | Prevalência de comorbidades entre pacientes com insuficiência renal que desenvolveram neurotoxicidade induzida por cefepime | p. 32 |
| **Tabela 5** | Sítio da infecção que suscitou o uso de cefepime entre a população de estudo | p. 32 |
| **Tabela 6** | Uso concomitante de outros antimicrobianos entre pacientes com insuficiência renal que desenvolveram neurotoxicidade por cefepime | p. 34 |
| **Tabela 7** | Famílias de antimicrobianos ministradas a pacientes com insuficiência renal que apresentaram neurotoxicidade por cefepime | p. 35 |
| **Tabela 8** | Manifestações sugestivas de neurotoxicidade entre doentes renais crônicos expostos em uso de cefepime | p. 35 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| **ALT** | Alanino transaminase |
| **AST** | Aspartato transaminase |
| **AVE** | Acidente vascular encefálico |
| **BDZ** | Benzodiazepínicos |
| **CAPD** | Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua/*Continuous Ambulatory Peritoneal Dyalisis* |
| **CCIH** | Comissão de Controle de Infecções Hospitalares |
| **CEP** | Comitê de Ética em Pesquisa |
| **DCC** | Depuração Calculada da Creatinina |
| **DM** | Diabetes *Mellitus* |
| **DRC** | Doença Renal Crônica |
| **EEG** | Eletroencefalograma |
| **EENC** | Estado epiléptico não convulsivo |
| **FHCGV** | Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna |
| **GABA** | Ácido Gama-amino butírico/*Gamaminobutiric acid* |
| **LES** | Lúpus eritematoso sistêmico |
| **PA** | Estado do Pará |
| **PBP** | Proteína ligadora de penicilina/*Penicilin Binding Protein* |
| **RNM** | Ressonância nuclear magnética |
| **SAME** | Serviço de Arquivo Médico e Estatística |
| **SIDA** | Síndrome da imunodeficiência adquirida |
| **SNC** | Sistema Nervoso Central |
| **TC** | Tomografia computadorizada |
| **TCE** | Traumatismo Crânio-Encefálico |

| | |
|---|---|
| **TFG** | Taxa de Filtração Glomerular |
| **TSR** | Terapia de Substituição Renal |
| **TP** | Tempo de Protrombina |
| **TTPa** | Tempo de Tromboplastina Parcial ativada |

## 1. INTRODUÇÃO

A Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna (FHCGV) é referência em saúde pública no Estado do Pará e Região Norte no atendimento de pacientes nefropatas, mantendo um Serviço de Terapia Renal Substitutiva em caráter ambulatorial e que também atende a demanda dos pacientes hospitalizados, cuja grande maioria é composta por pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) por diversas etiologias, destacando-se a Nefropatia Diabética e Hipertensiva dentre estas.

É de amplo conhecimento a complexidade do manejo clínico de tais pacientes, pelo seu maior risco cardiovascular, o desenvolvimento de distúrbios de coagulação e imunossupressão, dentre outros fatores agravantes. No decorrer da evolução da doença renal, apresentam com muita freqüência intercorrências infecciosas (pneumonias, infecção do trato urinário, sepse, infecção de cateter dúplo-lúmen de hemodiálise, infecção de fístula artério-venosa, peritonites), o que invariavelmente leva à adição de antibióticos na prescrição destes pacientes.

As drogas antibióticas da classe das Cefalosporinas são bastante utilizadas na prática clínica intra-hospitalar, principalmente por seu amplo espectro contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Destacam-se os agentes de 4ª geração (Cefepime e Cefpiroma) no tratamento de infecções nosocomiais graves, incluindo como indicações a seu uso a neutropenia febril em monoterapia, pneumonias, sepse, infecções do trato urinário, abdominais, cutâneas e de partes moles. Metanálises, revisões sistemáticas e séries de casos têm mostrado que o uso de Cefepime está associado a uma maior mortalidade em relação a outros antibióticos de espectro semelhante (YAHAV, 2007; SONCK, 2008; MAGANTI, 2008), além de uma freqüência maior de convulsões, característica não só dos Carbapenêmicos, mas também do grupo das Cefalosporinas (BARBHAIYA, 1990; ZEMRAK, 2009).

Esta maior mortalidade relacionada ao cefepime provavelmente está relacionada à indução de neurotoxicidade e estado epilético não convulsivo (EENC) (YAHAV, 2007). Considera-se neurotoxicidade por cefepime o quadro de sintomas neurológicos diversos (desorientação, agitação psicomotora, convulsões, alucinações, rebaixamento do nível de consciência, coma) que apresentem relação direta ao uso da droga, enquadrando-se na classificação de encefalopatias tóxicas, ou causando EENC, diagnosticado ao EEG. A

suspensão da droga após o diagnóstico proporciona, geralmente, a reversão completa do quadro clínico e eletroencefalográfico (FERNÁNDEZ-TORRE, 2003; BRAGATTI, 2008)

Nos pacientes renais crônicos, foi descrita uma maior incidência de neurotoxicidade e mortalidade com o uso do Cefepime, com casos apenas esporádicos sendo relatados na literatura (FISHBAIN, 2000; DIXIT, 2000; JALLON, 2000; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, 2001; CHATELLIER, 2002; BRAGATTI, 2005; DE SILVA, 2007; SONCK, 2008; THABET, 2009). Provavelmente, o subdiagnóstico desta condição pode estar contribuindo para a sua relativa baixa incidência, e, portanto, estes pacientes, muitas vezes, deixam de receber assistência adequada. O eletroencefalograma (EEG) é uma ferramenta muito importante para a confirmação diagnóstica e acompanhamento evolutivo nos casos suspeitos, porém sua indisponibilidade não altera de forma substancial a tomada de decisões na prática clínica, especialmente quando outras potenciais causas para o quadro neurológico já tiverem sido excluídas previamente (BRAGATTI, 2008; MAGANTI, 2008).

Na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, a neurotoxicidade pelo Cefepime em pacientes com insuficiência renal e suas complicações é um problema frequente observado em pacientes hospitalizados, talvez com uma incidência maior do que a relatada na literatura mundial. Portanto, torna-se evidente a necessidade de quantificar e qualificar a ocorrência do acometimento neurológico e a mortalidade relacionada a esta droga neste hospital, além de tentar identificar fatores contributivos ao seu surgimento.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

**Introdução:**

O reconhecimento da doença renal crônica como um problema de saúde pública está relacionado a nova definição e seu estadiamento pelo grupo de trabalho constituído pela *National Kidney Foundation* denominado *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – K/DOQI,* em 2002. Desde então, ficou evidente que a doença renal crônica é consideravelmente mais prevalente do que se pensava anteriormente (CRUZ, 2008).

Por se tratar de uma epidemia, torna-se importante a implementação de medidas preventivas para evitar seu desenvolvimento ou, quando esta já estiver instalada, retardar a sua progressão e proteger outros órgãos-alvo (AJEZEN, 2002).

A doença renal crônica é definida como lesão renal ou taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60ml/min/1.73m$^2$ de superfície de área corporal por 3 meses ou mais.

**Epidemiologia:**

O número de pacientes com falência funcional renal tratados por diálise no Brasil vem aumentando de maneira alarmante: eram 42.000 em 2.000 e cerca de 72.000 em 2006 (BRENNER, 2008)

A cada ano, cerca de 19.000 pacientes brasileiros desenvolvem insuficiência renal crônica e iniciam programa de terapia de substituição renal (TSR) (CRUZ, 2006).

Em estudo recente realizado por Cirillo *et al* (2006) na população de Gubbio, na Itália, os autores observaram prevalência de doença renal crônica estágios 3 a 5 menor que 1% em pacientes entre 18 e 24 anos e maior que 30% para os indivíduos com idade superior a 75 anos.

Mais recentemente, foram publicados os dados do estudo NHANES IV, realizado em amostra da população americana de 1998 a 2004. Nesse estudo, Coresh *et al* (2007) observaram um aumento na prevalência de albuminúria e filtração glomerular diminuída, comparativamente ao estudo NHANES III, realizado entre 1988 e 1994.

Na fase pré-dialítica, o numero de pacientes brasileiros nos diferentes estágios da doença renal crônica não é exatamente conhecido. Recentemente, Sesso (2007) estimou, a partir do numero de pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil e os percentuais

observados no estudo NHANES III, que existem cerca de 1,960 milhão de brasileiros adultos com filtração glomerular menos que 60ml/min/1.73m$^2$.

A doença renal crônica é multicausal, tratável de varias maneiras, controlável, mas incurável, progressiva e tem elevada morbidade e letalidade. Está associada a muitos custos pessoais, familiares, sociais e financeiros (BARROS, 2007).

**Fatores de Risco para DRC:**

Uma série de fatores de risco para o desenvolvimento da DRC tem sido descrita. Destes, os dois mais importantes são a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*. Outros fatores identificados são: historia familiar de hipertensão arterial, de *diabetes mellitus*, ou de doença renal, litíase urinaria, uropatias, transplante renal, refluxo vesicoureteral, infecção urinária frequente e uso de drogas nefrotóxicas. Além destes, alguns autores consideram como fatores de risco: idade avançada, tabagismo, dislipidemia, hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo, estado inflamatório, infecções sistêmicas e doenças auto-imunes (CIRILLO, 2006).

**Diagnóstico:**

O diagnóstico da insuficiência renal crônica faz-se com a presença de ritmo de filtração glomerular inferior a 60ml/min/1,73m$^2$ , por 3 meses ou mais. O uso de ultrassom ou de métodos radiográficos pode ajudar na detecção de lesões renais em portadores de doença renal crônica ainda com filtração glomerular dentro da normalidade (BRENNER, 2008).

Evidências mostram claramente que a identificação precoce e as intervenções ativas em portadores de insuficiência renal crônica podem melhorar a evolução desses pacientes. Assim, todo paciente considerado integrante de grupos de risco para doença renal crônica deve ser avaliado com os marcadores de lesão e disfunção renal.

**Definição do Grau de Disfunção Renal:**

A definição acurada do grau de função renal é importante para determinar o inicio, a gravidade e a progressão da doença renal crônica, para ajustar doses de medicamentos excretados pelos rins, para interpretar sintomas e sinais que podem acompanhar a síndrome

urêmica e para auxiliar na decisão de quando iniciar o tratamento dialítico ou indicar o transplante renal (BRENNER, 2008).

O valor da creatinina sérica tem sido o marcador usado pra avaliar a função renal, sendo anormal para valores acima de 1,5mg/dl em mulheres e 1,8mg/dl em homens. Especialmente nas fases iniciais da DRC, não é bom indicativo da disfunção renal por ser influenciado por fatores como idade, sexo, massa muscular, dieta, medicamentos, métodos laboratoriais de dosagem e substancias cromógenas (AJEZEN, 2002).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é aceita como a melhor medida global da função renal. Os valores normais, que estão relacionados a idade, sexo e superfície corporal, são cerca de 130ml/min/1,73m$^2$ em homens jovens e 120ml/min/1,73m$^2$ em mulheres jovens (STEVENS, 2006).

A depuração de creatinina em urina de 4 ou 24 horas é um exame muito preciso, porém, inconveniente na pratica clinica diária, por grandes possibilidades de erros, dificuldade de coleta adequada de urina, pelo custo e pelo grande tempo despendido.

Na prática clinica diária, a depuração calculada de creatinina (DCC) pode ser usada no diagnostico e estadiamento da disfunção renal. A DCC tem boa correlação com o ritmo de filtração de creatinina. A fórmula de Cockcroft-Gault é a mais usada para adultos (CRUZ, 2006).

O ritmo de filtração glomerular também pode ser determinado por marcadores de filtração exógenos, tais como radioisótopos, EDTA, ácido dietileno-triaminopentaacético, porém sua realização se aplica a pesquisas e não a rotina clinica por serem trabalhosos, consomem tempo, são caros e sujeitam o paciente a exposição radioativa (STEVENS, 2006).

**Estadiamento da DRC:**

Para efeitos clínicos, epidemiológicos, didáticos e conceituais, a DRC e dividida em 6 estágios funcionais, de acordo com o grau de função renal do paciente. Estes estágios são (ABENSUR, 2004):

**A) Fase de função renal normal sem lesão renal** - inclui pessoas integrantes dos chamados grupos de risco para o desenvolvimento da DRC (hipertensos, diabéticos, etc.) que ainda não desenvolveram lesão renal.

**B) Fase de lesão com função renal normal** - corresponde as fases iniciais de lesão renal com filtração glomerular preservada, ou seja, TFG acima de 90ml/min/1,73m$^2$.

**C) Fase de insuficiência renal funcional ou leve** - ocorre no inicio da perda da função renal. Nesta fase, os níveis de uréia e creatinina ainda sao normais, nao há sinais ou sintomas clínicos importantes de insuficiência renal e somente métodos acurados de avaliação da função renal irão detectar essas anormalidades. Compreende uma TFG entre 60 e 89ml/min/1,73m$^2$.

**D)** sintomas de uremia possam estar presentes de maneira discreta, o paciente mantem-se clinicamente bem. A avaliação laboratorial simples já nos mostra, quase sempre, níveis elevados de uréia e creatinina plasmáticos. Corresponde a uma TFG entre 30 e 59ml/min/1,73m$^2$.

**E) Fase de insuficiência renal clinica ou severa**- o paciente já apresenta sinais e sintomas marcados de uremia. Dentre estes a anemia, a hipertensão arterial, o edema, a fraqueza, o mal-estar e os sintomas digestivos são os mais precoces e comuns. Corresponde a uma TFG entre 15 e 29ml/min/1,73m$^2$.

**F) Fase terminal de insuficiência renal crônica**- corresponde a faixa de função renal no qual os rins perderam o controle do meio interno. Nesta fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático. Suas opções terapêuticas são os métodos de depuração artificial do sangue(diálise peritoneal ou hemodiálise) ou o transplante renal. Corresponde a uma TFG inferior a 15ml/min/1,73m$^2$.

**Alterações Fisiopatológicas:**

A presença de insuficiência renal crônica significa o aparecimento de múltiplas e sérias alterações clínico-laboratoriais decorrentes não só de falência deste órgão, como também de sobrecargas e comprometimento funcional de todos os demais órgãos e sistemas orgânicos. Tais alterações fisiopatológicas tornam-se mais marcadas quando a função renal fica abaixo de 30% da normalidade.

A insuficiência renal crônica acompanha uma série de condições que lesam os rins. Suas características clinicas, uremia ou síndrome urêmica, são muito uniformes, visto que a lesão renal final sempre consiste em destruição dos néfrons (SCHRIER, 2007).

**Quadro Clínico:**

Nas fases iniciais da insuficiência renal, o quadro clinico tende a ser muito discreto; quase sempre, o paciente apresenta nictúria e poliúria devido a perda da capacidade de

concentração urinária precoce; nas mulheres são frequentes as alterações menstruais. Anemia tem desenvolvimento insidioso e precoce. Nesta fase, predominam sinais e sintomas da doença sistêmica que está afetando a função renal.

Com o desenvolvimento do quadro urêmico, surgem mal-estar, fadiga, sintomas digestivos e distúrbios neurológicos mínimos. Como este quadro é inespecífico na maioria das vezes, não é incomum que sua relação com doença renal não seja prontamente estabelecida. Nas fases mais avançadas da insuficiência renal crônica, incluindo o período dialítico, a síndrome urêmica aflora em toda a sua plenitude (GREENBERG, 2009).

**Tratamento:**

O tratamento de pacientes portadores de insuficiência renal progressiva pode ser dividido em vários componentes, a saber (ABENSUR, 2004):

- Programa de promoção a saúde e prevenção primaria (grupos de risco para DRC).
- Identificação precoce da disfunção renal.
- Detecção e correção de causas reversíveis da doença renal.
- Diagnostico etiológico
- Definição e estadiamento da disfunção renal.
- Instituição de intervenções para retardar a progressão da doença renal crônica.
- Prevenir complicações da doença renal crônica.
- Modificar comorbidades comuns a estes pacientes.
- Planejamento precoce da terapia de substituição renal.

## 2.2. FARMACOLOGIA DO CEFEPIME

**Definição:**

O Cefepime é uma cefalosporina de quarta geração com um espectro de ação antimicrobiana mais amplo que das cefalosporinas de terceira geração e que inclui atividade frente a bactérias gram-positivas aeróbias. É um antibiótico bactericida que atua bloqueando os processos de síntese e reparação da parede bacteriana (CÁRDENAS, 2001).

Outra vantagem apresentada por este antibiótico é a sua estabilidade frente a hidrólise por muitas das betalactamases plasmidiais e cromossômicas, e a pequena capacidade de induzir betalactamases do tipo I, o que sugere que pode ser útil no tratamento de infecções resistentes a cefalosporinas mais antigas (BRAGATTI, 2005).

**Estrutura Química:**

Estruturalmente, o cefepime apresenta muitas similaridades com as cefalosporinas de terceira geração que contem um radical metoxiaminotiazídico na posição 7 do núcleo cefem básico. A inclusão de um amino quaternário com o grupo N-metil na posição 3 confere a cefalosporina um caráter que permite diferenciá-la do restante das cefalosporinas e que lhe proporciona uma grande capacidade de atravessar os canais porínicos das bactérias gram-negativas alcançando altas concentrações no espaço periplásmico e potencializando desta maneira sua atividade antibacteriana (BRAGATTI, 2008).

**Mecanismo de Ação:**

Os receptores farmacológicos dos antibióticos betalactâmicos, nos microorganismos susceptíveis, são as proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs). Nas bactérias gram negativas as PBPs 1, 2 e 3 são essenciais para a proliferação celular. A sensibilidade da bactéria a cefalosporinas específicas depende da sua afinidade por uma ou mais PBPs. As cefalosporinas de primeira geração exibem grande afinidade pelas PBPs das bactérias gram positivas enquanto as cefalosporinas de gerações posteriores mostram maior afinidade pelas PBPs das bactérias gram negativas.

As PBPs são estruturalmente idênticas as endopeptidases responsáveis pelos enlaces cruzados dos peptideoglicanos. Por causa de sua estrutura similar, as enzimas utilizam as cefalosporinas como substratos biológicos normais e reagem com eles formando ésteres estáveis porém inativos. Como resultado, a célula bacteriana cresce em forma de filamento ou esferoblasto, resultando em lise celular por não poder manter a pressão osmótica adequada (TAVARES, 2002).

**FARMACOCINÉTICA:**

**Absorção**

O Cefepime é completamente absorvido pela via intramuscular. A concentração sérica máxima através da transfusão endovenosa é 2 a 3 vezes superior que a administração intramuscular da mesma dose (BRUNTON, 2010).

**Distribuição:**

O Cefepime se distribui amplamente na maioria dos tecidos e fluidos corporais. De acordo com modelos experimentais, o cefepime mostra uma excelente penetração no liquido cefalorraquidiano, 20,2% da dose administrada (BRAGATTI, 2008).

**Metabolismo e Eliminação:**

O Cefepime é metabolizado em menos de 1%, sendo seus 2 metabólitos principais, N-metil pirrolidina n-óxido e N-metil pirrolidina. O resto do fármaco é eliminado através da via renal mediante filtração glomerular. Sua meia vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas (TAVARES, 2002).

**Situações Especiais** (RYBAC, 1996):

- Insuficiência renal: Devido a seu mecanismo de eliminação renal, através de filtração glomerular, as características farmacocinéticas do cefepime podem se modificar em pacientes com insuficiência renal.

  A hemodiálise e a hemofiltração reduzem significativamente a meia vida de eliminação a valores similares aos observados em pacientes com função renal normal. Entretanto, a diálise peritoneal continua não sendo tão eficaz para eliminar o cefepime da circulação sistêmica.
- Idosos: O volume de distribuição é maior em idosos e a meia vida de eliminação pode prolongar-se até 3 horas, devido a diminuição da depuração renal. Entretanto, isso não tem significado clínico e por isso geralmente não é necessário os esquemas posológicos em idosos que mantenham uma função renal normal para a sua idade.
- Infecção e fibrose cística: As diferenças observadas no perfil farmacocinético do cefepime em pacientes com infecções do trato respiratório inferior, sepse ou fibrose cística não são suficientes para estabelecer modificações posológicas.

**Eficácia Terapêutica:**

A maioria dos resultados publicados fazem referência a ensaios não comparativos, que demonstram que o cefepime administrado tanto por via intramuscular quanto por via endovenosa, é eficaz no tratamento das infecções do trato respiratório, bacteremias, infecções complicadas do trato urinário, infecções de pele e anexos cutâneos, assim como no tratamento das infecções abdominais e ginecológicas (CÁRDENAS, 2001; BRUNTON, 2010; RANG, 2007).

**Reações Adversas:**

O cefepime apresenta um perfil de tolerância similar ao da ceftazidima. A incidência de suspensão do tratamento por efeitos secundários se relaciona com a dose.

Os efeitos adversos que ocorrem com maior frequência são os gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarréia), dermatológicos (exantema, prurido) e flebite. Individualmente, a cefaleia é o evento adverso mais frequente nos pacientes tratados com cefepime.

Outras alterações pouco frequentes são: visão turva, confusão e leucopenia.

As alterações clinicamente relevantes dos valores laboratoriais são pouco frequentes. As provas de laboratório mais frequentemente alteradas são a positivação da prova de Coombs (BRUNTON, 2010).

## 2.3. NEUROTOXICIDADE PELO CEFEPIME:

Apesar das reações por hipersensibilidade pelos beta-lactâmicos serem os efeitos adversos mais comuns observados, a toxicidade também pode se manifestar no Sistema Nervoso Central (SNC). Os primeiros relatos de neurotoxicidade induzida por penicilinas datam de 1945, porém considera-se a sua ocorrência baixa (CHATELLIER, 2002). Além das penicilinas, os carbapenêmicos também podem estar relacionados a efeitos adversos no SNC, com potencial neurotóxico ainda maior, notadamente o imipenem, o primeiro antibiótico deste grupo disponível (NORRBY, 1996).

A intoxicação por drogas é uma causa importante de coma de origem desconhecida. Plum e Posner (1980) revisaram 500 casos de coma de origem desconhecida, e encontraram

326 (65%) com etiologia tóxica/metabólica, dos quais, 149 (30% do total de casos) eram intoxicação por drogas. As convulsões de causa tóxica fazem parte de uma das categorias sindrômicas descritas por Gerace (1998) no estudo de encefalopatias tóxicas.

Klion (1994), após realizar EEG em um paciente com meningite por *Pseudomonas* e insuficiência renal em tratamento com ceftazidima, relatou o primeiro caso de cefalosporina causando estado epilético não convulsivo. Anos depois, Fishbain (2000) fez descrição semelhante em paciente dialítico que tratava bacteremia por *Pantoea agglomerans*, desta vez com cefepime.

Neu (1996), em revisão sistemática avaliando grandes estudos Norte-americanos e Europeus sobre a segurança do cefepime (2.032 pacientes) comparando com a ceftazidima (1.456 pacientes) encontrou incidência semelhante de efeitos adversos neurológicos (3% vs. 2,7%), até mesmo em pacientes com disfunção renal. Os casos de crises convulsivas, sendo estes 3 pacientes com o cefepime e 4 pacientes com a ceftazidima, não foram atribuídos ao uso destas drogas por não serem estatisticamente significativos, portanto o cefepime apresentou bom perfil de segurança neste estudo.

Após a introdução do cefepime na prática clínica, em meados dos anos 90, esta droga passou a ser largamente utilizada no tratamento de infecções hospitalares graves, e, após mais de uma década de utilização, há vários relatos de encefalopatia induzida por este antibiótico. Bragatti (2008), em recente revisão sobre o assunto, encontrou mais de 60 descrições de casos em todo o mundo, notadamente em pacientes com alteração da função renal. Após a associação da utilização de cefepime em pacientes com insuficiência renal e EENC no relato de caso de Fishbain (2000), a grande maioria dos estudos apresenta série de casos em que todos os pacientes tiveram EEG com alterações características e confirmação diagnóstica (MARTÍNEZ-RODRIGUEZ, 2001; CHATELLIER, 2002; BRAGATTI, 2005; DE SILVA, 2007), porém há trabalhos como o de Sonck (2008) em que parte dos pacientes com neurotoxicidade não realizaram EEG, neste caso 3 pacientes de um total de 8.

Até a publicação de Yahav (2007), uma metanálise sobre a eficácia e segurança do cefepime, pouca atenção era dada ao seu potencial neurotóxico, já que havia apenas relatos de casos disponíveis na literatura. Este estudo, que possui o maior grau de evidência sobre a segurança no uso do cefepime, demonstrou um aumento de mortalidade entre os pacientes

utilizando esta droga em comparação com outros betalactâmicos, sendo que a população estudada era homogênea e possuía fatores de risco similares para mortalidade. Uma possível explicação oferecida pelos autores sugere que a encefalopatia não diagnosticada e/ou o estado epilético não convulsivo induzido pelo fármaco possa estar relacionada ao aumento de mortalidade e morbidade nestes pacientes, já que este quadro pode ser difícil de reconhecer em idosos, especialmente se não há história de crises convulsivas.

A segunda explicação dada pelos autores deste estudo é a possível ineficácia antimicrobiana *in vivo*, dadas algumas discrepâncias entre resultados *in vitro* e *in vivo* com o uso do cefepime, explicadas por concentrações teciduais baixas e considerações farmacocinéticas em pacientes com função renal instável, o que pode dificultar a manutenção de níveis de antibiótico na faixa terapêutica, especialmente se há necessidade de manter-se uma concentração inibitória mínima (CIM) ≥ 8 mg/L. Desta forma, em pacientes com clearance de creatinina ≤ 50 ml/min, há evidências para realizar a monitoração dos níveis séricos da droga, assim evitando doses baixas que comprometeriam o tratamento, ou doses altas que poderiam causar neurotoxicidade (CHAPUIS, 2010).

Por conta destes achados, o *US Food and Drug Administration* (FDA) publicou uma nota de advertência e solicitou mudanças no rótulo do produto para alertar sobre o potencial para o aumento de mortalidade (UNITED STATES OF AMERICA, FDA ALERT, 2009). Em resposta a estes alertas, várias instituições mobilizaram-se para diminuir o uso do cefepime, ou até mesmo eliminá-lo.

**Efeitos adversos:**

Os efeitos adversos principais provavelmente relacionados ao cefepime durante avaliações da droga em ensaios clínicos conduzidos na América do Norte (n=3125 pacientes tratados com cefepime em doses recomendadas, entre 500mg e 2g EV 12/12h) foram (FDA, 2003): reações locais (3%), incluindo flebite (1,3%), dor e/ou inflamação (0,6%) e rash cutâneo (1,1%); colite, diarréia, febre, cefaléia, náusea, moniliase oral, prurido, urticária, vaginite e vômitos (menos de 1%, porém maior do que 0,1%). Na dose de 2g de 8/8h, a incidência de efeitos adversos foi maior: rash (4%), diarréia (3%), náusea (2%), vômitos (1%),

prurido (1%), febre (1%) e cefaléia (1%). Alterações laboratoriais, independente da relação com o cefepime, foram: teste de Coombs positivo sem hemólise (16,2%), hipofosfatemia (2,8%), aumento de ALT (2,8%) e AST (2,4%), eosinofilia (1,7%), TTPa alterado (1,6%) e TP (1,4%). Elevação de fostatase alcalina, uréia, cálcio, creatinina, fósforo, potássio e bilirrubina total; e redução de cálcio, hematócrito, neutrófilos, plaquetas e leucócitos apresentaram uma incidência menor que 1%, porém maior que 0,1%.

**Fatores que predispõem o cefepime à neurotoxicidade:**

Existem várias propriedades-chave do cefepime que podem contribuir para a neurotoxicidade. A primeira é a facilidade com que a droga penetra na maioria dos tecidos, incluindo o sistema nervoso central (SNC). O cefepime facilmente atravessa a barreira hemato-encefálica, e é frequentemente usado no tratamento de infecções do SNC, porém esta característica também pode levar à neurotoxicidade (BARBHAIYA, 1990).

A farmacocinética e farmacodinâmica do cefepime também podem explicar os efeitos no SNC. A droga é eliminada primariamente nos rins, sendo 85% na forma inalterada. Sua meia-vida é de aproximadamente 2 horas em pacientes sem insuficiência renal, mas é significativamente prolongada (até 19 horas) em pacientes com função renal comprometida (BARBHAIYA, 1990). A menos que as doses sejam ajustadas nestes pacientes, pode haver acúmulo da droga e conseqüente toxicidade dose-relacionada, e, em pacientes sem alteração renal, a dose prescrita deve ser alta (2g de 8/8h) para manter-se a CIM acima de 8mg/L durante mais de 50% do tempo de intervalo entre as doses, o que poderia aumentar a chance de neurotoxicidade em pacientes mais gravemente enfermos (FREI, 2008). Os ajustes das doses de cefepime conforme a função renal são especificados na tabela 1.

**Tabela 1. Doses recomendadas de cefepime de acordo com a função renal (Modificado de GILBERT et al., 2008).**

| Função renal normal | Clearance de creatinina estimado, ml/min | | | Suplemento para hemodiálise e CAPD |
|---|---|---|---|---|
| | > 50-90 | 10-50 | < 10 | |
| 2g 8/8h (dose máxima) | 2g 8/8h | 2g 12/12h ou 24/24h | 1g 24/24h | HEMO: adicionar 1g pós-HD;<br>CAPD: 1-2g 48/48h |

Assim como com outros betalactâmicos, o antagonismo do receptor inibitório ácido gama aminobutírico (GABA), o maior neurotransmissor inibitório do SNC, foi implicado como o mecanismo da neurotoxicidade pelo cefepime. Sugimoto et al. (2003) demonstraram que o mecanismo das convulsões é mediado predominantemente pela inibição da função dos receptores $GABA_A$ ($GABA_A$-R) e não pela modulação dos receptores NMDA. Os autores utilizaram sete cefalosporinas diferentes (incluindo o cefepime) e examinaram sua atividade convulsiva utilizando modelos *in vivo* (injeção direta dos antibióticos no ventrículo lateral do cérebro de camundongos) e *in vitro*. Para testar a capacidade dos antibióticos de modular a função dos $GABA_A$-R diretamente, foram examinados os efeitos das drogas em correntes de $Cl^-$ GABA-induzidas utilizando $GABA_A$-R $\alpha1\beta2\gamma$ de roedores expresso de forma heteróloga em oócitos de *Xenopus*. Neste sistema, a aplicação do GABA em concentrações equivalentes ao valor $ED_{20}$ (doses produzindo efeitos em 20% do grupo utilizando a droga) gera fortes correntes de $Cl^-$ durante um período de horas com dessensibilização irreversível mínima da resposta.

Os $GABA_A$-R consistem em proteínas de membrana pentaméricas que operam como canais de $Cl^-$ ligados ao GABA. Estes receptores são mais claramente distinguidos através de sua arquitetura de sub-unidade, que em cérebro de mamíferos compreendem sete diferentes classes de subunidades, geradas por combinações entre α-, β- e γ- . O ligante GABA é o componente endógeno responsável pela abertura do receptor, para que os íons $Cl^-$ formem um gradiente eletroquímico e levem ao efeito inibitório na atividade neuronal.

No cérebro, o bloqueio das correntes de $Cl^-$ GABA-induzidas por antagonistas do GABA levam à despolarização do potencial de membrana pós-sináptico. Portanto, os antagonistas do $GABA_A$, como as cefalosporinas, podem induzir convulsões através do bloqueio de respostas inibitórias mediadas pelos $GABA_A$-R.

**Encefalopatia induzida por cefepime – Aspectos clínicos:**

Cefaléia e tonturas são os efeitos adversos neurológicos mais comuns associados ao cefepime na população geral (3,2%), assim como a neutropenia e episódios hemorrágicos são os efeitos não-neurológicos mais comuns (BHARBAIYA, 1990; NEU, 1996). Entretanto, há vários relatos de caso e série de casos mostrando que esta droga pode causar uma ampla gama de distúrbios neurológicos profundos, incluindo alterações no estado mental, mioclonias, asterixis, coma, crises convulsivas e estado epilético; não há números concretos sobre sua incidência. A neurotoxicidade foi relatada com o uso de cefalosporinas de todas as gerações, especialmente o cefepime (SLAKER, 1991; HERISHANU, 1998; CHATELLIER, 2002; ABANADES, 2004; CAPPARELLI, 2005; MAGANTI, 2006; DE SILVA, 2007; SONCK, 2008).

A maior série de casos, uma revisão retrospectiva conduzida por Chow *et al* (2003), incluiu 42 casos de neurotoxicidade pelo cefepime e 12 casos de neurotoxicidade pela ceftazidima. Os autores observaram que mais de 95% dos pacientes exibiam confusão mental com desorientação têmporo-espacial. Além disso, 33% e 13% desenvolveram mioclonias e crises convulsivas, respectivamente. A latência entre a apresentação dos sintomas até o diagnóstico foi de 5 dias no grupo do cefepime, possivelmente devido ao baixo índice de suspeição, pelos médicos, do potencial neurotóxico desta droga, e, portanto, diagnóstico tardio desta condição.

A maioria dos relatos descrevem efeitos neurotóxicos em pacientes com insuficiência renal, muito provavelmente devido à farmacocinética da droga, que favorece o aumento da sua concentração sérica nestes pacientes (CHATELLIER, 2002; PAI, 2006). Uma série de casos descreveu 8 pacientes com insuficiência renal que foram tratados com cefepime e subsequentemente desenvolveram um espectro de sintomas que variava desde confusão, agitação, afasia global e coreoatetose, até convulsões e coma (SONCK, 2008). A latência até o início dos sintomas variou de 1 a 10 dias; todos os pacientes foram à óbito dentro de 6 semanas após os sintomas iniciais. Não há correlação clínico-patológica entre a

neurotoxicidade presumida e a causa da morte, apesar do relato de que os sintomas neurológicos pioraram em 3 pacientes após suspensão do uso do cefepime.

De Silva *et al* (2007) relataram 3 pacientes asiáticos que desenvolveram encefalopatia tóxica e mioclonias secundárias ao uso de cefepime. Os indivíduos apresentavam insuficiência renal ou hepática, e tinham indicações variadas para o uso do antibiótico. Todos os pacientes tinham EEGs que mostravam ondas trifásicas semiperiódicas que variavam entre 0,5 a 2 Hertz, com predileção pelas regiões fronto-temporais. Assim que o cefepime foi suspenso e houve remissão dos sintomas, os EEGs de controle apresentavam resolução das ondas trifásicas, enquanto ondas lentas intermitentes generalizadas persistiram em 2 pacientes. As ondas trifásicas podem ser encontradas em pacientes com encefalopatias metabólicas, incluindo aquelas secundárias às disfunções renal ou hepática; entretanto, nenhum dos pacientes evoluiu com piora das doenças renais ou hepáticas de base enquanto estava em uso de cefepime. Estas observações também destacam a característica reversível desta encefalopatia tóxica.

Existem vários relatos de estado epilético não convulsivo (EENC), como a descrição de uma paciente espanhola de 66 anos de idade com leucemia mielóide aguda que desenvolveu febre, e subsequentemente foi tratada com esquema antibiótico empírico que incluía o cefepime (PLENSA, 2004). Houve evolução para insuficiência renal 10 dias depois, assim como estado mental alterado em paralelo com evidências de EENC ao EEG. Clonazepam e ácido valpróico foram utilizados para combater a atividade epileptiforme no EEG, com melhora do quadro neurológico após 48 horas da suspensão do cefepime. As drogas antiepiléticas foram descontinuadas após vários dias, e não houve recorrência do EENC, o que corrobora a existência da relação causal. Um alto grau de suspeição deve existir para o diagnóstico do EENC, já que o paciente pode apresentar um espectro muito variável, de confusão a um estado francamente comatoso, sem outros sinais.

A neurotoxicidade induzida por cefepime tem sido observada na ausência de insuficiência renal. Um paciente de 85 anos que desenvolveu estado mental alterado que evoluiu de *delirium* para o coma enquanto estava em uso de cefepime, sem disfunção renal, foi relatado por Capparelli *et al* (2005). Após a descontinuação da droga, o estado mental do paciente melhorou em menos de 36 horas. De forma semelhante, Maganti *et al* (2006)

descreveram um caso de ECNE com achados eletroencefalográficos característicos em um paciente sem disfunção renal. Isto torna de extrema importantância o fato da neurotoxicidade pelo cefepime poder ocorrer em pacientes idosos na ausência de qualquer outro fator de risco, apesar desta população poder apresentar um declínio no clearance de creatinina relacionado à idade.

**Estado epilético não convulsivo e toxicidade pelo cefepime:**

O EENC é uma condição clínica que a maioria dos investigadores consideram um desafio diagnóstico. A diversidade e natureza das manifestações clínicas, a exigência de um EEG para estabelecer o diagnóstico definitivo e a dificuldade da interpretação dos achados encefalográficos, são algumas razões que justificam estas afirmações (FERNÁNDEZ-TORRE, 2003).

É definido como uma condição epilética de duração superior a 30 minutos, na qual existe atividade epileptiforme contínua ou recorrente no EEG, responsável por uma síndrome neurológica com sintomas diversos, que abrangem desde distúrbios de comportamento até o coma (KAPLAN, 1996; SCHOLTES, 1996). Todos estes sintomas devem aparecer na ausência de atividade convulsiva ostensiva (tônica, clônica ou tônico-clônica). No entanto, podem ser observadas manifestações motoras sutis, como mioclonias palpebrais, automatismos manuais ou oroalimentares, discretas posturas distônicas de extremidades ou nistagmo. A alteração do estado mental pode variar amplamente, desde uma discreta falta de atenção ou bradipsiquia até profundo estupor. Do ponto de vista farmacológico, a administração endovenosa de benzodiazepínicos leva à supressão da atividade anormal no EEG, acompanhada de normalização ou melhora imediata do estado mental, também considerações bastante relevantes para estabelecer um diagnóstico correto (FERNÁNDEZ-TORRE, 2003).

Classicamente, distinguem-se dois tipos principais de EENC segundo as alterações eletroencefalográficas ictais (TREIMAN, 1995; SALAS-PUIG, 1996): EENC generalizado ou de ausência; EENC parcial. Clinicamente, a existência ou não de alterações da consciência durante o episódio ainda permite distinguir dois subtipos de EENC parcial: EE parcial simples

(sem alteração de consciência); EE parcial complexo (com alteração de consciência). Entretanto, nem sempre é possível reconhecer o tipo de EENC com base nos achados do EEG. As alterações eletroencefalográficas ictais nos EE parciais complexos, por exemplo, são muito diversas e se detectam com freqüência alterações generalizadas e difusas na evolução dos mesmos. Portanto, há circunstâncias clínicas nas quais a presença de alterações generalizadas no EEG não significa necessariamente que estamos diante de um EENC generalizado, tornando muito importante o conhecimento da história clínica do paciente, já que a classificação final requer uma adequada correlação eletro-clínica.

Cada subtipo de EENC apresenta potencial de dano neuronal distinto, sendo o EE generalizado tonico-clônico o que tem a maior necessidade de controle precoce, a fim de evitar-se sua elevada morbidade e mortalidade. Entretanto, existem muitas discussões e controvérsias em relação aos efeitos neuronais do EEPC. Existem autores que preconizam o tratamento agressivo desta condição, baseados na crença de possíveis danos cerebrais com seqüelas neurológicas permanentes (KRUMHOLZ, 1995; KRUMHOLZ, 1999). Há descrições de série de casos com 10 pacientes com déficit neurológico ou falecimento após um episódio de EEPC (KRUMHOLZ, 1995), porém este estudo recebeu várias críticas que consideram insuficientes as evidências expostas pelos autores, já que a existência de patologias cerebrais concomitantes (acidente vascular encefálico, encefalite) podem ter contribuído para as seqüelas neurológicas em 7 destes 10 pacientes. Além disso, existem achados histopatológicos de dano neuronal em modelos animais – perda de neurônios hipocampais – secundário ao EENC, provocado por métodos farmacológicos ou elétricos (HOSFORD, 1999). Outro, por sua vez, consideram insuficientes as provas que demonstram a existência de danos neurológicos reais (DRISLANE, 1999).

A etiologia mais comum do EENC é a epilepsia, porém este também pode surgir como uma complicação de uma determinada doença subjacente ou determinado tratamento, como é o caso da neurotoxicidade pelo cefepime (Tabela 2).

O EENC pode ser associado à administração de diversos fármacos. Cefalosporinas como o cefepime, ceftriaxona e ceftazidima, anticonvulsivantes como a tiagabina ou quimioterápicos como a ifosfamida estão implicados neste processo induzindo EENC por

mecanismos distintos, geralmente envolvendo os receptores NMDA ou GABA (MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, 2001; DIXIT, 2000; ECKARDT, 1998; WENGS, 1993).

**Tabela 2. Situações clínicas associadas à EENC. (Modificado de FERNÁNDEZ-TORRE, 2003)**

| | |
|---|---|
| *Encefalopatia anóxica* | *SIDA* |
| *Neoplasias* | *Tratamento com cefepime* |
| *Lúpus eritematoso sistêmico* | *Tratamento com ceftriaxona* |
| *Púrpura trombocitopênica trombótica* | *Tratamento com ceftazidima* |
| *Acidente vascular encefálico* | *Tratamento com ifosfamida* |
| *Doença de Creutzfeldt-Jakob* | *Tratamento com tiagabina* |
| *Esclerose múltipla* | *Hipertireoidismo* |
| *Neurossífilis* | *Traumatismo cranioencefálico* |

**Interpretação do EEG na neurotoxicidade por cefepime**

Na interpretação de achados eletroencefalográficos em pacientes confusos é imprescindível o conhecimento das várias etiologias de EENC além da epilepsia – hipóxia, causas metabólicas, infecciosas, degenerativas e tóxicas – que podem associar-se com um traçado francamente epileptiforme (KRUMHOLZ, 1999). A encefalopatia metabólica, por exemplo, está mais relacionada a traçados trifásicos no EEG, porém com baixa especificidade, já que há vários relatos de outras condições que podem se associar a este padrão eletroencefalográfico, incluindo o uso de cefalosporinas (MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, 2001; WENGS, 1993; CHOW, 2001).

Há divergências se as causas tóxicas de neurotoxicidade, como o tratamento com cefepime, podem apresentar traçados que podem ser classificados como EENC. Apesar da maioria dos autores concordarem com a denominação de EENC nestes casos (KAPLAN, 2002; DIXIT, 2000; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, 2001; CHOW, 2001), outros consideram como encefalopatia os quadros de descargas generalizadas de ondas agudas periódicas de ritmos

bi e trifásicos (freqüências rápidas), que são característicos de causas tóxicas (Figura 1) (BRAGATTI, 2005; JALLON, 2000). Esta controvérsia em torno da nomenclatura que enquadra a neurotoxicidade pelo cefepime ocorre pela semelhança do traçado ao EEG com outras condições e pela ausência de uma classificação padronizada para estes casos.

A confirmação do diagnóstico de neurotoxicidade por cefepime apenas pode ser realizada através do EEG, sendo comumente considerado um traçado compatível o padrão contínuo bilateral com atividade de ondas agudas trifásicas e rítmicas (2-3 Hz) que apresenta fase positiva de alta voltagem, precedida e também seguida por uma onda negativa de amplitude menor; entretanto, como o traçado pode variar nos casos de encefalopatia tóxica, outros padrões podem ser aceitos para o diagnóstico, dependendo da interpretação do Neurologista que realiza o exame.

A abolição das ondas agudas rítmicas pela administração de benzodiazepínicos (BDZ) tem sido referida como critério diagnóstico de encefalopatias tóxicas, incluindo a relacionada ao cefepime (Figura 2). No entanto, é possível que ondas agudas resultantes de encefalopatias metabólicas (não-epiléticas) respondam aos BDZ (HANDFORTH, 1994; FOUNTAIN, 2001; BRAGATTI, 2005). Claramente, uma marcada melhora clínica é a resposta preferida para confirmar o diagnóstico de EENC (BRENNER, 2002). Por outro lado, uma não-resposta ou uma resposta clínica pobre ao BZD, também são previstas nestes casos.

**Figura 1. Paciente no quinto dia de cefepime, evoluindo com EENC e extrema agitação psicomotora. EEG mostra ondas agudas generalizadas a 2 Hz (BRAGATTI, 2005).**

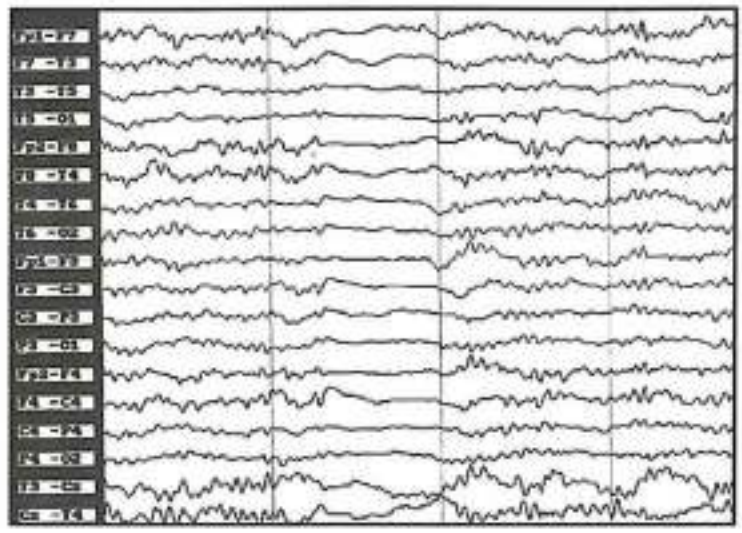


**Figura 2. Mesmo paciente da figura x, 5 minutos após diazepam EV. Ocorreram respostas clínicas e eletroencefalográfica (BRAGATTI, 2005).**

Um alto índice de suspeita clínica em pacientes em uso de cefepime, um minucioso conhecimento do estado metabólico do paciente e sua história clínica, uma adequada interpretação das alterações do EEG, além da administração endovenosa de benzodiazepínicos durante o exame são fatores importantes para se estabelecer um diagnóstico correto. A suspensão da droga após o diagnóstico proporciona, geralmente, a reversão completa do quadro clínico e eletroencefalográfico (FERNÁNDEZ-TORRE, 2003; BRAGATTI, 2005).

## 3. OBJETIVOS

Geral:

Descrever uma série de doze casos de neurotoxicidade presumidamente induzida pelo cefepime em pacientes com insuficiência renal atendidos na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Belém, Pará, Brasil.

Específicos:

1) Descrever as manifestações neurológicas mais comuns entre casos presumidos de neurotoxicidade induzida por cefepime;

2) Identificar possíveis fatores de risco para a ocorrência de manifestações neurológicas em pacientes com insuficiência renal que fazem uso de cefepime;

3) Sugerir um algoritmo de conduta nos casos suspeitos de neurotoxicidade pelo cefepime.

## 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo tem delineamento observacional, transversal e retrospectivo, de caráter analítico-descritivo. A população de estudo é compreendida de pacientes com insuficiência renal que tiveram o cefepime como alternativa para tratamento de quadro infeccioso durante internação hospitalar na FHCGV, no período de janeiro de 2008 à janeiro de 2010.

**Foram critérios de inclusão:**

1) Apresentar insuficiência renal (definida pela dosagem de creatinina sérica > 1,5 mg/dl prévia ao uso de cefepime), em uso de método dialítico ou não.

2) Ter mais de 18 anos de idade.

3) Ter sido internado na FHCGV no período de janeiro de 2008 à janeiro de 2010 por um período mínimo de 3 dias.

4) Ser matriculado no hospital, com prontuário nos arquivos do Serviço de Apoio Médico e Estatístico da Fundação (SAME/FHCGV).

5) Ter utilizado cefepime como antimicrobiano durante o período de internação.

**Foram critérios de exclusão:**

1) Portadores de comorbidades sabidamente indutoras de neurotoxicidade, como a presença de patologia psiquiátrica (como esquizofrenia, depressão maior, transtorno de humor bipolar), neurológica (como coma, TCE, neuropatia alcoólica) e utilização de drogas ilícitas (cocaína, anfetaminas)

2) Indivíduos que apresentaram condições agudas que possam representar vieses por alterar o *status* neurológico do doente, como distúrbios ácido-básicos, hidroeletrolíticos, sepse grave/choque séptico, hipoxemia e/ou hipercapnia.

A investigação da população de estudo foi realizada através da pesquisa nos prontuários médicos, arquivados do SAME/FHCGV e/ou no do setor de Gerência de Risco e na Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH).

Como instrumento de coleta de dados, foi utilizado questionário padronizado, semi-fechado (Apêndice A).

Para descrever as características de base da população de estudo, as variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão. As variáveis categóricas serão apresentadas em números absolutos e seus percentuais. A estatística descritiva foi processada com o auxílio do *software* Microsoft Excel for Mac 2011®.

Foram considerados sintomas sugestivos de neurotoxicidade induzida por cefepime as manifestações ocorridas em até 10 dias do uso deste antimicrobiano, listadas a seguir: (1) alucinação; (2) rebaixamento do nível de consciência; (3) confusão/desorientação; (4) distúrbios do comportamento; (5) agitação psicomotora; (6) afasia; (7) convulsões; (8) sinais piramidais associados a acometimento generalizado do SNC. Déficits neurológicos focais e localizatórios não foram considerados como sugestivos de neurotoxicidade induzida.

A confirmação do diagnóstico de neurotoxicidade por cefepime somente é realizada com a realização de EEG e resultado com traçado compatível durante o quadro, mais comumente um padrão contínuo bilateral e atividade de ondas agudas trifásicas e rítmicas (2-3 Hz), com fase positiva de alta voltagem que é precedida e também seguida de uma onda negativa de amplitude menor; entretanto, como o traçado pode variar nos casos de encefalopatia tóxica, outros padrões podem ser aceitos para o diagnóstico, dependendo da interpretação do Neurologista que realiza o exame.

Os dados que pudessem revelar a identidade dos pacientes incluídos foram omitidos. Os procedimentos foram conduzidos sob os preceitos da Declaração de Helsinque. A execução deste trabalho foi precedida por encaminhamento de anteprojeto para análise e julgamento do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CEP/FHCGV), protocolo No 149/10, tendo sido aprovado em 27/10/2010 (Anexo A).

## 5. RESULTADOS

Ao todo foram contabilizados 389 casos de pacientes adultos que fizeram uso de cefepime na FHCGV, no período estudado. Dentre estes, foram excluídos 98 doentes conforme os critérios de inclusão e exclusão do estudo, restando 291 indivíduos elegíveis. Deste total, 159 (54,6%) apresentavam níveis séricos de creatinina maiores do que 1,5 mg/dl no início do uso da droga, e em apenas 12 (4,12%) doentes foram registradas nos prontuários observações de sintomas neurológicos iniciados após administração de cefepime que apresentaram remissão completa após sua suspensão, todos quadros compatíveis com neurotoxicidade por este antibiótico. Esses pacientes tinham idade entre 49 e 86 anos (65,3 ± 14,6 anos em média), sendo em sua maioria do sexo masculino (Tabela 3) e todos com quadro de insuficiência renal crônica. Não houve nenhum caso de paciente suspeito de neurotoxicidade com insuficiência renal aguda.

Quatro (33,3%) dos pacientes apresentavam doença renal crônica não dialítica em estágio IV. Os oito (66,6%) restantes eram renais terminais, dos quais apenas um praticava a modalidade peritoneal (1/8; 12,5%) e a maioria tinha a hemodiálise como método dialítico (7/8; 87,5%). Apenas um (8,3%) paciente era procedente da comunidade. Os demais onze (91,7%) já se encontravam internados em enfermarias clínicas. A enfermaria de Clínica Médica foi o setor com o maior numero de casos, 10 (83,3%); seguida por SAT (emergência cardiológica), 1 caso (8,3%); e enfermaria de Cardiologia, 1 caso (8,3%). Não foi registrado nenhum paciente com suspeita de neurotoxicidade por cefepime na UTI adulto, sendo que a grande maioria dos pacientes que fizeram uso deste antibiótico neste setor encontrava-se em vigência de sedação e ventilação mecânica.

**TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL QUE DESENVOLVERAM NEUROTOXICIDADE INDUZIDA POR CEFEPIME**

| | | n | % |
|---|---|---|---|
| Idade (anos) | | | |
| | < 21 | 0 | 0,0 |
| | 21-30 | 0 | 0,0 |
| | 31 – 40 | 0 | 0,0 |
| | 41 – 50 | 2 | 16,7 |
| | 51 – 60 | 4 | 33,3 |
| | > 60 | 6 | 50,0 |
| | Total | 12 | 100,0 |
| Sexo | | | |
| | Masculino | 8 | 66,7 |
| | Feminino | 4 | 33,3 |
| | Total | 12 | 100,0 |

FONTE: SAME/FHCGV

Diabetes e hipertensão arterial foram identificadas como provável etiologia da doença renal crônica em 66,7% dos doentes; hipertensão isoladamente em 33,3%, sem serem identificadas quaisquer outras possíveis causas.

Além de diabetes e hipertensão arterial, insuficiência cardíaca figurou como comorbidade prevalente nestes pacientes (tabela 4). Nenhum deles tinha histórico de convulsão ou condição neuropsiquiátrica conhecida.

Infecções respiratórias e do trato urinário foram as condições que mais frequentemente levaram a prescrição do cefepime como agente antimicrobiano de escolha (tabela 5).

**TABELA 4 – PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ENTRE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL QUE DESENVOLVERAM NEUROTOXICIDADE INDUZIDA POR CEFEPIME**

| | n | % |
|---|---|---|
| Diabetes | 8 | 66,7 |
| Hipertensão Arterial | 5 | 41,7 |
| Insuficiência Cardíaca | 3 | 25,0 |
| Doença aterosclerótica coronariana | 2 | 16,7 |
| Arritmia | 2 | 16,7 |
| Trombose Venosa Profunda | 1 | 8,3 |
| Bexiga Neurogênica | 1 | 8,3 |

FONTE: SAME/FHCGV

**TABELA 5 – SÍTIO DA INFECÇÃO QUE SUSCITOU O USO DE CEFEPIME ENTRE A POPULAÇÃO DE ESTUDO**

| | n | % |
|---|---|---|
| Aparelho respiratório | 7 | 58,4 |
| Trato urinário | 3 | 25,0 |
| Endocardite bacteriana | 1 | 8,3 |
| Partes moles | 1 | 8,3 |
| Total | 12 | 100,0 |

FONTE: SAME/FHCGV

Nenhum dos pacientes apresentava hipoglicemia, distúrbio ácido-base, disbalanço hidroeletrolítico ou qualquer condição metabólica que predispusesse a convulsões – dados não tabulados graficamente. Nos pacientes com insuficiência renal, nenhum apresentou piora da função renal de base que pudesse justificar uma suspeita de encefalopatia urêmica.

Beta-lactâmicos e quinolonas foram as classes de antimicrobianos mais associadas ao cefepime (tabelas 6 e 7). De fato, os beta-lactâmicos no mais das vezes eram administrados previamente ao cefepime, sendo substituídos por este em virtude de resultados de antibiogramas ou falha terapêutica. Em quatro (33,3%) dos casos não houve associação com outros antimicrobianos (tabela 6).

A dose do cefepime variou de 1 a 4 gramas ao dia, porém apenas em 2 pacientes (16,6%) a dose estava corrigida de acordo com a função renal, avaliada pelo *clearance* estimado de creatinina (equação de Cockroft-Gault), sendo que todos apresentavam valores menores que 10ml/min/1,73m$^2$ (tabela 6).

Os sinais sugestivos de neurotoxicidade iniciaram-se de 1 a 6 dias após introdução do cefepime, em média 2,6 ± 1, 4 dias (tabela 6). Após a suspensão do cefepime esses mesmos sinais remitiram entre 1 e 8 dias, em média 3,5 ± 2,4 dias. (tabela 6).

Não foi observada relação com outras medicações que pudessem causar neurotoxicidade além dos antibióticos utilizados.

As manifestações clínicas neurológicas mais frequentes foram confusão com desorientação têmporo-espacial, agitação psicomotora e rebaixamento do nível de consciência (Tabela 8). Nenhum paciente apresentou convulsão, rebaixamento grave do nível de consciência ou coma durante o uso de cefepime.

Em apenas 1 caso há registro eletroencefalográfico, com EEG solicitado logo após a observação do quadro de agitação psicomotora e mioclonias, porém realizado apenas 4 dias após a suspensão do uso do cefepime, obtendo-se como resultado "EEG dentro dos limites normais da variação, porém com nítido predomínio das freqüências rápidas". Tomografia Computadorizada de Crânio foi realizada em 5 (41,6%) pacientes, sem evidenciar alterações patológicas agudas que justificassem os sintomas neurológicos.

Uma paciente do sexo feminino de 51 anos apresentou sintomas neurológicos concomitantes ao uso de cefepime em dois períodos na mesma internação. No primeiro período, a paciente internou no setor de urgência da FHCGV (SAT) com quadro urêmico e suspeita de infecção respiratória, sendo iniciados o uso de cefepime e hemodiálise concomitantemente. A paciente evoluiu com confusão mental e agitação psicomotora 4 dias após o início do antibiótico, a despeito da melhora nos níveis de escórias nitrogenadas, apresentando remissão completa dos sintomas neurológicos após 1 dia da suspensão da droga. O segundo período de tratamento com cefepime desta mesma paciente ocorreu 3 meses após o término do primeiro período, desta vez na enfermaria de Clínica Médica. Houve evolução com mioclonias e novo quadro de agitação psicomotora após 2 dias do início do cefepime, seguida de remissão completa dos sintomas após 2 dias da suspensão da droga. Nas duas ocasiões a dose do antibiótico não foi ajustada adequadamente de acordo com a função renal da paciente.

**TABELA 6 – USO CONCOMITANTE DE OUTROS ANTIMICROBIANOS ENTRE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL QUE DESENVOLVERAM NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME**

| Paciente | Início dos sintomas (dias após início do cefepime) | Remissão dos sintomas (dias após retirada do cefepime) | Associação/uso prévio com/de outro Antimicrobiano | Dose (g/dia) | Correção adequada da dose para a função renal |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 4 | 1 | Não | 2 | Não |
| II | 2 | 2 | Ciprofloxacino (prévio)<br>Aciclovir (prévio) | 2 | Não |
| III | 1 | 8 | Oxacilina (prévio)<br>Gentamicina (prévio) | 2 | Não |
| IV | 1 | 3 | Não | 1 | Sim |
| V | 3 | 4 | Ceftriaxone (prévio)<br>Clindamicina (associado) | 4 | Não |
| VI | 3 | 8 | Ciprofloxacino (associado)<br>Vancomicina (prévio) | 4 | Não |
| VII | 3 | 2 | Não | 2 | Não |
| VIII | 6 | 5 | Ceftriaxone (prévio)<br>Oxacilina (prévio) | 4 | Não |
| IX | 3 | 3 | Ceftriaxone (prévio)<br>Ceftazidima (prévio)<br>Clindamicina (prévio)<br>Metronidazol (associado) | 2 | Não |
| X | 2 | 2 | Ciprofloxacino (prévio)<br>Vancomicina (associado) | 2 | Não |
| XI | 1 | 3 | Não | 1 | Sim |
| XII | 2 | 1 | Ceftriaxone (prévio) | 2 | Não |

FONTE: SAME/FHCGV

**TABELA 7 – FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS MINISTRADAS A PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL QUE APRESENTARAM NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME**

| | n | % |
|---|---|---|
| Beta-lactâmicos | 5 | 41,6 |
| Quinolonas | 3 | 25,0 |
| Glicopeptídeos | 2 | 16,7 |
| Lincosamidas | 2 | 8,3 |
| Aminoglicosídeos | 1 | 8,3 |
| Imidazólicos | 1 | 8,3 |
| Outros | 1 | 8,3 |

FONTE: SAME/FHCGV

**TABELA 8 – MANIFESTAÇOES SUGESTIVAS DE NEUROTOXICIDADE ENTRE DOENTES RENAIS CRÔNICOS EXPOSTOS EM USO DE CEFEPIME**

| | n | % |
|---|---|---|
| Confusão | 12 | 100,0 |
| Agitação psicomotora | 10 | 83,3 |
| Rebaixamento do nível de consciência | 6 | 50,0 |
| Distúrbio do comportamento | 5 | 41,7 |
| Afasia | 3 | 25,0 |
| Mioclonias | 2 | 16,7 |
| Coreoatetose | 1 | 8,3 |
| Alucinações | 1 | 8,3 |

FONTE: SAME/FHCGV

Outro paciente do sexo masculino de 86 anos também fez uso de cefepime por dois períodos na mesma internação, com intervalo de 1 mês entre eles, evoluindo com neurotoxicidade no primeiro período (5 dias de uso), quando a dose não estava corrigida

para função renal do paciente. No segundo período (4 dias de uso), com a dose de antibiótico corrigida, o paciente não apresentou sintomas neurológicos.

Nenhum dos 12 pacientes foi a óbito durante o uso do cefepime, ou faleceu precocemente após o seu uso, tendo a primeira morte registrada dentre estes pacientes ocorrido 3 meses após a última dose do antibiótico, em uma internação posterior na FHCGV.

## 6. DISCUSSÃO

Atualmente, há mais de 60 casos de neurotoxicidade por cefepime descritos na literatura médica mundial, incluindo relatos oriundos de instituições brasileiras (BRAGATTI, 2008). No Estado do Pará, porém, apesar da observação freqüente de sintomas neurológicos em pacientes que fazem uso deste antibiótico, especialmente naqueles com insuficiência renal, não há casuística ou relatos de casos disponíveis. Este estudo é uma tentativa de trazer à tona o problema descrito, para que lhe seja dada a devida importância entre médicos e demais profissionais de saúde.

A neurotoxicidade pelo cefepime, sendo uma encefalopatia tóxica e condição que pode evoluir com EENC, leva a um quadro neurológico de sintomatologia inespecífica e mortalidade considerável (YAHAV, 2007). Necessita de um alto nível de suspeição clínica para que seja solicitado o EEG, exame complementar mais importante na sua investigação, devendo, portanto, ser ativamente buscada nos pacientes clínicos de serviços onde é observada. Isto tem sua importância magnificada quando o foco da nossa atenção são pacientes com insuficiência renal, grupo onde a prevalência é maior.

Em nossa casuística, o diagnóstico desta condição pôde ser parcialmente realizado em apenas um dos casos, pois o paciente em questão realizou o EEG após 4 dias da suspensão do cefepime, ainda na vigência do quadro, apresentando resultado compatível com encefalopatia tóxica. Porém, não foi realizado teste com BZD como sugere Brenner (2002), além da necessidade de ser feito logo no início da sintomatologia e também após a remissão dos sintomas para melhor eficácia diagnóstica, o que também não foi realizado neste caso (FERNÁNDEZ-TORRE, 2003; BRAGATTI, 2005; ver APÊNDICE B).

Por conta da ausência de solicitação do EEG para a grande maioria dos casos suspeitos, provavelmente pela dificuldade diagnóstica ou mesmo o desconhecimento do problema por parte da equipe assistente, permanecem os pacientes deste estudo, portanto, como **casos presumidos não confirmados**, tornando complicada a realização de comparações com alguns trabalhos que apresentam dados mais concretos, especialmente aqueles que se baseiam em registros de EEG. Não existe um modelo de conduta clínica para estes casos, e, por conta da freqüência desta condição na instituição estudada, sugerimos um algoritmo para facilitar o diagnóstico e tratamento dos pacientes que desenvolvem esta condição (APÊNDICE B).

No presente estudo, 4,12% dos pacientes de toda a população de pacientes que fizeram uso de cefepime apresentaram sintomas neurológicos, freqüência pouco maior do que os 3% do estudo de Neu (1996) com 2032 pacientes. É provável que esta incidência seja muito maior, haja vista a dificuldade do diagnóstico já citada neste texto ou ao registro incompleto de informações clínicas no prontuário, nossa única fonte de dados da pesquisa. A discreta maior freqüência encontrada talvez esteja relacionada à maior população de pacientes nefrológicos da FHCGV em relação a outros serviços, já que esta instituição é referência no seu atendimento. Assim como este, grande parte dos outros estudos também descreve uma população de pacientes com insuficiência renal apresentando neurotoxicidade pelo cefepime (DIXIT, 2000; JALLON, 2000; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, 2001; FERNANDEZ-TORRE, 2005; THABET, 2009).

A maioria dos pacientes (66,6%) encontrava-se em estágio V da doença renal crônica, o que indicar um fator de risco para o desenvolvimento da neurotoxicidade por cefepime, talvez associado à idade avançada dos indivíduos.

Os sintomas neurológicos mais comuns foram confusão mental e desorientação têmporo-espacial, encontrados em todos casos, estando de acordo com a revisão retrospectiva de Chow (2003), que encontrou mais de 95% de seus pacientes com esta sintomatologia. Não foram observadas crises convulsivas em nenhum paciente, diferente do estudo do mesmo autor em que 13% dos pacientes apresentavam este quadro.

A média de idade dos pacientes foi de 65,3 anos (± 14,6), ou seja, o grupo é composto majoritariamente por pacientes idosos, apesar de estar um pouco abaixo das médias de outras séries de casos de pacientes que também apresentavam insuficiência renal, que variaram entre 66,7 a 69,5 anos, corroborando outros estudos que indicam que a idade é fator de risco para o desenvolvimento da neurotoxicidade por cefepime (SONCK, 2008; FERNANDEZ-TORRE, 2005; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, 2001; DIXIT, 2000)

A maioria dos pacientes é do sexo masculino (66,7%), em concordância com artigo de revisão que agregou 34 pacientes de vários estudos que evoluíram com neurotoxicidade (ZEMRAK, 2009), e obteve 58,82% de indivíduos homens.

A alta incidência de Diabetes e Hipertensão Arterial Sistêmica nos pacientes estudados não parece ter uma relação direta com a suspeita de neurotoxicidade pelo cefepime, devendo contribuir apenas para a evolução da Doença Renal Crônica nos mesmos.

De todos os setores da FHCGV com pacientes no estudo, a enfermaria de Clínica Médica foi o que apresentou a maior freqüência de indivíduos que evoluíram com sintomas neurológicos em vigência do uso de cefepime (83,3%), o que pode ser explicado pela grande concentração, nesta enfermaria, de pacientes com insuficiência renal acometidos por intercorrências infecciosas. O setor que não apresentou nenhum caso suspeito, curiosamente, foi a UTI, apesar da alta freqüência de utilização de antibióticos. Provavelmente pela presença comum de sintomas neurológicos (principalmente confusão mental, agitação psicomotora e desorientação) em pacientes críticos ser atribuída à causas como: estado infeccioso, hipoxemia, choque e delirium. Além disso, grande parte dos pacientes na UTI encontram-se intubados, em ventilação mecânica, sedados ou em coma, praticamente impossibilitando o diagnóstico clínico desta condição nestes indivíduos. Chapuis *et al* (2010), em estudo com 21 pacientes de UTI que utilizaram cefepime, descreveu 2 pacientes (10%) com clearance de creatinina < 30ml/min que apresentavam acúmulo da droga no organismo e sintomas compatíveis com EENC, que não haviam sido atribuídos ao cefepime pela equipe assistente até a demonstração dos níveis séricos da droga elevados e a pronta suspensão desta com remissão dos sintomas. Isto indica que o diagnóstico no ambiente da terapia intensiva é ainda mais difícil, exigindo um nível de suspeição clínica maior do que nas enfermarias. Por este motivo, Hurtz (2009) e Friedman (2009) defendem a monitorização eletroencefalográfica contínua de pacientes críticos em casos com alto risco de dano neurológico, até mesmo para o diagnóstico precoce de condições como o EENC, que está diretamente relacionado ao prognóstico neurológico. Entretanto, esta ferramenta ainda possui alto custo, o que inviabiliza sua utilização na rotina das UTIs.

Não houve óbitos dentre os 12 pacientes que evoluíram com suspeita de neurotoxicidade durante o uso de cefepime, o que está em desacordo com os dados da literatura, pois estes relatam uma elevada mortalidade em relação ao uso de outros antibióticos (YAHAV, 2007). Sonck (2008) mostrou uma casuística de 8 pacientes que evoluíram com neurotoxicidade pelo cefepime, em que todos foram a óbito em um período de 42 dias, porém eram pacientes em sua maioria críticos, com condições graves como sepse, pneumonia bilateral e exacerbação de DPOC grave, diferente de nossa casuística composta por pacientes de enfermaria.

Sendo assim, a partir do momento em que o diagnóstico de neurotoxicidade pelo cefepime começar a ser realizado no ambiente da terapia intensiva, a mortalidade por esta condição provavelmente começará a ser observada na FHCGV.

Neste estudo, o uso de antibióticos previamente ao cefepime pode ter influenciado nos resultados, particularmente os betalactâmicos (ceftriaxona e ceftazidima), utilizados em 41,6% dos casos, já que estes também podem causar neurotoxicidade (MAGANTI, 2008). Entretanto, optamos por não excluí-los da casuística por conta da nítida relação temporal que o uso do cefepime teve com o início e a evolução da neurotoxicidade. Nenhum paciente deste estudo apresentava sintomas neurológicos prévios ao uso de cefepime, e após iniciado seu uso, todos os pacientes apresentavam remissão do quadro após alguns dias da sua suspensão. Além disso, o cefepime geralmente não é um antibiótico de primeira linha, sendo rotina a prescrição outros agentes inicialmente no tratamento de infecções. Em geral, somente após falha terapêutica ou resistência nos resultados de antibiogramas há a troca do esquema antibiótico, onde pode ser, então, iniciado o cefepime. Caso houvesse a inclusão apenas de pacientes que utilizaram cefepime sem outro antibiótico prévio, nossa população de estudo seria de apenas 4 pacientes, diminuindo grandemente o valor deste trabalho. Soma-se a isto o fato de que os estudos disponíveis na literatura médica não deixam clara a referência ao uso prévio de outros antibióticos, não sendo este, portanto, um critério de exclusão importante.

Um dos fatores mais importantes que podem ter levado à neurotoxicidade nestes pacientes é a ausência de correção da dose do cefepime de acordo com a função renal. Dez pacientes (83,4%) com *clearance* de creatinina menor do que 10ml/min/1,73m$^2$ receberam doses maiores do que 1g/dia, que é a dose recomendada nestes casos (GILBERT, 2008). Vários autores já relataram que a neurotoxicidade está diretamente relacionada ao acúmulo da droga no organismo em pacientes com insuficiência renal (FISHBAIN, 2000; DIXIT, 2000; JALLON, 2000; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, 2001; CHATELLIER, 2002; BRAGATTI, 2005; DE SILVA, 2007; SONCK, 2008; THABET, 2009), e, mesmo com a correção padrão sugerida, a farmacocinética do cefepime nestes pacientes é praticamente impossível de estimar sem a dosagem sérica da droga (CHAPUIS, 2010). Nosso estudo corrobora os achados destes autores, onde a maioria dos pacientes também utilizava doses elevadas para a sua função renal.

Em nossa casuística houve ainda uma paciente que apresentou suspeita de neurotoxicidade por cefepime em dois períodos na mesma internação com intervalo de 3 meses entre eles, em setores diferentes do hospital e em doses não corrigidas de acordo com a função renal nas duas ocasiões. Este fato poderia ter sido evitado caso fosse dispendida uma atenção maior aos registros de evolução clínica no prontuário da paciente, e houvesse uma escolha criteriosa do esquema antibiótico no tratamento da paciente, que desconsiderasse o uso de cefepime.

Curiosamente, houve outro paciente que fez uso de cefepime em dois períodos e apresentou neurotoxicidade apenas no primeiro, provavelmente pela dose inadequada para a função renal do paciente. No segundo período, o paciente recebeu a dose diária corrigida, não tendo ocorrido a neurotoxicidade, provavelmente por conta da prescrição correta da droga.

## 7. CONCLUSÃO

O cefepime é um antibiótico largamente utilizado no tratamento de infecções graves em ambientes hospitalares que necessita de farmacovigilância constante, especialmente em pacientes com insuficiência renal, por ser uma droga potencialmente neurotóxica que pode desencadear uma encefalopatia grave com características clínicas e eletroencefalográficas peculiares. Entretanto, esta condição é subestimada pela maioria dos médicos, pois estes muitas vezes não estão atentos para a correção adequada da dose em pacientes nefropatas, levando ao acúmulo da droga no organismo e efeitos adversos neurológicos graves.

Os sintomas de neurotoxicidade pelo cefepime mais observados neste estudo, em 100% dos casos, foram confusão mental e desorientação têmporo-espacial, corroborando achados de outros autores.

Não foi observado aumento de mortalidade em pacientes que fizeram uso de cefepime, ao contrário do que descreve a maioria dos estudos.

Os principais fatores de risco identificados neste estudo, além da própria insuficiência renal, foram: a utilização de doses não adequadas à função renal dos pacientes, acima das preconizadas em 83,4% dos pacientes, o que torna importante a prescrição correta deste antibiótico; a idade avançada, com média de 65,3 anos; e a presença de doença renal estágio V em 66,6% dos casos.

O setor da FHCGV onde houve mais casos de neurotoxicidade por cefepime foi a enfermaria de clínica médica. Curiosamente, não foi realizado o diagnóstico em nenhum paciente na UTI, talvez pela alta freqüência de quadros neurológicos confundidores no ambiente da terapia intensiva, atribuídos geralmente a casos de *delirium*, AVC, choque, hipóxia, etc., tornando de extrema importância o alto nível de suspeição clínica que profissionais deste setor devem possuir, para que estes pacientes sejam diagnosticados corretamente.

O EEG é uma ferramenta essencial na confirmação diagnóstica da neurotoxicidade por cefepime e/ou EENC, devendo fazer parte da investigação inicial do quadro neurológico sempre que possível, na vigência do quadro agudo, e no acompanhamento da evolução

clínica destes casos, já que a total normalização do traçado após a suspensão da droga é característica desta condição.

Serão necessários estudos mais aprofundados para se conhecer melhor a população que desenvolve neurotoxicidade pelo cefepime. O grande motivo para sugerirmos um algoritmo de conduta clínica neste trabalho é para que se torne rotina, quando disponível, a realização de EEG nestes pacientes, e o diagnóstico possa ser definido com frequência, resultando em uma avaliação mais completa deste grupo.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


ABANADES, S; NOLLA, J; RODRIGUEZ-CAMPELLO, A; PEDRO, C; VALLS, A; FARRE, M. Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity. **Ann Pharmacother**, v.38, p.606-8, 2004.

ABENSUR, H. Sociedade Brasileira de Nefrologia: Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol**, v.XXVI, supl.1, p.1-87, 2004.

AJEZEN, H; SCHOR, N. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP / Escola Paulista de Medicina - Nefrologia. 3ed**. Manole, 2002.

BARBHAIYA, RH; KNUPP, CA; FORGUE, ST; MATZKE, GR; GUAY, DR; PITTMAN, KA. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. **Clin Pharmacol Ther**, v.48, n.3, p.268-276, 1990.

BARROS, E; MANFRO, RC; THOMÉ, FS; GONÇALVES, LF. **Nefrologia: Rotinas, diagnóstico e tratamento**. 3 ed. Artes Médicas, 2007.

BHAT, SV; PELEG, AY; LODISE, TPJ, et al. Failure of current cefepime breakpoints to predict clinical outcomes of bacteremia caused by gram-negative organisms. **Antimicrob Agents Chemother**, v.51, n.12, p.4390-4395, 2007.

BRAGATTI, JA; ROSSATO, R; ZIOMKOWSKI, S; KLIEMANN, FAD. Encefalopatia Induzida Por Cefepime: Achados clínicos e eletroencefalográficos em sete pacientes. **Arq Neuropsiquiatr**, v.63, n.1, p.87-92, 2005.

BRENNER, BM. **The Kidney**. 8 ed. Saunders, 2008.

BRENNER, RP. Is it status? **Epilepsia**, v.43, supl.3, p. S103-S113, 2002.

BRUNTON, LL; LAZO, JS; PARKER, KL. **Goodman e Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11 ed. Artes Médicas, 2010.

CAPPARELLI, F.J.; DIAZ, M.F.; HLAVNIKA, A.; WAINSZTEIN, N.A.; LEIGUARDA, R.; DEL CASTILLO, M.E. Cefepime- and cefixime-induced encephalopathy in a patient with normal renal function. **Neurology**, v.65, n.11, p.1840, dez. 2005.

CÁRDENAS, E; ESCOLAR, M; HONORATO, J. Farmacología de Cefepima. **Emergencias**, v.13, p.S57-S62, 2001.

CHAPUIS, TM; GIANNONI, E; MAJCHERCZYK, PA; CHIOLÉRO, R; CHALLER, MD; BERGER, MM; BOLAY, S; DÉCOSTERD, LA; BUGNON, D; MOREILLON, P. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. **Crit Care**, v.14, p.R51, 2010.

CHATELLIER, D; JOURDAIN, M; MANGALABOYI, J; ADER, F; CHOPIN, C; DERAMBURE, P; FOURRIER, F. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. **Int Care Med**, v.28, n.2, p.214-7, 2002.

CHOW, KM; SZETO, CC; HUI, AC-F; WONG, TY-H; KAM-TAO, P. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. **Pharmacotherapy**, v.23, n.3, 369-73, 2003.

CHOW, KM; WANG, AY; HUI, AC; WONG, TY; SZETO, CC; LI, PK. Nonconvulsive status epilepticus in peritoneal dialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.38, p.400-5,2001.

CIRILLO, M; LAURENZI, M; MANCINI, M. Low Glomerular Filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. **Kidn Int**, v.70, p.800-806, 2006.

CORESH, J; SELVIN, E; STEVENS, LA. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. **JAMA**, v.298, p.2038-2047, 2007.

CRUZ, J; CRUZ, HMM; KIRSZTAJIN, GM; BARROS, RT. **Atualidades em Nefrologia**. 10 ed. Sarvier, 2008.

CRUZ, J; PRAXEDES, JN; CRUZ, HMM. **Nefrologia**. 2 ed. Sarvier, 2006.

FRIEDMAN, D; CLAASSEN; HIRSCH, LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the Intensive Care Unit. **Anesth Analg**, v.109, p.506-23, 2009.

GILBERT, DN; MOELLERING, RCJ; ELIOPOULOS, GM; SANDE, MA. Doses de fármacos antimicrobianos para adultos com insuficiência renal. **Guia Sanford de terapêutica antimicrobiana 2008**. 38ª edição. São Paulo: Editorial Médica A.W.W.E., 2008. p. 175.

GREENBERG, A. **National Kidney Foundation: Primer on Kidney Diseases**. 5 ed. Saunders, 2009.

HANDFORTH, A; CHENG, JT; MANDERKERN, MA; TREIMAN, DM. Markedly increased mesiotemporal lobe metabolism in a case with PLEDs: further evidence that PLEDs are a manifestation of partial status epilepticus. **Epilepsia**, v.35, p.876-881, 1994.

HERISHANU, YO; ZLOTNIK, M; MOSTOSLAVSKY, M; PODGAIETSKI, M; FRISHER, S; WIRQUIN, I. Cefuroxime-induced encephalopathy. **Neurology**, v.50, p.1873-5, 1998.

HOSFORD, DA. Animal models of nonconvulsive status epilepticus. **J Clin Neurophysiol**, v.16, p.306-13, 1999.

HURTZ, P; HANAFY, KA; CLAASSEN, J. Continuous EEG monitoring: is it ready for prime time? **Curr Op Crit Care**, v.15, p.99-109, 2009.

JALLON, P.; FANKHAUSER, L.; DU PASQUIER, R.; COEYTAUX, A.; PICARD, F.; HEFFT, S.; ASSAL, F. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. **Neurophysiol Clin**, v.30, p.383-6, 2000.

KAPLAN, PW. Nonconvulsive status epilepticus. **Semin Neurol**. v.16, p.33-40, 1996.

KAPLAN, PW. Behavioral manifestations of nonconvulsive status epilepticus. **Epilepsy Behav**, v.3, p.122–39, 2002.

KLAG, MJ; WHELTON, PK; RANDALL, BL. Blood pressure and end-stage renal disease in men. **N Engl J Med**, v.334, n.1, p.13-8, 1996.

KLION, AD; KALLSEN, J; COWL, CT. Ceftazidime-related nonconvulsive status epilepticus. **Arch Intern Med**, v.154, p.586–589, 1994.

KRUMHOLZ, A; SUNG, GY; FISHER, RS; BARRY, E; BERGEY, GK; GRATTAN, LM. Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. **Neurology**, v.45, p.1499-504, 1995.

KRUMHOLZ, A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. **J Clin Neurophysiol**, v.16, p.314-22, 1999.

LAM, S; GOMOLIM, I.H. Cefepime neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. **Pharmacotherapy**, v.26, n.8, p.1169-74, 2006.

LEVEY, AS; CORESH, J. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis**, v.39, supl.1, p.S1-S266, 2002.

MAGANTI, R.; JOLIN, D.; RISHI, D.; BISWAS, A. Nonconvulsive status epilepticus due to Cefepime in a patient with normal renal function. **Epilepsy & Behavior**, v.8, p.312–314, 2006.

MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, J.E.; BARRIGA, F.J.; SANTAMARIA, J.; IRANZO, A.; PAREJA, J.A.; REVILLA, M.; DELA ROSA, C.M. Nonconvulsive Status Epilepticus Associated with Cephalosporins in Patients with Renal Failure. **Am J Med**, v.111, p.115–119, 2001.

NEU, H.C. Safety of Cefepime: A New Extended-Spectrum Parenteral Cephalosporin. **Am J Med**, v.6A, p.68S-75S, jun. 1996.

SONCK, J.; LAUREYS, G.; VERBEELEN, D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v.23, p.966–970, 2008.

STEVENS, LA; CORESH, J; GREENE, T; LEVEY, AS. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. **N Engl J Med**, v.354, p. 2473-83, 2006.

SUGIMOTO, M; UCHIDA, I; MASHIMO, T.; YAMAZAKI, S.; HATANO, K.; IKEDA, F.; MOCHIZUKI, Y.; TERAI, T.; MATSUOKA, N. Evidence for the involvement of $GABA_A$ receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. **Neuropharmacology**, v.45, p.304-314, 2003.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos**. 3 ed. Atheneu, 2002.

THABET, F.; AL MAGHRABI, M.; AL BARRAQ, A.; TABARKI, B. Cefepime-Induced Nonconvulsive Status Epilepticus: Case Report and Review. **Neurocrit Care**, v.10, p.347–351, 2009.

TREIMAN, DM. Electroclinical features of status epilepticus. **J Clin Neurophysiol**, v.12, n.4, p.343-362, jul. 1995.

UNITED STATES OF AMERICA. U.S. Department Of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Cefepime (marketed as Maxipime). **FDA ALERT** [17/06/2009][http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm167254.htm].

UNITED STATES OF AMERICA. U.S. Department Of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration. Maxipime. (Cefepime hydrochloride) for injection. **NDA 50-679/S-021**. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03MAR_PI/Maxipime_PI.pdf].

ZEMRAK, WR. Cefepime-induced neurotoxicity: A review of the evidence. **Hosp Farm**, v.44, n.7, p.557–562, 2009.

WENGS, WJ; TALWAR, D; BERNARD, J. Ifosfamide-induced nonconvulsive status epilepticus. **Arch Neurol**, v.50, p.1104-5, 1993.

## APÊNDICE A – PROTOCOLO DE PESQUISA

**Neurotoxicidade por Cefepime em pacientes com Insuficiência Renal internados na FHCGV no período de Janeiro de 2008 à Janeiro de 2010.**

PROTOCOLO DE PESQUISA

*Identificação*
Nome:_____Sexo: ( )M ( )F Idade:_____
Profissão:_____ Procedência:_____
Estado Civil: ( ) Solteiro; ( ) Casado; ( ) Viúvo; ( ) União Estável

*Insuficiência renal*: ( ) Aguda; DRC: ( ) estágio I ; ( ) estágio II; ( ) estágio III; ( ) estágio IV ; ( ) estágio V ; ( ) Crônica agudizada.

*Método dialítico*: ( ) Não; ( ) Hemodiálise; ( ) Diálise Peritoneal.
Previamente ao uso de cefepime: ( ) S ( ) N; Durante o uso de cefepime: ( ) S ( ) N

***Etiologia da IRA*: ( ) Desidratação/Hipovolemia; ( ) Insuficiência Cardíaca; ( ) Insuficiência Hepática; ( ) NTA: Isquemia renal/Aminoglicosídeos/Nefropatia por contraste; ( ) HAS acelerada; ( ) Vasculite; ( ) Glomerulonefrite; ( ) Nefrite Intersticial Aguda induzida por drogas.**
**( ) Outras:_____ ( ) Desconhecida**

*Etiologia da DRC*: ( ) HAS; ( )DM; ( ) Doença Renal Policística; ( ) Glomerulonefrite Primária; ( ) Glomerulonefrite Secundária; ( ) Pielonefrite Crônica; ( ) Nefrolitíase; ( ) Doença Tubulointersticial.
( ) Outras:_____ ( ) Desconhecida

*AMP*: ( ) Insuficiência Cardíaca; ( ) IAM prévio; ( ) Obesidade; ( ) Pneumopatia crônica; ( ) Hepatopatia Crônica; ( ) Epilepsia; ( ) Neuropatia não-epilepsia; ( ) AIT prévio; ( ) AVE prévio; ( ) Endocrinopatia não-DM; ( ) Doença Psiquiátrica; Etilismo: ( ) não-alcoolismo ( ) alcoolismo c/ sind. de abstinência/*delirium tremens*; ( ) Tabagismo; ( ) Uso de drogas ilícitas c/ sind. de abstinência; ( ) Ausente/Não Identificado.
Especificar:_____

*Evolução durante internação (pré ou durante uso do cefepime)*:
Internação em UTI: ( ) S ( ) N; Desidratação: ( ) S ( ) N; Choque: ( ) S ( ) N; Crises convulsivas: ( ) S ( ) N;
Uso das seguintes drogas durante internação: ( ) Atropina ( ) Benzodiazepínicos ( ) Anti-histamínicos ( ) ADT ( ) Fenobarbital ( ) Carbamazepina ( ) Outro anti-convulsivante ( ) Antibiótico não-Cefepime ( ) Nenhuma das drogas citadas.
Especificar:_____

*Peso (seco) do paciente*:_____; *Altura*:_____; *IMC*:_____.

*Ur/Cr pré-Cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
*Ur/Cr durante uso do Cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____;
( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
*Glicemia de jejum pré-cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____;
*Glicemia de jejum durante uso do cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____;
( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
*Glicemia capilar pré-cefepime* (controles): ( / / )_____; ( / / )_____;
*Glicemia capilar durante uso do cefepime* (controles): ( / / )_____; ( / / )_____;
( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____.
*$Na^+$ pré-cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;

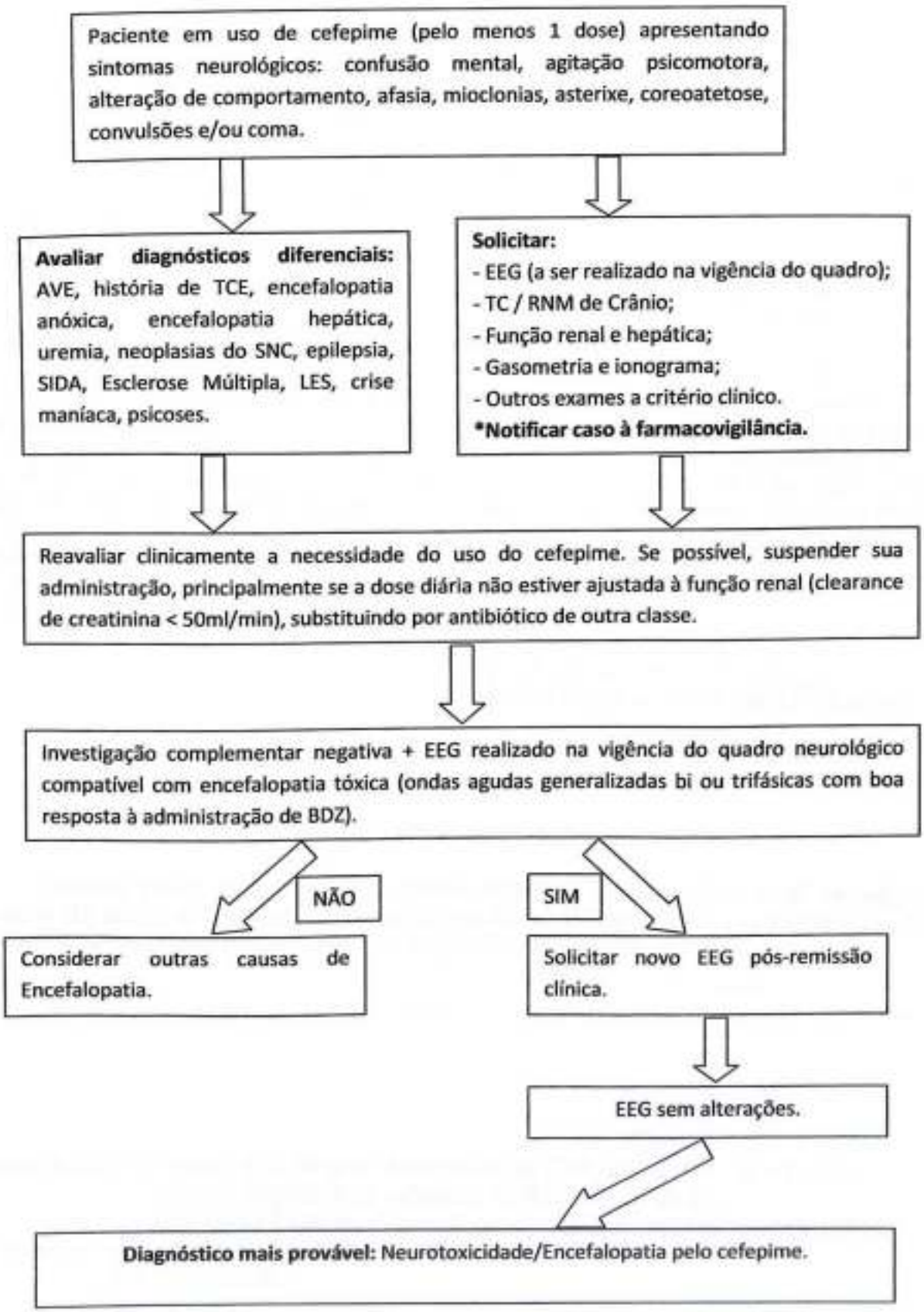
*$Na^+$ durante uso de cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____;( / / )_____;
( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____.
*$K^+$ pré-cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
*$K^+$ durante uso de cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____.
*$Mg^{++}$ pré-cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
*$Mg^{++}$ durante uso de cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____.
*$Ca^{++}$ pré-cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
*$Ca^{++}$ durante uso de cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____.
*P pré-cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____;
*P durante uso de cefepime* (datas): ( / / )_____; ( / / )_____;( / / )_____;
( / / )_____; ( / / )_____; ( / / )_____.
*Gasometria Venosa pré-cefepime*:
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
*Gasometria Venosa pós-cefepime*:
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
*Gasometria Arterial pré-cefepime*:
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
*Gasometria Arterial pós-cefepime*:
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____
( / / ) pH:____ pO2:____ pCO2:____ BIC:____ BE:____ Sat O2:____

*Indicação do uso do Cefepime*: ( ) Pneumonia/Bronquite; ( ) ITU; ( ) Neutropenia febril; ( ) DPOC –Exacerbação; ( ) Meningite; ( ) Peritonite; ( ) Infecções do trato biliar; ( ) Infecções ginecológicas; ( ) Infecções Cutâneas; ( ) Empírica; Sepse: ( ) S ( ) N.
*Dose do cefepime corrigida para a função renal*: ( ) S ( ) N.
*Dose utilizada*:_____ *Dose plena no 1º dia*: ( ) S ( ) N
*Tempo de tratamento*:_____*Lote da medicação*:_____
*Sintomas da neurotoxicidade pelo cefepime*: ( ) Confusão; ( ) Agitação psicomotora; ( ) Distúrbio de comportamento; ( ) Afasia; ( ) Coreoatetose; ( ) Mioclonias; ( ) Alucinações; ( ) Rebaixamento do nível de consciência; ( ) Coma; ( ) Outros:_____

*Tempo do início da medicação ao surgimento do 1o sintoma*:_____
*Desaparecimento dos sintomas após suspensão da medicação*: ( ) S ( ) N
*Tempo do desaparecimento dos sintomas após suspensão da medicação*:_____

*Óbito*: Durante uso do cefepime ( ) S ( ) N; Tempo início do cefepime-óbito:_____
Após descontinuação do cefepime ( ) S ( ) N; Tempo descontinuação do cefepime-óbito:_____
Especificar:_____

## APÊNDICE B – FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME




Fontes: FERNÁNDEZ-TORRE, 2005; MAGANTI, 2008; BRAGATTI, 2008; SONCK, 2008; ZEMRAK, 2009.

# TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PROJETO: "NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL INTERNADOS NA FHCGV NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2007 À JANEIRO DE 2010"**

## ESCLARECIMENTO DA PESQUISA

O trabalho que tem como título: "NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL INTERNADOS NA FHCGV NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2007 À JANEIRO DE 2010" pretende avaliar a incidência de neurotoxicidade pelo cefepime em pacientes com insuficiência renal internados na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna.

Será feita revisão de prontuários através do Arquivo da FHCGV (SAME), sendo que o paciente sofre riscos materiais mínimos por ser uma pesquisa restrospectiva de coleta de dados, também não havendo contato direto com o paciente.

Visando a prevenção destes riscos, os responsáveis por este estudo se comprometem a manter o mais absoluto sigilo sobre os dados dos pacientes, que passarão a ser identificados apenas pelas iniciais de seus nomes, impedindo a divulgação da identidade dos pacientes, utilizando estas informações exclusivamente para fins científicos. Se, ainda assim, danos ocorrerem, os sujeitos da pesquisa terão direito a seguimento psicológico e indenizações conforme a legislação vigente. Ademais, os dados obtidos serão utilizados unicamente para esta pesquisa e analisados no conjunto da expressão dos resultados.

ANA LYDIA DE CASTRO RIBEIRO CABEÇA

## CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa e me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Afirmo ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa.

Belém, ___/___/___

_____

**Pesquisadores:** Fábio Lúcio Nogueira de Loureiro. CRM 8876. TEL: 9615-7248
Valéria Regina Cristo Alvares. CRM 8974. 8199-9957.
Ana Lydia Ledo de Castro Ribeiro Cabeça. CRM 6880. 8111-3694.
**Endereço**: Trav. Alferes Costa, S/N, Pedreira – Belém – PA
CEP: 66000-000.

**ANEXO A: CARTA DE ACEITE DA ORIENTADORA**

## CARTA DE ACEITE

Eu, Ana Lydia Ledo de Castro Ribeiro Cabeça, assumo perante a Comissão de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna e a Coordenação da Residência Médica em Clínica Médica, o compromisso de orientação dos médicos residentes Fábio Lúcio Nogueira de Loureiro e Valéria Regina Cristo Alvares na elaboração e desenvolvimento do estudo cujo título provisório é "**NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIME EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL INTERNADOS NA FHCGV NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2007 À JANEIRO DE 2010**".

Belém, 05 de Agosto de 2010.

Assinatura: _____

**ANEXO B: APROVAÇÃO DO CEP/FHCGV**

FUNDAÇÃO PÚBLICA ESTADUAL
HOSPITAL DE CLÍNICAS GASPAR VIANNA
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Pará
GOVERNO DO ESTADO

Belém, 05 de novembro de 2010.

**PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

1. Protocolo: Nº 149/10 CEP/FHCGV
2. Projeto de Pesquisa: **"NEUROTOXICIDADE POR CEFEPIMI EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL INTERNADOS NA FHCGV NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2007 A JANEIRO DE 2010"**
3. **Pesquisador Responsável: ANA LYDIA DE CASTRO RIBEIRO CABEÇA**
4. Instituição/Unidade: **HOSPITAL DE CLÍNICAS GASPAR VIANNA**
5. Data de Entrada do Projeto: 06/08/2010
6. Data do Parecer: 18/08/10
7. Data da Correção: 13/10/10
8. Parecer Final: 27/10/10

**PARECER:** O Comitê de Ética em Pesquisa da FHCGV analisou o Projeto supra-citado e, conforme Parecer datado de 27/10/2010 emitido por este CEP, verificou que foram atendidas todas as adequações recomendadas de acordo com as normas da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestando-se pela aprovação do projeto supracitado

**PARECER:** APROVADO

Enf. Claudecira M. Moura
COREN 19846

**Maria Claudecira Ferreira Moura**
**Vice-Coordenadora do CEP/FHCGV**

**Atenção:** Cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar a este Comitê de Ética os relatórios parcial (a cada seis meses) e final, da pesquisa supracitada, conforme resolução nº 196/10, inciso IX, letra "c" do Conselho Nacional de Saúde/MS.

*GEP/FHCGV*
Tv. Alferes Costas s/n – Pedreira – Belém (PA) – CEP: 66087-660
Fone/Fax: (091)3276-1770
E-mail: gepfhcgv@yahoo.com.br