



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ENCEFALOPATIA INDUZIDA POR CEFEPIMA: INCIDÊNCIA E FATORES  
DE RISCO**

**DAIANDY DA SILVA**

**PROFº. ORIENTADOR: ELVINO BARROS**

**PROFº. CO-ORIENTADOR: FERNANDO THOMÉ**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**PORTO ALEGRE, 2010**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ENCEFALOPATIA INDUZIDA POR CEFEPIMA: INCIDÊNCIA E FATORES  
DE RISCO**

**DAIANDY DA SILVA**

**PROFº. ORIENTADOR: ELVINO BARROS**

**PROFº. CO-ORIENTADOR: FERNANDO THOMÉ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de  
grau de Mestre em Medicina

**PORTO ALEGRE, 2010**

## DEDICATÓRIA

---

Dedico este trabalho às pessoas que amo incondicionalmente e são a razão da minha vida, minha mãe **Anita Teresinha da Silva**, meu pai **João Roberto da Silva** e meu irmão **Iosefe Jaú da Silva**.

## AGRADECIMENTOS

---

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul** e à **Faculdade de Medicina** por oportunizar minha formação.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre** pela oportunidade de crescimento profissional e desenvolvimento deste estudo.

Aos professores **Fernando Thomé** e **Elvino Barros** pela dedicação e conhecimento prestados.

Em especial, ao neurologista **José Augusto Bragatti**, a farmacêutica **Carmen Pilla** e aos acadêmicos **Fabiane Leusin**, **Maria Elisandra Gonçalves**, que me acompanharam desde o início do estudo.

Aos acadêmicos **Andréa Lorentz** e **Diego Eifer** que entraram no decorrer do estudo, mas não menos importante, e colaboraram ativamente no acompanhamento dos pacientes.

À minha amiga e colega **Thalita Jacoby** pela amizade, paciência, força e incentivo.

Às minhas chefias do Serviço de Farmácia, **Simone Dalla Pozza Mahmud** e **Jacqueline Martibiancho** pelo apoio e incentivo.

Às minhas colegas da Unidade de Assistência Farmacêutica **Luciana dos Santos**, **Maria Elisa Ferreira dos Santos** e **Joice Zuckermann** pelo coleguismo.

À estatística, **Vânia Naomi Hirakata** pelo auxílio na resolução de questões estatísticas.

A todos que me auxiliaram no estudo de maneira indireta: acadêmicos de farmácia, profissionais do HCPA e residentes do Serviço de Nefrologia.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CFP:** Cefepima

**T( $\frac{1}{2}$ ):** Tempo de meia vida plasmática

**TFG:** Taxa de filtração glomerular

**DCE:** Depuração da creatinina endógena

**EENC:** Estado epilético não convulsivo

**HPLC:** *High pressure liquid chromatography*

**PBP:** *Penicillin binding proteins*

**US FDA:** *United States food and drug administration*

**MIC:** *Minimumm inhibitory concentration*

**IM:** Via intramuscular

**AHFS:** *American hospital formulary service*

**DP:** Desvio padrão

**IgE:** Imunoglobulina E

**CDAD:** *Clostridium difficile* associado à diarreia

**INR:** *International normalized ratio*

**OMS:** Organização mundial da saúde

**SNC:** Sistema nervoso central

**ANVISA:** Agência nacional de vigilância sanitária

**EEG:** Eletroencefalograma

**IRC:** Insuficiência renal crônica

**IRA:** Insuficiência renal aguda

**KDOQI:** *Kidney disease outcomes quality initiative guidelines*

**MDRD:** *Modification of diet in renal disease*

**C&G:** Cockcroft-Gault

**TFGm:** Taxa de filtração glomerular medida

**TFGe:** Taxa de filtração glomerular estimada

**CKD-EPI:** Equação baseada na creatinina para estimar TFG

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Dose recomendada por indicação de uso	8
<b>Tabela 2:</b> Recomendação para ajuste de dose para a função renal	9
<b>Tabela 3:</b> Reações adversas relacionadas ao cefepima	17
<b>Tabela 4:</b> Mortalidade de pacientes: 30dias pós-tratamento com cefepima	21
<b>Tabela 5:</b> Função Renal: Equações para estimativa da TFG	27

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>RESUMO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1</b>	<b>CEFEPIMA</b> .....	<b>6</b>
3.1.1	<b>MECANISMO DE AÇÃO</b> .....	
3.1.2	<b>INDICAÇÕES</b> .....	<b>6</b>
3.1.3	<b>DOSAGEM EM ADUTOS</b> .....	<b>8</b>
3.1.4	<b>ADMINISTRAÇÃO</b> .....	<b>11</b>
3.1.5	<b>FARMACOCINÉTICA</b> .....	<b>11</b>
3.1.6	<b>CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES</b> .....	<b>15</b>
3.1.7	<b>REAÇÕES ADVERSAS</b> .....	<b>16</b>
3.1.8	<b>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</b> .....	<b>18</b>
3.1.9	<b>PARÂMETROS DE MONITORAMENTO</b> .....	<b>19</b>
3.1.10	<b>SEGURANÇA E MORTALIDADE</b> .....	<b>20</b>
<b>3.2</b>	<b>NEUROTOXICIDADE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b> .....	<b>21</b>
3.2.1	<b>SINAIS E SINTOMAS DE ENCEFALOPATIA</b> .....	<b>21</b>
3.2.2	<b>AVALIAÇÃO CLÍNICA DE ENCEFALOPATIA</b> .....	<b>22</b>
3.2.3	<b>ELETOENCEFALOGRAMA EM ENCEFALOPATIA TÓXICA E METABÓLICA</b> .....	<b>23</b>
<b>3.3</b>	<b>INSUFICIÊNCIA RENAL</b> .....	<b>24</b>
3.3.1	<b>MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL</b> .....	<b>24</b>
3.3.2	<b>ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR</b> .....	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>OBJETIVO PRINCIPAL</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>30</b>

<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>ARTIGO VERSÃO EM PORTUGUÊS .....</b>	<b>40</b>
	<b>ENCEFALOPATIA INDUZIDA POR CEFEPIMA: INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO.....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>ARTIGO VERSÃO EM INGLÊS .....</b>	<b>67</b>
	<b>CEFEPIME-INDUCED ENCEPHALOPATHY: INCIDENCE AND RISK FACTORS.....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXO 1 – FORMULÁRIO DE COLETA.....</b>	<b>94</b>
	<b>ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO .....</b>	<b>95</b>
	<b>ANEXO 3 – ALGORITMO DE CAUSALIDADE: NARANJO <i>ET AL</i> .....</b>	<b>96</b>



## RESUMO

**Introdução:** Cefepima (CFP) é um antimicrobiano de uso parenteral amplamente usado no meio hospitalar. É classificado como cefalosporina de quarta geração, usado para o tratamento inicial de infecções graves, sepse grave/choque séptico e no tratamento empírico para neutropenia febril. O CFP é eliminado de forma inalterada na urina e apresenta meia vida plasmática ( $t_{1/2}$ ) de 2 horas em pacientes com função renal normal, podendo chegar até 13,5 horas ( $t_{1/2}$ ) em pacientes com comprometimento da função renal, havendo boa correlação entre a depuração plasmática de CFP e função renal.

No entanto, pacientes em uso do medicamento podem desenvolver encefalopatia, especialmente aqueles com algum grau de insuficiência renal.

**Objetivos:** Verificar a incidência de encefalopatia associada ao uso de CFP e avaliar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da encefalopatia.

**Delineamento:** Estudo de coorte prospectivo, com caso-controle aninhado.

**Métodos:** Foram incluídos pacientes hospitalizados maiores de 18 anos em uso de CFP de maio/2008 a agosto/2009. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente durante o uso de CFP a fim de identificar alterações neurológicas diagnósticas de encefalopatia atribuída ao medicamento. A creatinina sérica foi utilizada para calcular a taxa de filtração glomerular (TFG). Os pacientes com alterações do sensório fizeram um eletroencefalograma (EEG) no momento do diagnóstico e 48 horas após a suspensão do fármaco. As doses de CFP foram avaliadas quanto à sua adequação em relação à indicação e função renal. Compararam-se os casos de encefalopatia com uma amostra dos controles sem a complicação, emparelhados por idade e sexo. Níveis séricos de CFP foram determinados antes da administração (vale) e uma hora após (pico), por cromatografia líquida de alto desempenho.

**Resultados:** Na população de 1035 pacientes seguidos, a incidência cumulativa de encefalopatia induzida por CFP foi de 1,9%, variando de 1% nos indivíduos com TFG  $\geq$  60mL/min. a 2,7%, 5,4% e 7,5%, naqueles com TFG entre 30 e 59, entre 15 e 29 e abaixo de 15 ml/min, respectivamente. Os fatores de risco associados a encefalopatia por CFP foram idade, creatinina sérica e TFG, dose inadequada do antibiótico e seus níveis séricos tanto no pico como no vale.

**Conclusão:** Observamos uma alta incidência de encefalopatia por CFP (1,9%), especialmente nos pacientes com insuficiência renal, idosos, particularmente, naqueles que receberam doses inadequadas. Pacientes com encefalopatia apresentaram níveis séricos mais elevados de CFP.

## INTRODUÇÃO

Cefalosporina semi-sintética, classificada como de quarta geração, o cefepima é um antimicrobiano de uso parenteral usada para o tratamento inicial de infecções graves, sepse grave/choque séptico, tanto em pacientes com infecções nosocomiais quanto em pacientes provenientes da comunidade, sendo em algumas situações fármaco de escolha para antibioticoterapia empírica em pacientes com neutropenia febril, muitas vezes adotada por protocolos (1).

Apresenta amplo espectro com excelente atividade contra bactérias gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Haemophilus influenza*, *Proteus sp.*, *Moraxella sp.*, *Shigella sp.*) e alguns cocos gram positivos (*Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus sp.*) (2;3).

Em 1999, Fishbain e Monahan verificaram que o custo envolvendo as cefalosporinas foi de 2,3 bilhões de dólares (4).

Esta cefalosporina é eliminada de forma inalterada na urina e apresenta meia vida plasmática ( $t_{1/2}$ ) de 2 horas em pacientes com função renal normal, podendo chegar até 13,5 horas ( $t_{1/2}$ ) em pacientes com comprometimento da função renal (5), havendo boa correlação entre a depuração plasmática de cefepima e grau de insuficiência renal.

Por ser o rim o principal meio de eliminação da droga, o ajuste da dose baseado na DCE deve ser feito naqueles pacientes com comprometimento da função renal (DCE <60ml/min) (5), a fim de evitar os efeitos sistêmicos da sobredose ou intoxicação por cefepima.

O cefepima já teve seu perfil de segurança testado por Neu e col. (6) encontrando poucos efeitos adversos neurológicos em 61 de 2032 pacientes (3,0%). Entretanto, a encefalopatia por cefepima tem sido descrita de forma crescente na literatura médica, identificando aproximadamente 50 casos com esse quadro clínico (7-17), principalmente em pacientes com déficit de função renal (7-13;15;17). Estas alterações clínicas vão desde sonolência, desorientação, confusão mental, agitação psicomotora, *delirium*, convulsão e coma, podendo levar a um estado epiléptico não-convulsivo (EENC) (7;8;10-17), apresentando manifestações neurológicas e eletroencefalográficas de caráter reversível após a suspensão do medicamento (18).

Numa coorte realizada em 2005, pôde-se identificar a incidência da encefalopatia por cefepima, representando 1% da população total (n=498). Porém, a incidência cumulativa de encefalopatia em pacientes com TFG 60-15mL/min (n=111) e <15mL/min (n=18), aumentava para 4,5% e 16,6% respectivamente, sendo aproximadamente de 4 a 17 vezes maior que na população geral (19).

Alguns trabalhos utilizaram medidas liquóricas (10) e séricas (4) para confirmar o diagnóstico de encefalopatia por cefepima em pacientes criticamente enfermos pelo método de HPLC (*high-pressure liquid chromatography*) (20; 21;22). Desta forma, essas dosagens podem auxiliar no diagnóstico de encefalopatia por cefepima, tanto nesses pacientes quanto em pacientes com causas secundárias de encefalopatia associadas.

Em pacientes mais graves, muitas vezes é necessária utilização de hemodiálise para eliminar ou diminuir os níveis tóxicos de cefepima (10;17), aumentando os custos de atendimento e morbidade dos pacientes que desenvolvem esta complicação. Chatellier *et al.*, em 2002, descreveu um caso de neurotoxicidade

por cefepima de evolução desfavorável (óbito), no qual a demora no diagnóstico foi o principal motivo do desfecho (10).

A literatura apresenta apenas um estudo com dados relevantes sobre a incidência de encefalopatia ou neurotoxicidade relacionada ao uso de cefepima em pacientes com insuficiência renal. Porém, neste estudo não foi contemplado a dosagem sérica do medicamento. Devido ao estudo acima mencionado, ter sido realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e não ter apresentado a determinação sérica de cefepima no plasma dos pacientes, foi redesenhado um projeto de pesquisa acompanhando prospectivamente estes pacientes, a fim de identificar a incidência de encefalopatia por cefepima com mais uma ferramenta para a sua confirmação.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 CEFEPIMA**

As cefalosporinas são, atualmente, a classe de antibióticos mais amplamente prescritos no meio hospitalar. O cefepima é um antimicrobiano semi-sintético com amplo espectro de ação, classificado como cefalosporina de quarta geração (23), administrado especialmente por via parenteral (24).

##### **3.1.1 Mecanismo de ação**

Inibe a síntese da parede celular bacteriana, ligando-se a uma ou mais proteínas ligadoras de penicilina (*Penicillin-Binding Proteins-PBPs*). Estas estão situadas na face externa da membrana citoplasmática, e conseqüentemente, inibe a etapa final da transpeptidação peptidoglicano havendo lise osmótica, impedindo assim a síntese da parede celular (25).

##### **3.1.2 Indicações**

O cefepima é indicado para o tratamento de infecções urinárias não complicadas e complicadas, incluindo pielonefrite quando causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Proteus mirabilis* (24; 26).

É recomendado para infecções não complicadas de pele e de estrutura de pele causadas por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*, sensíveis à oxacilina (26).

Está indicado para pneumonia moderada à grave causada por *Pneumococcus*, *Pseudomonas aeruginosas*, e possui atividade contra *Staphylococcus* meticilina suscetíveis, *Enterobacter sp* como muitos outros bacilos gram negativos (24; 27). Cefepima parece ser efetivo para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Staphylococcus aureus* (26; 27).

Em combinação com metronidazol é usado para o tratamento de infecções intra-abdominais causadas por: *Escherichia coli*, *Viridans streptococci*, *Pseudomonas aeruginosas*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* ou *Bacteroides fragilis* (26).

Em pacientes considerados de risco para infecção como: com história recente de transplante de medula óssea, na presença de hipotensão, doença hematológica maligna subjacente ou neutropenia severa ou prolongada, é indicado como monoterapia empírica para neutropenia febril (24; 26).

Apesar de não ser aprovado pelo United States Food and Drug Administration (FDA), ou seja, uso *off label*. O cefepima está sendo usado para meningite bacteriana (28), infecção por cateter (29), endocardite infecciosa (30), trombose séptica do seio cavernoso/lateral, abscesso cerebral e prevenção pós-neurocirurgia, otite externa maligna (24), osteomielite (31). É freqüentemente, usado no tratamento de sepse (6).

### 3.1.3 Dosagem em adultos

#### 3.1.3.1 Dosagem normal

As doses recomendadas de cefepima variam de acordo com a indicação terapêutica, conforme a tabela 1.

**Tabela 1. Dose recomendada por indicação de uso**

Indicação	Dose
Abcesso cerebral, prevenção pós-neurocirurgia ( <i>off-label</i> )	IV: 2g de 8/8h com vancomicina
Endocardite infecciosa ( <i>off-label</i> )*	
Válvula protética ( $\leq 1$ ano)	IV: 2g de 8/8h por 6 semanas com vancomicina e rifampicina
Válvula natural ou protética causada por HACEK	IV: 2g de 8/8h por 4 – 6 semanas
Infecção de pele e estrutura de pele não complicada	IV: 2g de 12/12h por 10 dias
Infecção do trato urinário	
Leve – moderada	IM/IV: 500 – 1000mg de 12/12h por 7 – 10 dias
Severa	IV: 2g de 12/12h por 10 dias
Infecções intrabdominais complicadas	IV: 2g de 12/12h por 7 – 10 dias com metronidazol
Infecção por cateter ( <i>off-label</i> ) **	IV: 2g de 8/8h ( <i>incluindo pseudomonas</i> )
Meningite bacteriana ( <i>off-label</i> ) ***	IV: 2g de 8/8h (com aminoglicosídeo para <i>pseudomonas</i> )
Neutropenia febril (monoterapia)	IV: 2g de 8/8h por 7 dias ou até melhora da neutropenia
Otite externa maligna ( <i>off-label</i> )	IV: 2g de 12/12h
Osteomielite ( <i>off-label</i> ) ****	IV: 2g de 12/12h
Pneumonia	
Nosocomial (PAH/PAV) *****	IV: 1 – 2g de 8/8h ou 12/12h por 7 – 21 dias
Comunitária	IV: 1 – 2g de 12/12h por 7 – 10 dias ( <i>incluindo pseudomonas</i> )
Trombose séptica do seio cavernoso/lateral ( <i>off-label</i> )	IV: 2g de 8/8h ou 12/12h com metronidazol para lateral

HACEK = Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus, aphrophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominus, Eikenella corrodens, and Kingella kingii.

No caso de pacientes criticamente enfermos, a dose de cefepima recomendada varia conforme o germe isolado pela hemocultura. Segundo Roos et al., estima-se que é necessário uma dose de cefepima de 1g de 6 em 6 horas para atingir uma probabilidade de 90% de tratar infecções por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. No entanto, para alcançar uma probabilidade de 90% para tratar *P. aeruginosa*, é necessário o uso de uma dose diária de maior de 4g/dia, administrada



por infusão contínua, enquanto que para atingir uma probabilidade 75% para tratar *Acinetobacter baumannii* a dose diária administrada por infusão contínua deve ser superior à 6g/dia (32).

### 3.1.3.2 Ajuste de dose para disfunção renal

É recomendado o ajuste da dose nos pacientes com alguma disfunção ou comprometimento renal baseado na depuração da creatinina (mL/min), conforme a tabela 2.

**Tabela 2. Recomendação para ajuste de dose**

Depuração da Creatinina (mL/min)	Dose de manutenção recomendada			
	>60	500mg de 12/12h	1g de 12/12h	2g de 12/12h
60 – 30	500mg de 24/24h	1g de 24/24h	2g de 24/24h	2g de 12/12h
29 – 11	500mg de 24/24h	500mg de 24/24h	1g de 24/24h	2g de 24/24h
< 11	250mg de 24/24h	250mg de 24/24h	500mg de 24/24h	1g de 24/24h

Em 1992, estudo realizado por Cronovist et al, sugeria o ajuste de dose de cefepima para pacientes com depuração da creatinina acima de 30mL/min. para 1g de 12 em 12 horas. Para pacientes com DCE de 10 a 30mL/min, a dose ajustada sugerida era de 500mg a cada 24horas e para pacientes com depuração inferior a 10 mL/min., uma dose de 250mg a cada 24horas (33).

Em outro estudo, Okamoto et al, em 1993, sugeria uma dose padrão de 500mg a 2g, que poderia ser administrada a cada 12 horas para pacientes com depuração da creatinina acima de 60mL/min.; a cada 18 horas para pacientes com  $CL_{Cr}$  entre 60 e 30mL/min.; de 24 em 24 horas para pacientes com  $CL_{Cr}$  30 à 10mL/min.; e que para pacientes com depuração inferior a 10mL/min, a dose administrada seria a cada 48horas (34).

### 3.1.3.3 Ajuste de dosagem durante diálise

#### 3.1.3.3.1 Diálise peritoneal

Pacientes em tratamento com diálise peritoneal ambulatorial, é necessário administrar a dose normal recomendada de 48 em 48 horas (24; 26).

#### 3.1.3.3.2 Hemodiálise

Durante uma sessão de 3 horas de hemodiálise, 68% da dose de cefepima é removida. A recomendação, nestes casos, é administrar uma dose única de cefepima de 1g no primeiro dia e 500mg diariamente nos dias de tratamento subsequentes para manutenção e em caso de pacientes com neutropenia febril a dose de manutenção deve ser 1g de 24 em 24 horas (24).

Em um relato de caso, foi observado que aproximadamente 85% de cefepima foi removido após uma sessão de 4 horas de hemodiálise (17).

Segundo Trotman, 2005, a depuração de CFP é altamente dependente do método hemodialítico, do tipo de filtro utilizado bem como da velocidade de fluxo. Desta forma, pacientes em terapia substitutiva renal contínua recomenda-se o uso de 1 – 2 g de CFP a cada 12 horas para pacientes em hemofiltração veno-venosa contínua e 2g de CFP para pacientes em uso de hemodiafiltração veno-venosa contínua e considerar dose de 4g/dia se tratar *Pseudomonas* ou infecções com risco de vida. E sugere o monitoramento da resposta farmacológica, de sinais de reações adversas por acumulação, assim como, o nível de CFP em relação à redução (35).

Um estudo de 4 pacientes críticos com idade entre 18 e 75 anos, demonstrou que 27,4% da dose administrada de cefepima foi removida por terapia substitutiva renal contínua, de forma significativa (22).

#### *3.1.3.4 Ajuste de dose para insuficiência hepática*

A farmacocinética de cefepima não é modificada em pacientes com insuficiência hepática, não sendo necessário o ajuste de dosagem nestes pacientes (26).

#### **3.1.4 Administração**

A administração de CFP pode ser por via intravenosa na forma de infusão intermitente de 20 a 30 minutos, e a concentração máxima para diluição é de 40mg/mL em Cloreto de sódio 0,9%, Glicose 5%, Glicose 10%, Glicose 5% + Cloreto de sódio 0,9% ou Glicose 5% + Ringer lactato. Alguns estudos clínicos referem administrar CFP por via intravenosa direta, de 3 – 5 minutos para infecções moderadas, porém a concentração final para este tipo de administração não pode exceder 100mg/mL. A via intramuscular profunda, também pode ser utilizada desde que a concentração máxima final deve ser de 280mg/mL e diluído em Água estéril para injeção, Cloreto de sódio 0,9%, Glicose 5% ou Lidocaína 0,5 ou 1% (26).

Em estudo recente, foi identificado que cefepima atingiu uma fração de resposta ideal para tratamento empírico de pneumonia nosocomial tanto por infusão de 30 minutos (93,1%) como por infusão prolongada de 3 horas (95,3%), quando comparado a outros fármacos para o mesmo fim (36).

#### **3.1.5 Farmacocinética**

Estudos em adultos mostram que cefepima apresenta uma farmacocinética linear, dose dependente. Não há evidências sobre o acúmulo de cefepima em adultos

saudáveis com função renal normal, após receberem parenteralmente múltiplas doses do fármaco, bem como, sobre a influência do gênero em sua farmacocinética. Porém, idade e função renal podem alterar a farmacocinética do medicamento (26).

#### 3.1.5.1 Início e duração da ação

O início de ação de CFP é indeterminado, porém é dependente da concentração inibitória mínima do fármaco (MIC).

#### 3.1.5.2 Nível de concentração

##### 3.1.5.2.1 Concentração terapêutica

O *steady state* da concentração sérica depende da dose diária total, do tipo de germe que se está tratando e da concentração inibitória mínima (MIC).

##### 3.1.5.2.2 Tempo para o pico de concentração

O tempo para o pico de concentração de CFP quando administrado por via intramuscular (IM) é de 0,5 à 1,5 horas e imediato por via intravenosa (37).

##### 3.1.5.2.3 Concentração plasmática

A concentração máxima de cefepima no plasma depende da dose administrada, da via de administração utilizada, bem como da forma de administração, se *bolus* ou infusão.

Conforme Barbhaiya et al 1990, após a administração de 1g por IM de CFP, a concentração sérica do pico foi de 73,9mcg/mL (38). Porém em outro estudo publicado pelo mesmo grupo, também em 1990, as concentrações de CFP no pico observadas foram 7,8 mcg/mL, 13,9 mcg/mL, 29,6mcg/mL e 57,5mcg/mL após a administração de uma única dose de 250mg, 500mg, 1000mg e 2000mg, respectivamente (39).

Na forma intravenosa, o pico de concentração é imediato. Para a administração intravenosa direta ou *bolus* de 500mg, 1g e 2g de CFP, as concentrações máximas no pico foram 39,1mcg/mL, 81,7mcg/mL e 163,9mcg/mL, em indivíduos adultos do sexo masculino (37). A concentração plasmática 8 horas após a administração foi de 1,4mcg/mL, 2,4 e 3,9mcg/mL para 500mg, 1g e 2g, respectivamente, conforme AHFS publicado em 2009. Porém, as concentrações séricas máximas de CFP administrado por um período de 10 dias de tratamento, sob a forma de infusão intravenosa de 30minutos nas doses de 250mg, 500mg, 1g e 2g foram de 17,5mcg/mL, 31,3mcg/mL, 66,9 mcg/mL e 137 mcg/mL, respectivamente (40).

Segundo Bonapace et al, 1999, em treze pacientes queimados, 41 anos de idade em média (Desvio Padrão  $\pm$ 13 anos), depuração da creatinina 135mL/min (DP $\pm$ 31mL/min), os valores observados de concentração séricas após infusão intravenosa (30min.) de 2g do medicamento foram 110mcg/mL (DP $\pm$ 23mcg/mL), enquanto que as concentrações observadas 8 e 12 horas após o início da infusão foram 5,5mcg/mL (DP $\pm$ 2,6 mcg/mL) e 2,3mcg/mL (DP $\pm$ 1,6mcg/mL), respectivamente (41).

Em estudo realizado no ano de 2000, foram avaliadas as características farmacocinéticas de 12 indivíduos, média de 31anos (DP $\pm$ 6anos) atingiu uma média de concentração máxima de 112,9 mcg/mL (DP $\pm$ 21,1mcg/mL) para uma dose administrada de 2g em *bolus* a cada 12horas (42).

Um estudo japonês realizado com oito pacientes em uso de 1g de CFP no pós operatório de cirurgia abdominal, idade média de aproximadamente 39 anos (DP $\pm$  16,8 anos), creatinina sérica de 0,66mg/dL (DP $\pm$ 0,17mg/dL), apresentaram uma concentração plasmática de cefepima de 96 mcg/mL (43).

### 3.1.5.3 Absorção, distribuição, metabolização e excreção

A absorção por via IM acontece de forma rápida e completa, o que não ocorre por via IV, uma vez que, é administrado diretamente na corrente sanguínea (24).

O processo de distribuição de cefepima ocorre de 16 a 20% através da ligação às proteínas plasmáticas (24; 39;41). É rapidamente distribuído para os tecidos e fluídos como humor aquoso, apêndice, bile, líquido de bolha, mucosa brônquica, líquor, vesícula biliar, líquido intersticial, líquido peritoneal, próstata, escarro e urina (1; 26). Cefepima também é distribuído no leite humano (25). Com relação á cinética de distribuição de CFP, a sua meia vida fica em torno de 0,3 – 0,5horas e o volume de distribuição em adultos varia de 14 a 20 litros (24;39; 40).

Cefepima é parcialmente metabolizado no fígado para N-metilpirrolidina e rapidamente convertido em N-oxidometilpirrolidina (26).

A eliminação é predominantemente renal por filtração glomerular e varia de 77 a 99%. Cerca de 70% é recuperado de forma inalterada na urina dentro de 4 horas e 99% dentro de 8 horas. Menos de 1% da dose é eliminado como N-metilpirrolidina; 6,8% como N-óxidometilpirrilidina e 2,5 % como epímero de cefepima (25). A depuração renal é de aproximadamente 110mL/min e a depuração corporal total é em torno de 120 a 140mL/min (37-39).

O tempo de meia vida de eliminação é de 2 horas em pacientes adultos com função renal normal (40). E em pacientes com função algum grau de disfunção renal, a meia vida plasmática pode aumentar para 4,9 horas, 10,5 e 13,5 horas, considerando uma de creatinina entre 60 – 31 mL/min, 30 – 11; e menor que 10mL/min e em pacientes em hemodiálise, respectivamente (26; 39). Pacientes submetidos à diálise peritonial apresentam uma meia vida de eliminação de 19 horas (37). Porém,

conforme um estudo realizado em 2000 a meia vida pode variar de 0,4 – 2,6 horas em indivíduos com exames laboratoriais normais (42).

O CFP é considerado dialisável, pois pode ser removido por eliminação extracorpórea de 45 a 68% através de processo hemodialítico (24; 37), ou seja, hemodiálise e diálise peritoneal (26). Alguns fatores podem contribuir para o aumento na remoção de cefepima, por exemplo, o tipo de membrana, a velocidade de fluxo ou vazão de diálise (25). Entretanto, a concentração sérica pode diminuir de 20 a 68% durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 5 horas (37; 39). Em um relato de caso, aproximadamente 85% de CFP foi removido após 4 horas de hemodiálise (26; 37). Existem poucos dados clínicos sobre a remoção de cefepima por hemofiltração veno-venosa contínua. Isla et al, mostrou que CFP foi significativamente removido por hemofiltração veno-venosa contínua de baixo fluxo e hemodiafiltração (22). Segundo o relato de caso de Bresson *et al*, foi possível reduzir em 99% o nível sérico de CFP através de hemofiltração veno-venosa contínua de alto fluxo após 24 horas (44). E um estudo de pacientes com insuficiência renal em estagio final, submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua que receberam dose única de 1g ou 2g de CFP por infusão intravenosa de 30 minutos, aproximadamente 25% da dose foi removida no dialisato peritoneal em 72 horas (26).

### **3.1.6 Contraindicações e precauções**

O medicamento é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao cefepima, ou a algum componente da formulação, bem como a outras cefalosporinas.

Efeitos teratogênicos não foram observados em estudos com animais. Entretanto, é considerado fator de risco categoria grau B pelo FDA, durante a

gestação, ou seja, em estudos de reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não existem estudos controlados em mulheres grávidas, ou estudos de reprodução animal têm demonstrado um efeito adverso (à exceção de uma redução diminuição na fertilidade) que não foi confirmado em estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre e não há nenhuma evidência de um risco em trimestres posteriores. Não é conhecido, se cefepima atravessa a placenta humana (23).

Algumas precauções devem ser tomadas durante o tratamento relacionado a efeitos adversos como: deve ser usado com cuidado em pacientes com história de alergia a penicilinas ou a cefalosporinas, especialmente reações mediadas por IgE (ex. anafilaxia, urticária). O uso prolongado deve ser evitado porque pode resultar em superinfecção bacteriana ou fúngica, incluindo *C. difficile* associado à diarreia (CDAD) e colite pseudomembranosa, o CDAD tem sido observado até 2 meses depois do término do tratamento antibacteriano. Uso de CFP pode estar associado com o aumento do INR especialmente em pacientes com deficiência nutricional, em tratamento prolongado, com doença renal ou hepática (24).

Outras advertências relacionadas a doenças se fazem necessárias. O uso de forma cautelosa em pacientes com história de convulsões, particularmente na presença de comprometimento renal, que pode aumentar o risco de convulsões. A dose deve ser modificada em pacientes com comprometimento renal severo (23; 24).

### **3.1.7 Reações adversas**

Segundo Organização Mundial da Saúde (OMS), reação adversa a medicamento é qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas no homem para



profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade. Seu conceito expressa o risco inerente de problemas com os medicamentos, quando usados corretamente. A reação adversa a medicamentos é considerada como um evento inevitável, ainda que se conheça a sua possibilidade de ocorrência (45). E as reações adversas relacionadas ao uso de cefepima descritas na literatura, bem como nas informações publicadas pelos fabricantes, estão apresentadas na tabela 3.

**Tabela 3. Reações adversas relacionadas ao cefepima**

<b>Frequência</b>	<b>Sinais e sintomas</b>
<b>&gt;10%</b>	Hematológico: Teste de Coomb's sem hemólise
<b>1% à 10%</b>	SNC: Dor de cabeça (1%) e febre (1%) Dermatológico: Rash e prurido Gastrointestinal: Diarréia, náusea e vômito Local: Dor, flebite, inflamação e eritema no sítio da injeção
<b>&lt; 1%</b>	Agranulocitose, choque anafilático, anafilaxia, coma, encefalopatia, alucinações, leucopenia, mioclonias, excitabilidade neuromuscular, neutropenia, apreensão, estatus epiléptico não-convulsivo, trombocitopenia
<b>Relatos:</b>	Anemia aplásica, eritema multiforme, anemia hemolítica, hemorragia,
<b>Outras cefalosporinas</b>	pancitopenia, prolongamento QT, disfunção renal, síndrome de Stevens-Johnson, superinfecção, necrólise epidérmica tóxica, nefropatia tóxica, vaginite

*Fonte:* Lacy, 2008-2009; AHFS 2009

Algoritmos de tomada de decisão são instrumentos baseados em questionamentos ordenados, desenvolvidos com o intuito de auxiliar no estabelecimento da força de relação causa-efeito entre a administração de um fármaco e o surgimento de algum evento adverso (46) Os mais comumente utilizados são: o de Naranjo *et al* (47); o de Karch e Lasagna (48); o de Jones (49); e o de Kramer (50). O algoritmo de Naranjo é um dos mais utilizados e dentre os já testados é o recomendado pela OMS e pela agência nacional de vigilância sanitária do ministério da saúde brasileiro (ANVISA). Neste algoritmo, as reações adversas são classificadas quanto à causalidade em definida, provável, possível ou duvidosa (47).

### 3.1.8 Interações medicamentosas

#### 3.1.8.1 Farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de efeito

As interações farmacocinéticas ocorrem durante os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos. As farmacodinâmicas estão relacionadas ao sítio de ação, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam. E as de efeito ocorrem quando são associados dois ou mais medicamentos com mecanismo de ação diferentes, exercendo efeitos similares ou opostos sobre uma mesma função do organismo, sem interagir diretamente um sobre outro (51).

Ainda pouco se sabe sobre interações envolvendo CFP e outros fármacos, porém algumas fontes terciárias de informação relatam interação relacionada ao uso combinado de antimicrobianos que possuem atividade contra *Salmonella typhi* e vacina para febre tifóide, que pode diminuir a resposta imunológica para a vacina. Outra interação que também está sendo descrita é que o uso concomitante de agentes uricosúricos pode elevar o nível sérico de cefepima e seus efeitos (24).

#### 3.1.8.2 Farmacêutica

Interações farmacêuticas ou físicoquímicas, também chamadas de incompatibilidades medicamentosas, ocorrem *in vitro*, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se mistura dois ou mais medicamentos na numa mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente. Estas se devem a reações físicoquímicas que podem resultar em diminuição da atividade, inativação, formação de novos complexos e/ou aumento da toxicidade de um ou mais fármacos originais (51).

O CFP é solúvel em água e estável em água bacteriostática, água estéril para injeção, Glicose 5%, Glicose 10%, Cloreto de sódio 0,9% e Ringer (1:1), e apresenta

estabilidade variável em soluções de diálise peritonial, dependendo da formulação (52).

O cefepima é incompatível quando administrado em via Y com alguns outros medicamentos. Estes são Aciclovir, anfotericina B, anfotericina B complexo colesteryl sulfato, cimetidina, ciprofloxacino, cisplatina, clorpromazina, dacarbazina, daunorrubicina, diazepam, diazepóxido, difenidramina, dobutamina, dopamina, doxorubicina, droperidol, etoposido fosfato, etoposido, famotidina, filgrastima, ganciclovir, haloperidol, hidroxizina, idarrubicina, ifosfamida, manitol,, meperidina, metoclopramida, mitomicina, mitoxantrona, morfina, nalbufina, ofloxacino, ondansetron, prometazina, estreptazocin, sulfato de magnésio, vancomicina, vimblastina, vincristina. Essas interações e/ou incompatibilidades podem levar a risco para o paciente, bem como comprometer o plano terapêutico. (52).

Em alguns casos CFP pode ser usado na mesma solução que outros medicamentos, dependendo da concentração de ambos, na mesma solução, o que determinará se é compatível ou incompatível (52).

### **3.1.9 Parâmetros de monitoramento**

Os parâmetros a serem monitorados durante o uso de cefepima estão relacionados ao sucesso do plano terapêutico e a sua toxicidade.

No monitoramento terapêutico é preciso estar atento a alguns parâmetros laboratoriais como a diminuição na contagem de células brancas do sangue, repetir culturais e testes de sensibilidade quando necessário. Os parâmetros físicos que estão

relacionados ao processo terapêutico são queda da temperatura corporal e redução dos sinais e sintomas de infecção (1).

Os principais parâmetros a serem monitorados relacionados à toxicidade associada ao uso de CFP, especialmente em terapia prolongada, são: função renal e hepática, sinais de reação alérgica severa, sinais de neurotoxicidade como *delírium*, convulsões e coma em altas doses, especialmente em pacientes com disfunção renal, e número de vezes e tipo de diarreia (1; 24).

#### **3.1.10 Segurança e mortalidade**

A literatura apresenta poucos dados quanto à segurança no uso de cefepima e os resultados ainda são contraditórios e inconclusivos. Na revisão sistemática e meta-análise sobre eficácia e segurança em adultos no uso de cefepima, publicada em 2007, a mortalidade total 30 dias após o tratamento de doentes que usaram cefepima foi maior quando comparado a pacientes tratados com outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (53). Porém, na meta-análise realizada pelo FDA em 2009, não houve aumento significativo na mortalidade de pacientes tratados com cefepima em comparação a doentes tratados com outros  $\beta$ -lactâmicos (tabela 4). Com base nos resultados desta meta-análise, publicada pelo FDA, foi regulamentado nos Estados Unidos que cefepima continua a ser uma terapia apropriada para as indicações aprovadas pela instituição (23).

**Tabela 4. Mortalidade de pacientes 30dias pós-tratamento**

	Meta-análise Yahav et al	FDA meta-análises	
		Ensaios <i>et al.</i> não incluído)	Ensaios (Yahav <i>et al.</i> incluído)
<b>Ensaios incluídos (n)</b>	38 ensaios (41 publicações)	50 ensaios	88 ensaios
<b>Risco de todas as causas de mortalidade contra cefepima comparação aos 30 dias pós-terapia</b>	Risco Relativo <sup>b</sup> = 1.26 [IC 95%: 1,08 – 1,49]  RA ajustado (≠ de risco)= 17,02/1000 pacientes  [IC 95%: 5,54 – 28,5]	RA ajustado = -2,83/1000 pacientes  [IC 95%: (-11,47) – (5,80)]	RA ajustado = 5,38/1000 pacientes  [IC 95%: (-1,53) – (12,28)]

Fonte: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) <sup>a</sup> O estudo refere-se a um resumo de informações todos os pacientes, sem especificar detalhes sobre cada paciente <sup>b</sup> Foram utilizados diferentes métodos na meta-análise de Yahav et al. e na análise do FDA. A diferença de risco ajustado para a meta-análise de Yahav et al. foi estimada pela FDA.

## 3.2 NEUROTOXICIDADE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### 3.2.1 Sinais e sintomas clínicos característicos de encefalopatia

Diagnósticos de encefalopatias tóxico-metabólicas são rotineiramente realizados na prática clínica. Encefalopatia devido a insuficiência hepática e renal ou a distúrbios eletrolíticos são frequentemente encontradas. Porém, muitos outros medicamentos também podem causar encefalopatia em pacientes hospitalizados, sendo as mais implicadas: benzodiazepínicos, narcóticos e anticolinérgicos (54-56). Entretanto, é necessário estar atento ao uso desses fármacos, que podem estar relacionados ao desenvolvimento de manifestações neurológicas adversas, assim como, cefepima que pode induzir ao desenvolvimento de encefalopatia associada à sua administração e tem sido cada vez mais relatado na literatura.

A exposição a neurotoxinas pode produzir uma ampla gama de sintomas inespecíficos e que podem ser confundidos com outras condições. Encefalopatias tóxicas agudas comumente se apresentam com sintomas de confusão, déficit de atenção, convulsões e coma (57). No caso do uso de cefepima, várias manifestações neurológicas têm sido relacionadas como confusão mental, agitação, desorientação, alucinações visuais e/ou auditivas, depressão do nível de consciência, afasia,

asterixis, mioclonias, convulsões (8; 15;17; 58-60). Alguns estudos também têm relatado casos de deterioração neurológica progressiva conduzindo ao coma e até mesmo morte (10; 61; 62).

O início das manifestações neurológicas tem sido observado mais comumente entre o 1º e o 10º dia de administração (8; 13; 14;17; 59; 60; 62). Entretanto, já foi relatado um atraso de até 1 mês entre o começo da antibioticoterapia e o surgimento de manifestações neurológicas (10).

Embora a neurotoxicidade por cefepima tenha sido descrita em pacientes com função renal normal, o ajuste de dose do medicamento de acordo com a função renal torna-se importante, uma vez que a insuficiência renal tem sido considerada um fator de risco para a encefalopatia associada ao uso deste antibiótico (10; 14; 19).

A falta de reconhecimento de uma etiologia específica para a encefalopatia pode causar sérias conseqüências neurológicas (63). No caso da neurotoxicidade por cefepima, seu pronto reconhecimento como fator causador e a cessação de seu uso são importantes passos para o manejo com vistas à reversão da encefalopatia, o que pode ocorrer dentro de poucas horas a dias (8; 10; 60; 63; 64).

### **3.2.2 Avaliação clínica de encefalopatia**

A neurotoxicidade por cefepima deve ser considerada quando ocorrem sinais ou sintomas neurológicos durante o uso do antibiótico, devendo-se ter especial atenção ao paciente que possui outras causas para o quadro, situação em que a associação pode ser facilmente confundida.

Os sinais clínicos atribuídos a encefalopatia por drogas podem, muitas vezes, ser facilmente reconhecidos, como no caso de convulsões, mioclonias, asterixis, delirium. Entretanto, alterações mais precoces – e sutis - do estado mental podem requerer o uso de algum instrumento para sua avaliação.

O Exame do estado mental (Mini-Mental State Examination) agrupa em um mesmo teste a possibilidade de avaliação da capacidade cognitiva através do teste de diferentes habilidades (orientação têmporo-espacial, registro, cálculo, evocação, linguagem, entre outros), (65). Apesar de não haver estudos publicados sobre sua utilização com tal intuito, o Mini-mental State Examination pode ser um instrumento auxiliar na avaliação clínica dos pacientes sob risco de desenvolver encefalopatia. Tem aplicação relativamente rápida e fácil.

Durante a avaliação clínica, um alto nível de suspeita, no caso de encefalopatia atribuída ao uso de fármacos, é crucial, uma vez que desfechos clínicos adversos podem ser evitados a partir do reconhecimento das alterações neurológicas seguido da interrupção precoce do uso do agente causador.

### **3.2.3 Eletroencefalograma em encefalopatias tóxicas e metabólicas**

O eletroencefalograma (EEG) proporciona uma avaliação objetiva da disfunção cerebral, podendo complementar os achados de exames de imagem. Embora o eletroencefalograma forneça pouca especificidade quanto à etiologia dos registros, alguns achados podem sugerir causas específicas de encefalopatia, tendo o EEG grande valor na diferenciação entre encefalopatia ictal, doenças orgânicas e doenças psiquiátricas (que cursam com traçados eletroencefalográficos normais). Além disso, se a etiologia da alteração eletroencefalográfica é conhecida, o EEG pode, frequentemente, ser um preditor confiável de desfecho. (66).

No caso da encefalopatia por cefepima, os achados eletroencefalográficos descritos incluem atividades de ondas lentas difusas, simétricas, contínuas ou periódicas e ondas trifásicas, frequentemente com predominância frontal (4;10;13;60). Entretanto, eletroencefalogramas compatíveis com status epilepticus também já foram

relatados (10). O eletroencefalograma deve fazer parte da avaliação dos pacientes que, em uso de cefepima, apresentam um estado confusional agudo (58).

A melhora ou resolução das alterações eletroencefalográficas têm sido relatadas como de ocorrência em torno de 24h a 7 dias após a suspensão do cefepima (13; 14; 19; 58; 67).

### **3.3 INSUFICIÊNCIA RENAL**

Como o cefepima é excretado pelos rins de forma inalterada, nos pacientes com perda de função renal, esse antibiótico pode se acumular no sangue e aumentar a chance de efeitos adversos. E a dose deve ser reduzida para evitar toxicidade (68).

Insuficiência renal crônica (IRC) constitui a fase final de evolução de muitas nefropatias; em alguns casos, por suas características evolutivas subclínicas, somente é diagnosticada com o aparecimento de sintomas urêmicos tardiamente. É caracterizada pela perda de filtração glomerular com evolução superior a três meses e redução gradual da depuração de creatinina endógena e/ou evidência de rins diminuídos de volume e/ou sinais de uremia crônica como anemia, osteodistrofia renal, neuropatia periférica. Por vezes é difícil o diagnóstico diferencial de insuficiência renal aguda (IRA) e somente a evolução do paciente permite o diagnóstico correto (69).

#### **3.3.1 Marcadores de função renal**

O marcador clínico mais importante para avaliar a função renal é a determinação da creatinina sérica que é também utilizada para a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), definida como o volume plasmático de uma substância que pode ser completamente filtrada pelos rins em uma determinada unidade de tempo. A TFG é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo



também um indicador do número de néfrons funcionais. Como medida fisiológica, ela já provou ser o mais sensível e específico marcador de mudanças na função renal.

### 3.3.1.1 Creatinina

A creatinina é um produto residual da creatina. A transformação de creatina em creatinina acontece no tecido muscular, no qual 1 – 2% da creatina livre se converte espontânea e irreversivelmente em creatinina todos os dias. Logo, a quantidade de creatinina produzida é dependente da massa muscular e não apresenta grandes variações diárias.

A creatinina é filtrada livremente no glomérulo. Uma parte pequena dela é ativamente secretada pelos túbulos renais, mas o suficiente para superestimar a TFG. A quantidade secretada não é constante e depende do indivíduo e da concentração plasmática desse analito, dificultando sobremaneira a determinação de uma constante de secreção. Em termos gerais, 7 – 10% da creatinina presente na urina é secretada.

Apesar de superestimar a TFG e depender da massa muscular, a *depuração* de creatinina continua sendo um dos marcadores mais usados na avaliação da função renal. Ele pode ser dosado diretamente com uma amostra de sangue e outra de urina, aplicando-se uma fórmula através da concentração urinária, volume urinário das 24 horas e concentração plasmática. Nessa dosagem, apresenta dificuldade por parte do paciente em manter o hábito cotidiano ao longo do dia da dosagem e coletar corretamente a urina de 24 horas. Outros fatores podem contribuir para alterações nas dosagens são o uso de medicamentos que modificam as taxas de secreção tubular de creatinina, alteração na ingestão hídrica e a incompreensão das orientações laboratoriais para a coleta minutada (70).

A amostra de urina de 24 horas fornece informações úteis para estimar a TFG em indivíduos com ingestão excepcionais (dieta vegetariana, suplementos de creatina) ou massa muscular alterada (amputação, desnutrição, perda de massa muscular). E é

importante ressaltar que a concentração de creatinina sérica por si só não deve ser usada para avaliar o nível da função renal e que os laboratórios clínicos devem calibrar ensaios de creatinina sérica utilizando um padrão internacional (71).

A metodologia utilizada para a sua determinação na maioria dos laboratórios clínicos deriva, ainda, da reação descrita por Jaffe, em 1886. Embora a metodologia seja muito antiga, alguns passos da reação e a estrutura do produto final não são completamente compreendidos por apresentar muitos interferentes, sendo que os ensaios mais recentes derivados desta metodologia utilizam procedimentos que minimizam esses interferentes. Porém, um avanço na dosagem de creatinina pode ser feito com o uso de métodos enzimáticos que, em geral, empregam enzimas degradantes da creatinina. Apesar de apresentar melhores resultados, o custo desse exame ainda é um limitante do seu uso na prática laboratorial (70).

A fim de evitar a coleta de urina por 24 horas e a interferência da secreção ativa de creatinina pelos rins, algumas fórmulas que estimam a TFG foram desenvolvidas. E a medição da depuração da creatinina usando a urina de 24 horas, não melhora a estimativa da TFG sobre o previsto pelas equações de predição.

#### 3.3.1.2 Cistatina C

A cistatina C é uma proteína inibidora da proteinase da cisteína que apresenta baixo peso molecular e é sintetizada por um gene expresso em todas as células nucleadas e tem ritmo constante de produção (72)

Estas características propiciam a sua utilização como marcador da função renal, uma vez que é livremente filtrada pelos glomérulos e completamente reabsorvida e metabolizada, não sendo excretada na urina nem retornando à corrente circulatória (70; 73). Sendo assim, esse marcador endógeno poderia estimar a TFG sem a necessidade de dosagem urinária, dispensando a coleta de urina, uma das principais dificuldades relacionadas aos outros marcadores endógenos da TFG. E não

há variação significativa de intervalos de referência nas dosagens de cistatina C, entre população masculina e feminina, em função de sua produção ser constante em todos os tecidos do organismo (70).

Vários autores defendem que a cistatina C seria mais sensível do que a creatinina sérica para a detecção precoce de insuficiência renal; outros, contudo, pensam que essa aparente vantagem desaparece quando se usa uma das equações que estimam a TFG e envolvem a creatinina. Deve ficar claro que esses pesquisadores defendem o uso das fórmulas e não a dosagem sanguínea da creatinina isoladamente, considerando que ela não deve ser usada sem se levarem em conta a massa muscular, o gênero ou a idade do indivíduo (71).

### 3.3.2 Estimativa da filtração glomerular

Segundo o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines (KDOQI)*, as estimativas da TFG são o melhor índice global do nível da função renal. O nível da TFG deve ser estimado a partir de equações de predição que levam em conta a concentração de creatinina sérica e algumas ou todas das seguintes variáveis: idade, peso, sexo, raça e superfície corporal. Em adultos, as equações mais freqüentemente utilizadas são as derivadas do estudo modificação da dieta em doença renal (*MDRD - Modification of Diet in Renal Disease*), versão completa (74) e simplificada (75), e a equação de Cockcroft-Gault (C&G) (76), conforme tabela 5. Ambas as equações derivam de relações empíricas e foram validadas em numerosos indivíduos e fornecem estimativas úteis da TFG para a prática clínica (71).

**Tabela 5. Função Renal: Equações para estimativa da TFG**

Equações	Fórmulas
<b>Cockcroft-Gault*</b>	$[140 - \text{idade (anos)} \times \text{peso (kg)}] / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times [0,85 \text{ se a paciente for do sexo feminino}]$
<b>MDRD completa**</b>	$170 \times [\text{creatinina sérica (mg/dL)}]^{-0,999} \times [\text{idade}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ se a paciente for do sexo feminino}] \times [1,18 \text{ se o paciente for negro}] \times [\text{uréia sérica (mg/dl)}]^{-0,17} \times [\text{albumina sérica (g/dl)}]^{0,318}$
<b>MDRD simplificada***</b>	$186 \times [\text{creatinina sérica (mg/dl)}]^{-1,154} \times [\text{idade}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ se a paciente for do sexo feminino}] \times [1,21 \text{ se o paciente for negro}]$

Fonte: \*Cockcroft DW, Gault MH, 1976; \*\*Levey, AS *et al*, 1999; \*\*\* Levey AS *et al*, 2000.

A equação do estudo MDRD inclui muitas variáveis, entre elas creatinina sérica, uréia sérica, albumina, idade, gênero e raça. Apesar de os estudos conduzidos, principalmente nos Estados Unidos, demonstrarem que essa equação é mais eficaz em detectar alterações em pacientes na fase inicial da doença renal, a dificuldade de categorizar indivíduos brasileiros quanto à raça tem dificultado seu uso na população nacional (74). Em 2000, foi publicado um estudo de uma forma simplificada desta equação usando apenas as variáveis creatinina, idade, gênero e raça, excluindo-se o peso e, conseqüentemente, a necessidade de pesar os pacientes. Porém, a necessidade de classificar os indivíduos quanto à raça e o uso da metodologia enzimática para obter a dosagem de creatinina sérica, mantém as mesmas limitações da fórmula completa (75). Entretanto, a química seca disponível no Brasil, utiliza uma metodologia enzimática que permite o uso da fórmula MDRD e evita interferentes relacionados à metodologia de Jaffe (70).

Em um estudo de coorte europeu, foram categorizados 2095 indivíduos pela classificação da doença renal crônica do KDOQI. Destes, foram classificados incorretamente 29,2% e 32,4% usando as fórmulas de C&G e MDRD simplificada, respectivamente (77).

Conforme o estudo transversal de 5504 indivíduos em 10 estudos, com a mensuração de creatinina sérica e depuração urinária de forma padronizada. Para descrever o comportamento da equação MDRD simplificada em uma grande e diversificada população, a TFG estimada (TFGe) foi comparada a TFG medida (TFGm). Na TFGe  $<60$  ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup>, a equação MDRD apresentou maior precisão do que em TFGe  $\geq 60$  ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup>. A precisão da equação, medida pela percentagem de estimativas que reduziu em 30% da TFGm, foi similar para os valores de TFGe acima ou inferior a 60 ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup> (82% e 84%, respectivamente). As diferenças no desempenho entre os subgrupos definidos por idade, sexo, raça, diabetes, transplante, e índice de massa corporal foi menor quando

TFGe foi  $<60$  ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup>. Neste estudo da equação MDRD forneceu, portanto, uma precisão razoável e imparcial as estimativas de diversos de subgrupos quando TFG é  $<60$  ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup>. Porém, a interpretação da estimativa da TFG com valores próximos de  $60$  ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup> deve ser interpretado com cautela, caso a caso, para evitar equívocos de classificação da doença renal crônica no contexto da clínica (78).

Há boa correlação entre função renal e resultados da fórmula de Cockcroft-Gault. Porém, essa equação tende a superestimar a TFG, já que é derivada da depuração da creatinina e carrega consigo essa desvantagem. Além de requer o peso do paciente para a realização de seu cálculo (70).

As equações existentes para estimar a TFG possuem uma limitada precisão e sistematicamente superestimam a TFG mensurada para níveis mais altos. Recentemente, um estudo validou uma nova equação baseada na creatinina para estimar a TFG denominada de equação de CKD-EPI, que demonstrou ter maior precisão do que a do estudo MDRD, e pode substituir as outras equações existentes para uso clínico rotineiro (79).

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo principal**

- Verificar a incidência de encefalopatia induzida por cefepima

### **4.2 Objetivos específicos:**

- Avaliar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da encefalopatia
- Determinar concentrações de cefepima no plasma de pacientes
- Verificar a associação entre suspeita clínica, exame eletroencefalográfico, função renal e dosagem sérica de cefepima.

## 5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- (1) Drugdex – Micromedex Healthcare series. New York: Thomson Healthcare, Inc. 1974-2009; [acesso em 2010 Apr 21]. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites>
- (2) Sanders WE Jr, Tenney JH, Kessler RE. Efficacy of cefepima in the treatment of infections due to multiply resistant *Enterobacter* species. *Clin Infect Dis* 1996; 23(3):454-461.
- (3) Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999; 29(3):595-607.
- (4) Fishbain JT, Monahan TP, Canonico MM. Cerebral manifestations of cefepima toxicity in dialysis patient. *Neurology* 2000; 55(11):1756-1757.
- (5) Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Drusano GL, Rybak MJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepima in Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(6):1853-1861.
- (6) Neu HC. Safety of cefepima: a new extended-spectrum parenteral cephalosporine. *Am J Med* 1996; 100(Suppl 6A):S68-S75.
- (7) Alpay H, Altun O, Biyikli NK. Cefepima-induced non-convulsive status epilepticus in a peritoneal dialysis patient. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(4):445-447.

- (8) Bragatti JA, Rossato R, Ziomkowski S, Kliemann FAD. Encefalopatia Induzida por Cefepima: Achados clínicos e eletroencefalográficos em sete pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(1):87-92.
- (9) Chandrasekhar J, Keller S, Scalon P. Cefepima induced encephalopathy. *Chest* 2002; 122:256S.
- (10) 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. *Intensive Care Med* 2002; 28:214-217.
- (11) Chetaille E, Harly L, de Cagny B, Gras-Champel V, Decocq G, Andrejak M. Crises convulsives associées à un surdosage en cefepime. *Thérapie* 1998; 53(2):167-168.
- (12) Dixit S, Kurle P, Buyan-Dent L, Sheth RD. Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 2000; 54(11):2153-2155.
- (13) Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Hefft S, Assal F. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol* 2000; 30(6):383-386.
- (14) Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepima in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav* 2006; 8(1):312-314.
- (15) Martínez-Rodríguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M, dela Rosa CR. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001; 111(2):115-119.



- (16) Plensa E, Gallardo E, Ribera JM, Batlle M, Oriol A, Costa J. Nonconvulsive status epilepticus associated with cefepime in a patient undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(1):119-120.
- (17) Wong KM, Chan WK, Chan YH, Li CS. Cefepime-related neurotoxicity in haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(9):1756-1757.
- (18) Walker MC. Diagnosis and treatment of non-convulsive status epilepticus. *CNS Drugs* 2004; 15:931-939.
- (19) Garcés EO, Azambuja MFA, Silva D, Bragatti JA, Jacoby T, Thomé FS. Renal Failure Is a Risk Factor for Cefepime-Induced Encephalopathy. *Journal of Nephrology*. 074 – 2007.
- (20) Wang JF, Wang Q, Zhao LH, Shi GZ, Zhou JX. Blood-brain barrier penetration of cefepime after neurosurgery. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Jul 5;120(13):1176-8.
- (21) Isla A, Arzuaga A, Maynar J, Gascon AR, Solinis MA, Corral E, Pedraz JL. Determination of ceftazidime and cefepime in plasma and dialysate-ultrafiltrate from patients undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration by HPLC. *J Pharm Biomed Anal*. 2005 Oct 4;39(5):996-1005.
- (22) Isla A, Gascon AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther*. 2005 May 27(5):599-608.
- (23) FDA – US Food and Drug Administration. [acesso em 2010 Apr 21]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>
- (24) Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook International*. 18ª ed. Hudson: Lexi-comp; 2009-2010.

- (25) Singh GS. Beta-lactams in the new millennium. Part-II: cepheems, oxacephems, penams and sulbactam. *Mini Ver Med Chem* 2004 Jan; 4(1) 93-109.
- (26) American Hospital Formulary Service (AHFS). Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
- (27) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1169–227.
- (28) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1267-1284.
- (29) Mermel LA , Allon M , Bouza E , et al: Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
- (30) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111(23):e394-e434.
- (31) Dosage of antimicrobial drugs in patients with renal impairment. In: Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA., editors. *The Sanford guide to*

- antimicrobial therapy. Hyde Park, Vermont, USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2008:175.
- (32) Roos JF, Bulitta J, Lipman J, Kirkpatrick CM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Nov;58(5):987-93.
- (33) Cronqvist J, Nilsson-Ehle I, Oqvist B, Norrby SR. Pharmacokinetics of cefepime dihydrochloride arginine in subjects with renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Dec;36(12):2676-80.
- (34) Okamoto MP, Nakahiro RK, & Chin A: Cefepime clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25:88-102.
- (35) Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, et al, "Antibiotic Dosing in Critically ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy," *Clin Infect Dis*, 2005, 41(8):1159-66.
- (36) Kim A, Kuti JL, Nicolau DP Probability of pharmacodynamic target attainment with standard and prolonged-infusion antibiotic regimens for empiric therapy in adults with hospital-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 2009 Nov;31(11):2765-78.
- (37) Product Information: MAXIPIME(R) injection, cefepime hcl injection. Elan Biopharmaceuticals, San Diego, CA, 2003.
- (38) Barbhaiya RH, Knupp CA, Forgue ST, et al: Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:268-276.
- (39) Barbhaiya RH, Knupp CA, Tenney J, et al: Safety, tolerance, and pharmacokinetics of cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:900-910.

- (40) Barbhैया RH, Forgue ST, & Gleason CR: Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administrations in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:552-557.
- (41) Bonapace CR, White RL, Friedrich LV, Norcross ED, Bosso JA. Pharmacokinetics of cefepime in patients with thermal burn injury. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Dec;43(12):2848-54.
- (42) Burgess DS, Hasting RW, & Hardin TC: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther* 2000; 22(1):66-75.
- (43) Ikawa K, Morikawa N, Hayato S, Ikeda K, Ohge H, Sueda T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiling of cefepime in plasma and peritoneal fluid of abdominal surgery patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Sep;30(3):270-3.
- (44) Bresson J, Paugam-Burtz C, Josserand J, Bardin C, Mantz J, Pease S. Cefepime overdose with neurotoxicity recovered by high-volume haemofiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Oct;62(4):849-50.
- (45) ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [acesso em 21/04/2010]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia>.
- (46) Fuchs DN, Wannmacher L, Ferreira MB. Reações Adversas a medicamentos In: *Farmacologia clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. Pág. 73 – 85.
- (47) Naranjo C. A., Busto U., Sellers E. M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther* 1981; 46; 239-245.
- (48) Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther* 1977; 21: 247-254.

- (49) Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing counseling and reporting. *Fam Comm Health* 1982; 5: 58-67.
- (50) Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions – I. Background description, and instructions for use. *JAMA* 1979; 242: 623-632.
- (51) Fuchs DN, Wannmacher L, Ferreira MB. Interações Medicamentosas In: *Farmacologia clínica In: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. Pág. 68 - 72.
- (52) Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 15ªed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
- (53) Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; May;7(5):338-48.
- (54) Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104: 21–26.
- (55) Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 2004;80:388–393.
- (56) Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272(19):1518–1522.
- (57) Eicher T, Avery, E. Toxic Encephalopathies. *Neurol Clin* 2005; 23: 353-376.

- (58) Thabet F, Maghrabi MA, Barraq AA, Tabarki B. Cefepime-induced Nonconvulsive Status Epilepticus: case report and review. *Neurocrit Care* 2009; 10:347-351.
- (59) Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 966-970.
- (60) De Silva DA, Pan ABS, Lim SH. Cefepime-induced encephalopathy with triphasic waves in three asian patients. *Annals Academy of Medicine*. June 2007; 36 (6): 450-1.
- (61) Herrera CM, Navarro M. Cefepime-induced encephalopathy in patients with renal failure. *Nefrología* 2009; 29(2):181.
- (62) Dakdouki GK, Al-Awar GN. Cefepime-induced encephalopathy. *International Journal of Infectious Diseases* 2004; 8: 59-61.
- (63) Weathers AL, Steven LL. Less commonly diagnosed encephalopathies associated with systemic disease. *Seminars in Neurology* 2009; 29 (2): 136-153.
- (64) Shanker D, Philip K, Laura BD, Raj S. Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 2000; 54 (11): 2153-2155.
- (65) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of psychiatric research* 12 (3): 189–98.
- (66) Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and Coma. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2004; 21(5): 307-318.

- (67) Garcez EO, Rech C, Azambuja M, da Silva D, Bragatti J, Guimarães J, Thomé FS. Encefalopatia por Cefepima. Rev. HCPA 2006; 26(3): 107-110.
- (68) Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (editors). Principles of Clinical Pharmacology In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Boston: The McGraw-Hill, 2010.
- (69) Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS. Exame de urina e avaliação da função renal. In: Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. Pág. 48 - 50.
- (70) Sodré FL, Costa JCB, Lima JCC. Evaluation of renal function and damage: a laboratorial challenge. J Bras Patol Med Lab 2007; 43(5): 329-337.
- (71) **K/DOQI**. Clinical Practice Guideline for Chronic kidney Disease. 2002.
- (72) Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A.. Structure and expression of the human cystatin C gene. Biochem J 1990; 268: 287-94.
- (73) Mastroianni KG. Assessment of glomerular filtration rate. J Bras Patol Med Lab 2007; 43 (4): 257-264.
- (74) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 1999; 130: 461-70.
- (75) Levey A.S, Greene T., Kusek J.W., Beck G.L.. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). J Am Soc Nephrol 2000 Sep; 11:155A.

- (76) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(31):41.
- (77) Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16(3):763-73.
- (78) Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, Rahman M, Deysler AE, Zhang YL, Schmid CH, Levey AS. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct;18(10):2749-57.
- (79) Levey AS, et al. 2009. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150(9): 604–612.



## **6 Artigo – versão em português**

# ENCEFALOPATIA INDUZIDA POR CEFEPIMA: INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO

**Daiandy da Silva**<sup>1;2</sup>,  
**Fernando S. Thomé**<sup>3</sup>,  
**Jose Augusto Bragatti**<sup>4</sup>,  
**Carmen Pilla**<sup>5</sup>,  
**Maria Elisandra Gonçalves**<sup>6</sup>,  
**Fabiane Leusin**<sup>7</sup>,  
**Andréa Lorenz**<sup>6</sup>,  
**Diego Eifer**<sup>6</sup>,  
**Elvino Barros**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestrando do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas – FAMED/UFRGS

<sup>2</sup> Farmacêutico do Serviço de Farmácia Clínica – HCPA/UFRGS

<sup>3</sup> Professor do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas – FAMED/UFRGS

<sup>4</sup> Médico da Unidade de Eletroencefalografia HCPA/UFRGS

<sup>5</sup> Farmacêutico do Serviço de Patologia Clínica – HCPA/UFRGS

<sup>6</sup> Acadêmico de Medicina – FAMED/UFRGS

<sup>7</sup> Acadêmico de Biomedicina e Bolsista do Serviço de Nefrologia do HCPA/UFRGS

## O QUE JÁ É CONHECIDO SOBRE ESSE ASSUNTO?

- Idade e função renal podem alterar a farmacocinética de cefepima, levando ao desenvolvimento de encefalopatia.
- Em 2008, foi publicado o primeiro estudo que demonstrou dados sobre a incidência de encefalopatia induzida por cefepima em pacientes com disfunção renal (1%).

## O QUE ESTE ESTUDO ADICIONA?

- Conhecer melhor a incidência de encefalopatia induzida por cefepima em pacientes com diferentes níveis de função renal.
- Identificar outros fatores de risco associados ao desenvolvimento de encefalopatia induzida por cefepima.

## **Correspondência**

Daiandy da Silva

Rua Quintino Bocaiúva, nº 47 ap. 602

CEP: 90440-051 Porto Alegre/RS – Brasil

dasilva@hcpa.ufrgs.br

**Palavras chave:** Cefepima, encefalopatia, incidência, disfunção renal.

## **RESUMO**

### **OBJETIVOS**

Cefepima (CFP) é um antimicrobiano de uso parenteral amplamente usado no meio hospitalar. No entanto, pacientes em uso do medicamento podem desenvolver encefalopatia, especialmente aqueles com algum grau de insuficiência renal. Este estudo tem por objetivos verificar a incidência de encefalopatia associada ao uso de CFP e avaliar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da encefalopatia.

**DELINEAMENTO:** Estudo de coorte prospectivo, com caso-controle aninhado.

### **MÉTODOS**

Foram incluídos pacientes hospitalizados maiores de 18 anos em uso de CFP de maio/2008 a agosto/2009. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente durante o uso de CFP a fim de identificar alterações neurológicas diagnósticas de encefalopatia atribuída ao medicamento. A creatinina sérica foi utilizada para calcular a taxa de filtração glomerular (TFG). Os pacientes com alterações do sensório fizeram um eletroencefalograma (EEG) no momento do diagnóstico e 48 horas após a suspensão do fármaco. As doses de CFP foram avaliadas quanto à sua adequação em relação à indicação e função renal. Compararam-se os casos de encefalopatia com uma amostra dos controles sem a complicação, emparelhados por idade e sexo. Níveis séricos de CFP foram determinados antes da administração (vale) e uma hora após (pico), por cromatografia líquida de alto desempenho.

### **RESULTADOS**

Na população de 1035 pacientes seguidos, a incidência cumulativa de encefalopatia induzida por CFP foi de 1,9%, variando de 1% nos indivíduos com TFG  $\geq$  60mL/min. a 2,7%, 5,4% e 7,5%, naqueles com TFG entre 30 e 59, entre 15 e 29 e abaixo de 15 ml/min, respectivamente. Os fatores de risco associados a encefalopatia por CFP foram idade, creatinina sérica e TFG, dose inadequada do antibiótico e seus níveis séricos tanto no pico como no vale.

### **CONCLUSÃO**

Observamos uma alta incidência de encefalopatia por CFP (1,9%), especialmente nos pacientes com insuficiência renal, idosos, particularmente, naqueles que receberam doses inadequadas. Pacientes com encefalopatia apresentaram níveis séricos mais elevados de CFP.

## INTRODUÇÃO

A CFP é uma cefalosporina semi-sintética classificada como de quarta geração, amplamente utilizada no tratamento de pacientes com infecção hospitalar [1]. Sua eliminação é principalmente através dos rins na forma inalterada. Apresenta uma meia vida plasmática ( $t_{1/2}$ ) de 2 horas em pacientes com função renal normal, podendo chegar até 13,5 horas ( $t_{1/2}$ ) em pacientes com comprometimento da função renal, havendo boa correlação entre a depuração plasmática do fármaco e grau de insuficiência renal. Por ser o rim o principal meio de eliminação, o ajuste da dose baseado na filtração glomerular (FG) deve ser feito naqueles pacientes com comprometimento da função renal (FG <60ml/min) [2], para evitar efeitos adversos especialmente em relação ao sistema nervoso central.

A CFP já teve seu perfil de segurança testado por Neu e col. [3] que encontraram poucos efeitos adversos neurológicos em 61 de 2032 pacientes (3,0%). Entretanto, a encefalopatia tem sido descrita de forma crescente na literatura médica, identificando-se cerca de 50 casos com esse quadro clínico [4-14], principalmente em pacientes com déficit de função renal [4-10;12;14]. Estas alterações clínicas vão desde sonolência, desorientação, confusão mental, agitação psicomotora, *delirium*, convulsão e coma, podendo levar a um estado epiléptico não-convulsivo (EENC) [4;5;7-14]. As manifestações neurológicas e eletroencefalográficas têm caráter potencialmente reversível após a suspensão do medicamento [15]. Em 2002, Chatellier *et al.*, descreveram um caso de neurotoxicidade pela CFP de evolução desfavorável (óbito), no qual a demora no diagnóstico foi o principal motivo do desfecho [7].

O estudo de Othero et AL, em 2008, mostrou uma incidência de encefalopatia por cefepima de 1% (n=498). Porém, a incidência cumulativa de encefalopatia aumentou para 4,5% e 16,6%, em pacientes com TFG 60-15mL/min (n=111) e <15mL/min (n=18) respectivamente, sendo aproximadamente de 4 a 17 vezes maior que na população geral [16].

Alguns trabalhos utilizaram medidas líquóricas [7] e séricas [17] para confirmar o diagnóstico de encefalopatia por CFP em pacientes criticamente enfermos pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) [18;19;20].

A literatura apresenta apenas um estudo com dados relevantes sobre a incidência de encefalopatia ou neurotoxicidade induzida pelo uso de CFP [16]. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo verificar a incidência de encefalopatia associada ao uso de CFP e também avaliar os fatores relacionados ao desenvolvimento de sinais e sintomas característicos da encefalopatia.

## MÉTODOS

### Pacientes

Foram incluídos todos pacientes hospitalizados maiores de 18 anos em uso regular de CFP por mais de 24horas, de maio/2008-agosto/2009. Os pacientes foram identificados através de sistema de prescrição informatizada [21], disponibilizado pelo serviço de farmácia do

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram excluídos indivíduos com doença neurológica ou psiquiátrica prévias, pacientes entubados em ventilação mecânica e/ou em uso de sedoanalgesia contínua internados na unidade de terapia intensiva; pacientes com diagnóstico de fibrose cística; gestantes; e indivíduos internados nas unidades de ambiente protegido e emergência. Para a análise dos casos e controles os indivíduos foram emparelhados por idade e quando possível, emparelhou-se por sexo e cor, na proporção de dois controles para cada caso.

### **Avaliação dos pacientes**

Os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados diariamente através de visitas no leito pela equipe para a avaliação clínica bem como do prontuário do paciente, de exames laboratoriais como glicemia, eletrólitos séricos, e provas de função hepática. Procurou-se identificar precocemente alterações do sensório que pudessem ser atribuídas a cefepima por isso os pacientes eram vistos todos os dias a partir de 24 horas do início do tratamento com CFP.

### **Diagnóstico de encefalopatia**

Pacientes recebendo cefepima que apresentaram algum grau de dano cognitivo, comportamental ou do estado de consciência foram encaminhados para a realização de um EEG. Qualquer sintoma cognitivo (confusão mental, dismnésia, alteração de linguagem, ou desorientação têmporo-espacial), distúrbio comportamental (agitação, tremor, asteríxis, abalos mioclônicos ou crises epiléticas) e/ou alteração do nível de consciência (sonolência, estupor ou coma) foram considerados individualmente relevantes.

O EEG foi registrado utilizando o Sistema Internacional 10-20 para colocação de eletrodos, num aparelho digital. Diferentes montagens referenciais e bipolares foram utilizadas durante a revisão do traçado, e os filtros foram configurados entre 1 e 70 Hz, associados a um filtro específico (“notch”) para freqüências de 60 Hz.

A atividade de base foi analisada e qualquer anormalidade, bem como presença de descargas epileptiformes, foram consideradas anormais. Nós procuramos especificamente por ondas agudas trifásicas, focais ou generalizadas, consideradas um achado típico na encefalopatia por cefepima.

Um segundo exame, sempre que foi possível, foi realizado 48 a 72 horas após o primeiro EEG. Melhora do traçado foi considerado um achado confirmatório, já que é sabido que esta se trata de uma encefalopatia reversível.

### **Estimativa da taxa de filtração glomerular**

Os valores de creatinina sérica do paciente, no momento das alterações do sensório, foram utilizados para calcular a Taxa de filtração glomerular (TFG), utilizando a equação Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) na forma simplificada [22;23]. Com base no

resultado deste cálculo, os pacientes foram divididos de acordo com as faixas de TFG em  $\geq 60\text{mL/min}$ ,  $59\text{-}30\text{mL/min}$ ,  $29\text{-}15\text{mL/min}$  e  $<15\text{mL/min}$ . [24;25].

### **Dose adequada**

A avaliação da adequação das doses, por indicação e função renal, foi feita de modo independente. As doses foram consideradas adequadas quando prescritas corretamente para o paciente com quadro infeccioso conforme descrito na literatura [26; 27; 28; 29; 30; 31; 32]. Por ser o rim o principal meio de eliminação do fármaco, o critério usado para o ajuste da dose foi baseado na TFG. Pacientes com TFG  $<60\text{mL/min}$  que receberam doses não ajustadas para a função renal foram considerados como tendo dose inadequada [2; 29; 33].

### **Nível sérico de cefepima**

A verificação do nível sérico de cefepima foi realizada por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), conforme descrito abaixo e de acordo com a literatura [18;19;20].

Os materiais usados para o preparo da solução padrão de CFP foram pó liofilizado de cloridrato de cefepima de Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda., acetato de sódio e acetonitrila de J. T. Backer Produtos Químicos Ltda., diclorometano de Synth Produtos para laboratório Ltda. O sistema cromatográfico consistiu no equipamento da Shimadzu com a bomba isocrática LC 10 A, controlador SCL 10 A e detector UV/VIS SPD 10 A, com loop de  $50\mu\text{l}$  para injetar as amostras. Para verificação das concentrações séricas de cefepima foi utilizada uma coluna para cromatografia líquida Lichrospher RP 18 endocapada de 100A ( $250\text{mm} \times 4,6 \times 5\mu$ ). A fase móvel consistiu em uma mistura de tampão acetato pH 4,0 e acetonitrila (95:5) injetada a  $1,1\text{mL/min}$ , que produziu a pressão de  $112\text{Kg/cm}^2$ . O equipamento foi ajustado para o range de 0,0020 AUFS (absorbance unit full scale) e a leitura feita em 280nm.

Inicialmente, foi preparada uma solução padrão de cefepima de  $1\text{mg/mL}$  e a partir desta realizou-se novas diluições para obter concentrações de 10, 20, 40, 60, 80,  $100\mu\text{g/mL}$  para a realização de uma curva de calibração e calcular as concentrações das amostras dos pacientes.

Amostras de sangue foram coletadas por punção antes da infusão de cefepima (vale) e após 1 hora da infusão (pico). As amostras foram centrifugadas e o sobrenadante aliquoteado e conservado a  $-20^\circ\text{C}$  até o momento da dosagem. Para extração de cefepima  $500\mu\text{l}$  de soro foram misturados com  $500\mu\text{L}$  de acetonitrila e centrifugados a 8000G por 5 minutos. Do sobrenadante foi retirado  $800\mu\text{L}$  e misturados com 4mL de diclorometano. Após agitação por 30 minutos na horizontal as amostras foram centrifugadas a 1500G por 10 minutos. Da parte superior, foi retirado  $50\mu\text{l}$  e injetado aparelho de cromatografia líquida. O pico de cefepima apareceu após 13 minutos de retenção e foi identificado com auxílio do software desenvolvido na instituição por Elton Ferlin. Os valores foram calculados com a curva de calibração previamente estabelecida. Não foi observado nenhum outro pico interferente.

Com relação à validação da técnica, a linearidade de 1 – 100µg/mL foi obtida através da curva de calibração realizada em triplicata com 4 concentrações diferentes 1, 25, 50 e 100µg/mL. Os limites de detecção de 1µg/mL e limite de quantificação de 6,4µg/mL foram determinados, baseados na resposta e inclinação da curva de calibração. E a precisão pela repetição do ensaio com 2 concentrações diferentes (baixa e alta) no mesmo dia e depois em 3 dias diferentes.

### **Relação causa – efeito ou causalidade**

Para o estabelecimento da força de relação causa-efeito entre a administração do fármaco e o surgimento de suspeita de encefalopatia foi utilizado o algoritmo de Naranjo conforme recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Neste algoritmo, as reações adversas a medicamentos são classificadas quanto à causalidade em definida, provável, possível ou duvidosa [34].

### **Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP – HCPA) bem como pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/Brasil).

### **Análise estatística**

A análise estatística foi realizada através do programa SSPS versão 18.0. As medidas de incidência em cada grupo foram expressas como porcentagens. As variáveis categóricas foram descritas como frequência relativa em porcentagem e quando quantitativas foram descritas como média e desvio padrão para aquelas com distribuição simétrica e como mediana e amplitude interquartil quando assimétricas. Foi usado o teste-t de Student para comparar variáveis quantitativas com distribuição normal entre os grupos e o teste de Mann-Whitney para comparar variáveis quantitativas com distribuição assimétrica. O teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando necessário, foi utilizado para analisar variáveis categóricas entre os grupos. Um valor p menor de 5% ( $p < 0,05$ ) foi considerado estatisticamente significativo. O risco relativo e o odds ratio foram calculados considerando um Intervalo de Confiança de 95%.

## **RESULTADOS**

### **Incidência de encefalopatia induzida por cefepima**

Dos 5036 pacientes em uso de cefepima na instituição durante o período do estudo, foram seguidos 1035 pacientes. Destes, 20 pacientes foram diagnosticados e confirmados como casos de encefalopatia associada ao uso de cefepima. Os demais foram excluídos conforme os critérios previamente estabelecidos.

Os sinais e sintomas característicos de encefalopatia apresentados pelos pacientes foram desde sonolência (11 de 20 pacientes), confusão mental (9/20), agitação (8/20), redução de sensório (8/20), desorientação (4/20), mioclonias (3/20), coma (3/20) e tremores (1/20). As manifestações neurológicas iniciais de encefalopatia ocorreram entre o segundo e o oitavo dia de uso de cefepima, em média, no terceiro dia, com um desvio padrão de  $\pm 2$  dias.

A incidência cumulativa de encefalopatia induzida por cefepima encontrada neste estudo foi de 1,9% (20 de 1035). Dos 20 pacientes confirmados, 7 tinham TFG  $\geq 60$  mL/min., sendo 4 entre 60 e 90 mL/min e 3 TFG  $> 90$  mL/min., e 13 tinham TFG  $< 60$  mL/min., sendo que 5 apresentavam TFG entre 59 e 30 mL/min., 4 pacientes na faixa de 29 à 15 mL/min e 4 apresentaram TFG  $< 15$  mL/min. (Fig.1). As características gerais dos pacientes são mostradas na tabela 1. A incidência cumulativa encontrada para pacientes com TFG  $\geq 60$  mL/min foi de 1%, portanto menor do que a incidência encontrada para toda a amostra. Porém, a incidência foi maior na medida em que a TFG era menor 2,7%, 5,4% e 7,5% para TFG de 59 a 30 mL/min, de 29 a 15 mL/min. e TFG  $< 15$ , respectivamente (Fig. 2). O risco relativo (RR) para desenvolver encefalopatia por cefepima em pacientes com TFG  $< 15$  mL/min em relação ao grupo com TFG  $\geq 60$  mL/min foi igual a 8 (95% confidence interval [95% CI]= 2,32 – 25,36),  $p=0,000$ . Estimou-se que 1 a cada 15 pacientes com TFG  $< 15$  mL/min desenvolva encefalopatia (number needed to harm [NNH]=15) (tabela 2).

As suspeitas clínicas de encefalopatia induzida por cefepima foram classificadas, segundo o algoritmo de Naranjo et al., quanto à sua causalidade em provável (65%) e possível (35%), e nenhuma suspeita de caso foi classificada como definida nem como duvidosa.

#### *Dose adequada*

Foi possível avaliar a adequação da dose em 998 pacientes, e ela foi considerada inadequada, considerando a indicação clínica e a função renal, em 24,1% dos indivíduos. Dos indivíduos com suspeita clínica de encefalopatia, 50% tiveram dose considerada inadequada, enquanto que os pacientes sem suspeita de encefalopatia apenas 23,6% (231/978), levando a um RR estimado de 3,14 [IC95%=1,32 – 7,46] para um  $p=0,014$ .

#### **Análise do caso - controle**

Dos 1015 pacientes sem sinais e sintomas clínicos de encefalopatia, 46 foram emparelhados para realizar a análise comparativa com os casos. Estes realizaram EEG e coletaram amostras de sangue antes e após a administração do medicamento, quando possível. As características dos indivíduos estudados, utilizadas para a análise de caso-controle, que apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram, creatinina sérica, TFG (tabela 3), exame eletroencefalográfico (EEG) característico para encefalopatia por cefepima e suas concentrações séricas máximas e mínimas (tabela 4).

O principal foco infeccioso suspeito foi pulmonar, tanto nos casos como nos controles (65% e 55,6%), seguido de abdominal (15% e 11,1%), pele (10% e 11,1%), neutropenia febril



(5% e 11,1%), geniturinário (5% e 8,9%) entre outros. Estas freqüências foram semelhantes às encontradas na população geral.

A dose total diária e o esquema posológico mais comum entre os casos e os controles foram semelhantes, dose total de 4 gramas por dia (47%) e o principal esquema posológico foi 2g de 12 em 12 horas; em segundo lugar a dose total diária foi de 2g (28,8%) sob a forma de esquemas posológicos diferentes como 2g administrados uma única vez por dia (15,2%) e 1g a cada 12 horas (13,6%).

Os pacientes com estágios mais avançados de insuficiência renal apresentaram maior ocorrência de encefalopatia associada ao uso de cefepima, havendo diferença estatisticamente significativa ( $p=0,027$ ).

#### *Dose adequada*

Dez pacientes (50%) do grupo com encefalopatia não tinham suas doses adequadas pela indicação de uso e TFG, e 8 (19%) do grupo sem encefalopatia (tabela 3), levando a um OR estimado de 4,25 [IC95%=1,32 – 13,65] para um  $p=0,018$ .

#### *Exame eletroencefalográfico na vigência de cefepima*

Dos pacientes que desenvolveram sinais clínicos de encefalopatia, 16 realizaram o EEG durante o uso de cefepima como método diagnóstico confirmatório e todos (100%) apresentaram alterações eletroencefalográficas conforme já descrito na literatura. Porém, dos 46 pacientes considerados como grupo controle, ou seja, que não apresentaram manifestação de sinais e sintomas clínicos relacionados a encefalopatia, 42 realizaram EEG na vigência do fármaco e destes 22 (52,4%) apresentaram EEG alterado, semelhante ao descrito na literatura, mesmo sem manifestar sinais e sintomas clínicos relacionados a essa condição, sugerindo encefalopatia subclínica ( $p=0,001$ ). Por este motivo, foi realizada uma análise em paralelo reunindo pacientes casos e controles com alteração no EEG, para verificarmos quais fatores poderiam estar relacionados ao grande número de pacientes que apresentaram alterações eletroencefalográficas sem apresentarem sinais e sintomas clínicos. O único fator que demonstrou relevância estatística foi o de que 40% destes indivíduos usaram doses inadequadas de cefepima para a indicação clínica e/ou para a TFG ( $p=0,009$ ). Outros dois fatores que possivelmente também poderiam estar relacionados com as alterações no EEG foram a TFG e a dosagem sérica de pico do fármaco, que apesar de serem clinicamente relevantes, não foram estatisticamente significativos ( $p=0,062$  e  $p=0,082$ ), provavelmente, devido ao pequeno número de indivíduos da amostra.

#### *Nível sérico de cefepima*

Dos 46 indivíduos do grupo controle, somente foi possível realizar a coleta de amostras de sangue para as dosagens séricas em 38 pacientes, para verificar a concentração de vale do fármaco, minutos antes da administração (Cmin) e 35 para a concentração de pico, 1 hora após (Cmax).

Os níveis séricos de cefepima nos pacientes que desenvolveram encefalopatia foram significativamente maiores que nos indivíduos controle. A mediana dos níveis sérico de vale de CFP no grupo controle foi de 18,1mcg/mL e 56,7 nos casos ( $p=0,000$ ). A mediana dos níveis sérico de pico verificada foi 56,2 e 168,9mcg/mL nos grupos controle e casos,  $p=0,004$  (tabela 4; figura 3). A mediana das concentrações séricas de pico ( $C_{max}$ ) dos pacientes que não desenvolveram sinais e sintomas de encefalopatia, foi menor que a mediana das concentrações séricas de vale ( $C_{min}$ ) dos pacientes que apresentaram manifestações clínicas de encefalopatia associada a cefepima.

Foi possível verificar que os pacientes com sinais e sintomas de encefalopatia (grupo caso) possuem 68 vezes mais chance de apresentarem concentração máxima sérica acima das descritas como referência para indivíduos sem encefalopatia (grupo controle), (OR=68 [IC95%=6,02 – 767,69]).

## DISCUSSÃO

As cefalosporinas são, atualmente, a classe de antibióticos mais amplamente prescritos no meio hospitalar. A cefepima é um antimicrobiano semi-sintético de amplo espectro de ação, classificado como cefalosporina de quarta geração e por ser derivado de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos a sua estrutura molecular é semelhante à *bicuculina*, conhecida como antagonista do ácido gama-aminobutírico (GABA) [35]. Por isso, o mecanismo fisiopatológico da neurotoxicidade desse antibiótico está relacionado ao antagonismo competitivo deste neurotransmissor inibitório [36]. O bloqueio de receptores deste neurotransmissor leva a maior excitabilidade neuronal, podendo levar a um estado epilético [37]. Por esse motivo, casos de neurotoxicidade ou encefalopatia associada ao uso do cefepima têm sido cada vez mais descritos na literatura.

Vários mecanismos podem contribuir para a neurotoxicidade das cefalosporinas especialmente nos pacientes que apresentam diminuição da função renal, ou seja, redução da taxa de filtração glomerular. A redução da depuração da cefepima do organismo pode levar a altas concentrações séricas do fármaco; além disto, o estado urêmico aumenta a fração livre das cefalosporinas no sangue, ou a parte não ligada às proteínas plasmáticas, aumentando a sua biodisponibilidade. Isto pode causar uma disfunção da barreira hemato-encefálica, permitindo uma maior concentração do antibiótico no sistema nervoso central [6].

Até 2007, não havia estudos consistentes com dados objetivos da incidência de encefalopatia por cefepima em pacientes hospitalizados. Mais recentemente, em 2008, Othero et al, mostrou uma incidência de encefalopatia por cefepima de 1% (n=498) em pacientes hospitalizados com diferentes tipos de infecção. Porém, a incidência cumulativa de encefalopatia aumentava para 4,5% e 16,6%, em pacientes com TFG 60-15mL/min (n=111) e <15mL/min (n=18) respectivamente, sendo aproximadamente de 4 a 17 vezes maior que na população geral [16].

Identificamos uma incidência cumulativa de encefalopatia por cefepima de 1,9%, na população total estudada (n=1035), que foi maior do que a incidência encontrada pelo estudo anterior de Othero et al (2008). A incidência de encefalopatia encontrada em pacientes com TFG <15mL/min. foi 7,5%, menor do que a identificada por Othero et al (16,6%). Verificamos que a incidência de encefalopatia em pacientes com TFG  $\geq$  60mL/min foi 1%, resultado não descrito por Othero et al. As incidências cumulativas encontradas em nosso estudo para TFG de 59 a 30mL/min, de 29 a 15mL/min. foi de 2,7%, 5,4%, respectivamente, as quais não foi possível comparar com o estudo de Othero et al devido às faixas de TFG estratificadas serem diferentes. É possível que estas incidências possam estar subestimadas uma vez que, foram excluídos pacientes com potenciais fatores de confusão. Entre eles, estão pacientes com dificuldade de serem avaliados clinicamente, sedados com suporte ventilatório mecânico e com história de patologias psiquiátrica e neurológica prévia; pacientes menores de 18anos, apesar de existirem relatos de casos de encefalopatia em pacientes pediátricos (4); mulheres grávidas, por não existirem estudos controlados em mulheres grávidas e não se ter conhecido se cefepima atravessa a placenta humana (38).

Muitos estudos correlacionam o desenvolvimento de encefalopatia com a insuficiência renal, especialmente em indivíduos com estágios mais avançados [4-10; 12; 14; 17], mas também podem ocorrer em pacientes com função renal normal. Em nosso estudo, a mediana da creatinina sérica e da TFG dos pacientes que desenvolveram encefalopatia foi de 1,61mg/dL [0,8 – 3,43] e 36 mL/min. [15 – 80] e a dos pacientes sem encefalopatia foi de 0,83 mg/dL [0,61 – 1,24] e 86mL/min. [53 – 119], mostrando que nos pacientes com encefalopatia a perda de função renal foi maior do que nos sem encefalopatia. Isso foi mais evidente nos pacientes com maior perda de função renal, TFG <15mL/min, apresentando uma chance 8 vezes maior de desenvolverem encefalopatia (RR=7,7) comparados aos pacientes com taxa de filtração glomerular  $\geq$  60mL/min. Também foi possível observar uma forte correlação entre a severidade do déficit de função renal e a ocorrência de encefalopatia, pois a cada 15 pacientes, com TFG <15mL/min, tratados com cefepima um paciente desenvolveu encefalopatia (NNH=15).

Neste estudo, verificamos que não ocorreu o ajuste necessário da dose de cefepima em 24,1% dos pacientes com diminuição da taxa de filtração glomerular, contribuindo certamente para o desenvolvimento de encefalopatia. Mais significativa foi a observação de que dos pacientes com encefalopatia 50% não tiveram suas doses corrigidas para o grau de disfunção renal, levando a um RR de 3,14 [IC95%=1,32-7,46]. Esses dados confirmam a necessidade de um maior controle do uso de antibióticos nos pacientes hospitalizados em relação às doses e principalmente aos ajustes destas nos pacientes com perda da função renal.

Pacientes em uso de cefepima que desenvolvem algum grau de disfunção neurológica (alterações do sensório, do comportamento e/ou cognitivos) são altamente suspeitos de serem portadores de uma encefalopatia induzida por este antibiótico. Dois grandes aspectos são confirmatórios para este diagnóstico. Um deles diz respeito alterações eletroencefalográficas, e

outro, à potencial reversibilidade do quadro em 48 a 72 horas após a suspensão do antibiótico. Com relação ao EEG, embora nenhum padrão seja específico para nenhuma causa de coma, diversos trabalhos correlacionaram o aprofundamento progressivo do nível sensorial com padrões EEG específicos bem como com a supressão da reatividade do EEG [39-41]. Desta forma, num momento inicial de disfunção neuronal cortical difusa, provavelmente causada por alguma substância neurotóxica, observa-se um alentecimento na frequência do ritmo posterior dominante, isto é, desaparecimento do ritmo alfa, com substituição deste por uma atividade de frequência theta. Isto pode ocorrer em pacientes totalmente assintomáticos, e representa a instalação de uma encefalopatia ainda que em estágio inicial ou subclínica; Com o agravamento da encefalopatia, as frequências dominantes do traçado passam da banda theta (4 a 7 Hz), progressivamente para a banda delta (1 a 3 Hz), ou seja, o EEG torna-se visivelmente mais alentecido em relação a um registro realizado em indivíduos acordados e conscientes. Geralmente, a instalação de um predomínio delta é acompanhada de graus moderados a severos de diminuição da consciência do paciente. Nós utilizamos como critério diagnóstico de encefalopatia subclínica a presença de qualquer desorganização significativa do traçado de base do indivíduo avaliado. Em um grau mais severo de encefalopatia, é bem conhecido o surgimento de um padrão EEG característico, encontrado na grande maioria dos pacientes com encefalopatia por cefepima (embora não seja um achado patognomônico): ondas agudas com morfologia trifásica, periódicas, ocorrendo a uma frequência de 0,5 a 2Hz, difusamente distribuídas, bilaterais, algo assíncronas, e com um predomínio sobre ambas as regiões frontocentrais [10].

Os estudos de Chatellier et al (2002) e Fishbain et al (2000) utilizaram medidas líquóricas [7] e séricas [17] para confirmar o diagnóstico de encefalopatia. Em nosso estudo, realizamos a verificação das concentrações séricas de cefepima antes da administração da dose (vale) e 1 hora após a infusão (30 minutos) do fármaco (pico) nos pacientes com suspeita de encefalopatia por CFP e por amostragem nos pacientes sem sinais de encefalopatia. A mediana das concentrações mínimas e máximas dos pacientes com encefalopatia foram significativamente maiores do que nos pacientes sem encefalopatia. Porém o valor isolado dos níveis séricos não predisse acuradamente à ocorrência de encefalopatia clínica.

A literatura apresenta poucos dados quanto à segurança no uso de cefepima e os resultados são contraditórios e inconclusivos. Na revisão sistemática e meta-análise sobre eficácia e segurança em adultos no uso deste medicamento, a mortalidade total, 30 dias após o tratamento de pacientes que usaram cefepima, foi maior quando comparado a pacientes tratados com outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos [42]. Porém, na meta-análise realizada pelo US Food and Drug Administration (FDA), não houve aumento significativo na mortalidade de pacientes tratados com o antibiótico em comparação aos tratados com outros  $\beta$ -lactâmicos. Com base nesses resultados foi regulamentado que o uso de cefepima continua sendo apropriado para as indicações aprovadas pela instituição [38].

Este estudo não teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia de cefepima, porém é útil para alertar quanto a possíveis alterações eletroencefalográficas como diagnóstico

pré-clínico, bem como aumento dos níveis plasmáticos do fármaco, especialmente em pacientes com algum grau de disfunção renal, a fim de evitar o desenvolvimento de efeitos adversos em especial a encefalopatia.

### **CONCLUSÃO**

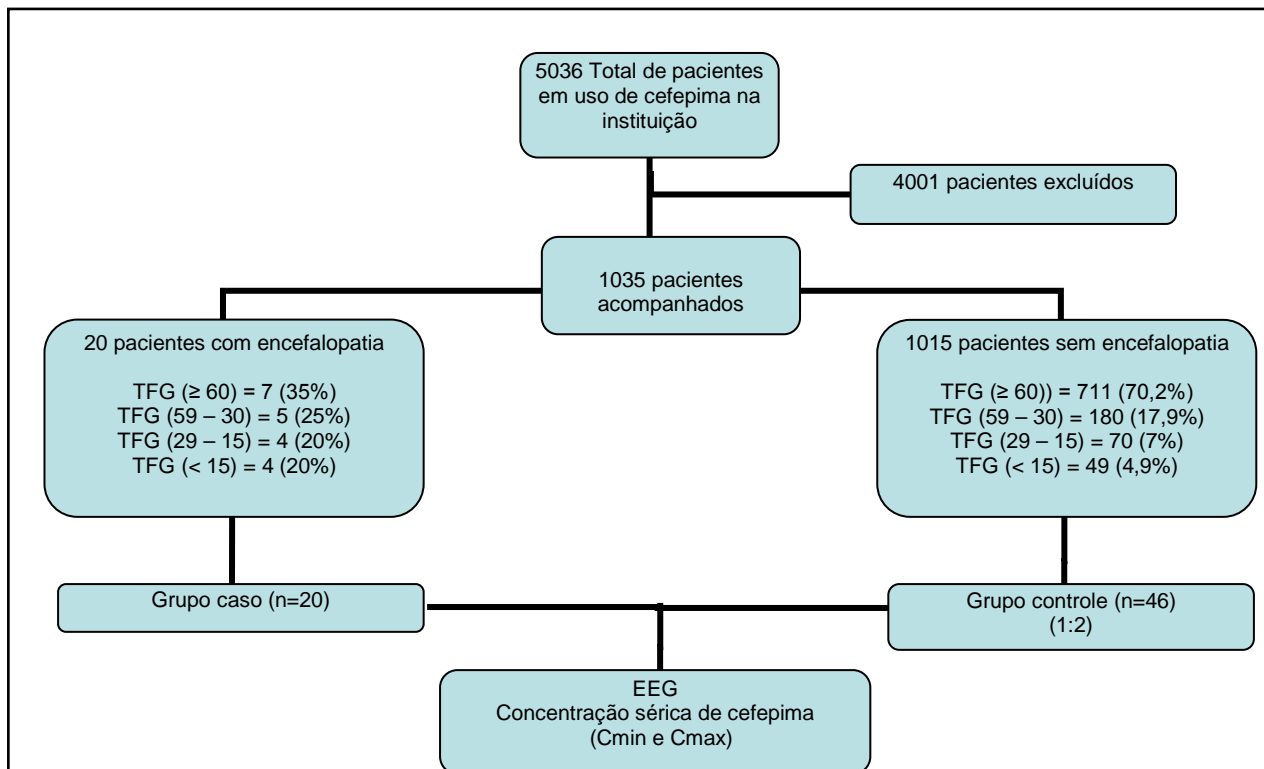
Este estudo permitiu conhecer melhor a incidência de encefalopatia induzida por cefepima em pacientes com diferentes níveis de função renal.

Em conclusão, observamos que idade, creatinina sérica e taxa de filtração glomerular, e doses inadequadas estiveram associadas a um maior risco do desenvolvimento de encefalopatia este antibiótico. Além disto, altas concentrações séricas máximas e mínimas de cefepima são fatores associados a encefalopatia de forma significativa.

### **CONFLITO DE INTERESSE**

Nada a declarar.

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Brasil (FAMED/UFRGS) e teve o financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Evento (FIPE) da instituição.



**Fig. 1 – Pacientes selecionados**

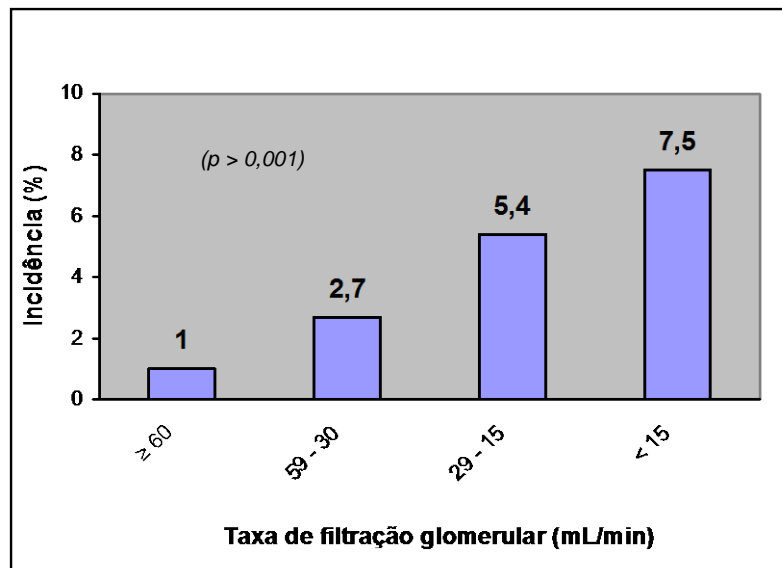


Fig. 2 – Incidência de encefalopatia induzida por cefepima

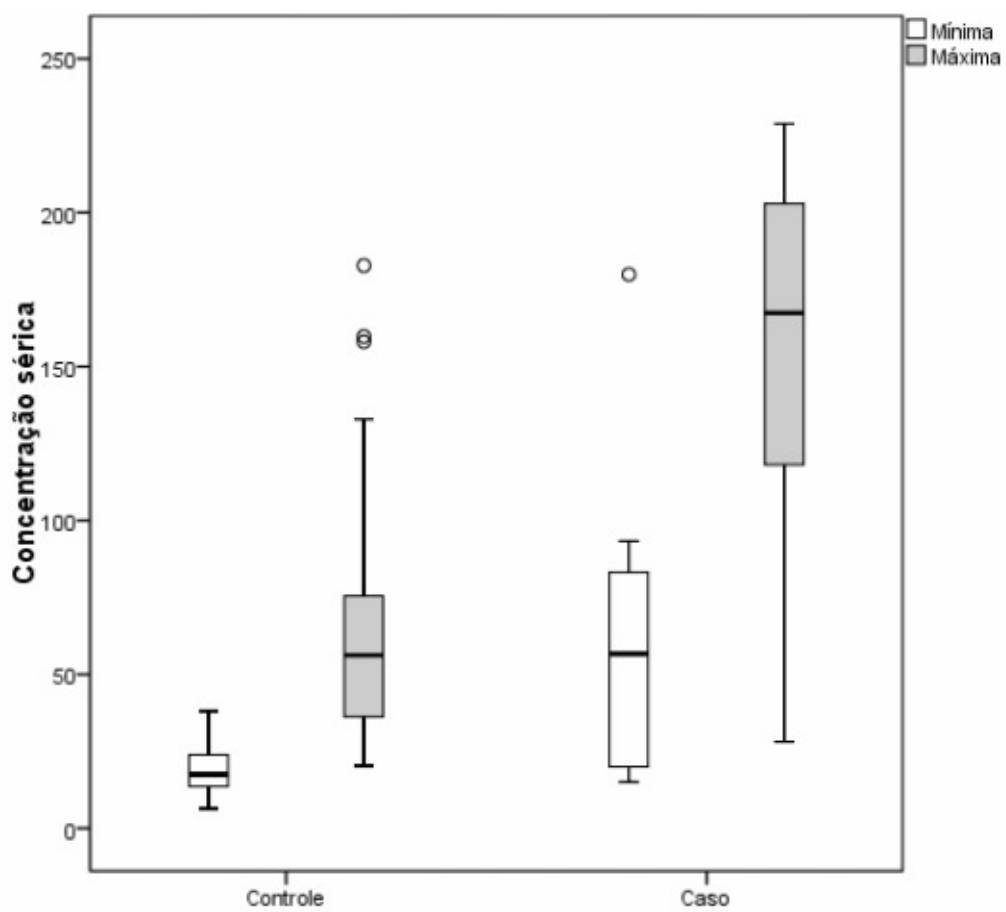


Fig 3. Concentrações séricas de cefepima



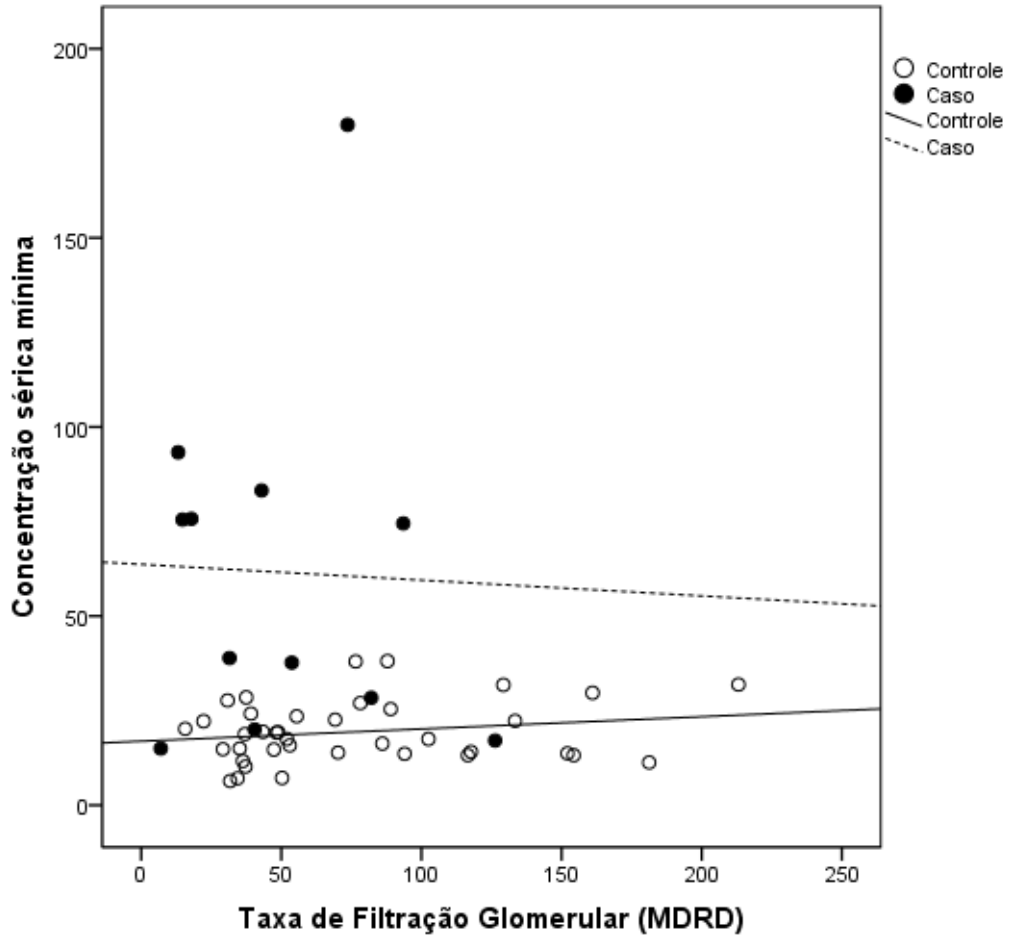


Fig 4. Concentração mínima de cefepima e taxa de filtração glomerular

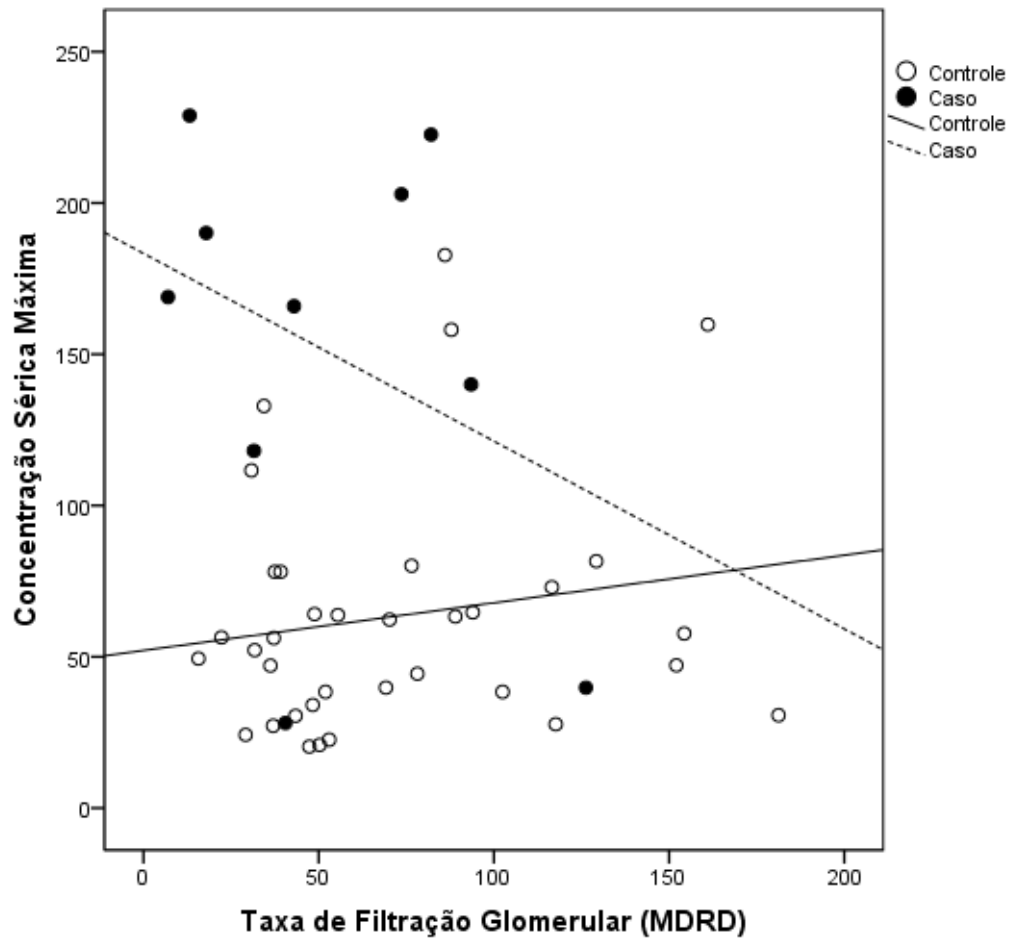


Fig 5. Concentração máxima de cefepima e taxa de filtração glomerular

**Tabela 1. Características gerais dos pacientes com e sem diagnóstico de encefalopatia induzida por cefepima**

<b>Características</b>	<b>Com encefalopatia (n=20)</b>	<b>Sem encefalopatia (n= 1015)</b>	<b>p Value</b>
Idade, anos	68±14,7	58±16,9	0,006 <sup>A</sup>
Sexo, feminino, n <sup>o</sup> (%)	11 (55%)	465 (45,8%)	0,555 <sup>B</sup>
Raça, Preto	2 (10%)	91 (9,3%)	0,709 <sup>B</sup>
Creatinina, mg/dL	1,61(0,8 – 3,43)	0,83 (0,61 – 1,24)	0,000 <sup>C</sup>
TFG (mL/min)	36 (15 – 80)	86 (53 – 119)	0,002 <sup>C</sup>
Tempo de uso de cefepima, dias	6,65±3,23	6,3±3,56	0,667 <sup>A</sup>
Dose total diária de cefepima, g/dia	3g (2g – 4g)	4g (2g – 4g)	0,029 <sup>C</sup>

A: Dados são média±DP ou outros como indicado, comparado pelo teste t de student  
B: Dados são número (porcentagem) comparado pelo teste Qui-quadrado de Pearson  
C: Dados são mediana (amplitude interquartil) comparado pelo teste Mann-Whitney

**Tabela 2. Risco Relativo (RR) e número necessário para tratar (NNH) nos diferentes grupos de pacientes por TFG**

<b>Comparação dos grupos pela TFG</b>	<b>RR (Intervalo de confiança 95%)</b>	<b>NNH</b>	<b>Valor p</b>
< 15mL/min vs. ≥ 60mL/min	8 (2,32 – 25,36)	15	0,000
15 – 29mL/min vs. ≥ 60mL/min	5 (1,65 – 18,32)	23	0,002
30 – 59mL/min vs. ≥ 60mL/min	3 (0,88 – 8,55)	58	0,070

**Tabela 3. Características dos pacientes dos grupos caso e controle**

<b>Características</b>	<b>Grupo caso (n=20)</b>	<b>Grupo controle (n= 46)</b>	<b>Valor p</b>
Idade, anos	68±14,7	64±12,4	0,237 <sup>A</sup>
Sexo, feminino, n <sup>o</sup> (%)	11(55%)	28(60,9%)	0,862 <sup>B</sup>
Raça, Preto	2(10%)	2(4,3%)	0,579 <sup>B</sup>
Creatinina, mg/dL	1,61(0,8 – 3,4)	1(0,6 – 1,5)	0,002 <sup>C</sup>
TFG (mL/min)	36(15 – 80)	62(37 – 116)	0,047 <sup>C</sup>
Tempo de uso de cefepima, dias	6,6±3,2	6,7±2,3	0,923 <sup>A</sup>
Dose total diária de cefepima, g/dia	3g(2g – 4g)	4g(2g – 4g)	0,158 <sup>C</sup>
Dose inadequada	10(50%)	8(19%)	0,018 <sup>B</sup>

A: Dados são média±DP ou outros como indicado, comparado pelo teste t de student

B: Dados são número (porcentagem) comparado pelo teste Qui-quadrado de Pearson

C: Dados são mediana (amplitude interquartil) comparado pelo teste Mann-Whitney

**Tabela 4. Concentrações séricas de cefepima**

<b>Características</b>	<b>Grupo caso</b>	<b>Grupo controle</b>	<b>Valor p</b>
Cmin de cefepima IV (n=12;n=38)	56,7(22,1 – 81,3)	18,1(13,7 – 24,5)	0,000 <sup>c</sup>
Cmax de cefepima IV (n=9;n=35)	168,9(78,9 – 212,7)	56,2(34,1 – 78,1)	0,004

Cmin= concentração sérica mínima; Cmax= concentração sérica máxima; IV= administração intravenosa  
A: Dados são média±DP ou outros como indicado, comparado pelo teste t de student  
B: Dados são número (porcentagem) comparado pelo teste Qui-quadrado de Pearson  
C: Dados são mediana (amplitude interquartil) comparado pelo teste Mann-Whitney

## REFERÊNCIAS

- (1) Drugdex – Micromedex Healthcare series. New York: Thomson Healthcare, Inc. 1974-2009; [acesso em 2010 Apr 21]. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites>
- (2) Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Drusano GL, Rybak MJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime in Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(6):1853-1861.
- (3) Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporine. *Am J Med* 1996; 100(Suppl 6A):S68-S75.
- (4) Alpay H, Altun O, Biyikli NK. Cefepime-induced non-convulsive status epilepticus in a peritoneal dialysis patient. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(4):445-447.
- (5) Bragatti JA, Rossato R, Ziolkowski S, Kliemann FAD. Encefalopatia Induzida por Cefepime: Achados clínicos e eletroencefalográficos em sete pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(1):87-92.
- (6) Chandrasekhar J, Keller S, Scalon P. Cefepime induced encephalopathy. *Chest* 2002; 122:256S.
- (7) Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2002; 28:214-217.
- (8) Chetaille E, Harly L, de Cagny B, Gras-Champel V, Decocq G, Andrejak M. Crises convulsives associées à un surdosage en cefepime. *Thérapie* 1998; 53(2):167-168.
- (9) Dixit S, Kurle P, Buyan-Dent L, Sheth RD. Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 2000; 54(11):2153-2155.
- (10) Jallon P, Fankhauser L, Du-Pasquier R, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol* 2000; 30(6):383-386.
- (11) Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav* 2006; 8(1):312-314.
- (12) Martinez-Rodrigues JE, Barriga FJ, Santamaria J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001; 111(2):115-119.

- (13) Plensa E, Gallardo E, Ribera JM, Batlle M, Oriol A, Costa J. Nonconvulsive status epilepticus associated with cefepime in a patient undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(1):119-120.
- (14) Wong KM, Chan WK, Chan YH, Li CS. Cefepime-related neurotoxicity in hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(9):1756-1757.
- (15) Walker MC. Diagnosis and treatment of non-convulsive status epilepticus. *CNS Drugs* 2004; 15:931-939.
- (16) Garcés EO, Azambuja MFA, Silva D, Bragatti JA, Jacoby T, Thomé FS. Renal Failure Is a Risk Factor for Cefepime-Induced Encephalopathy. *Journal of Nephrology*. 074 – 2007
- (17) Fishbain JT, Monaham TP, Canonico MM. Cerebral manifestations of cefepime toxicity in dialysis patient. *Neurology* 2000; 55(11):1756-1757.
- (18) Wang JF, Wang Q, Zhao LH, Shi GZ, Zhou JX. Blood-brain barrier penetration of cefepime after neurosurgery. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Jul 5;120(13):1176-8.
- (19) Isla A, Arzuaga A, Maynar J, Gascon AR, Solinis MA, Corral E, Pedraz JL. Determination of ceftazidime and cefepime in plasma and dialysate-ultrafiltrate from patients undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration by HPLC. *J Pharm Biomed Anal*. 2005 Oct 4;39(5):996-1005.
- (20) Isla A, Gascon AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther*. 2005 May 27(5):599-608.
- (21) HCPA - Application for Hospital Management/AGH - Suprimentos - Farmácia - Sistema Gerencial 2008/2009. Ref Type: Data File
- (22) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
- (23) Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GL. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000 Sep; 11:155A.



- (24) Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16(3):763-73.
- (25) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(31):41
- (26) American hospital formulary service (AHFS). Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
- (27) Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
- (28) Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook International. 18<sup>a</sup> ed. Hudson: Lexi-comp; 2009-2010.
- (29) Dosage of antimicrobial drugs in patients with renal impairment. In: Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. Hyde Park, Vermont, USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2008:175
- (30) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111(23):e394-e434.
- (31) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1169–227
- (32) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1267-1284.
- (33) Aronoff *et al*. Drug prescribing in renal failure, 5th ed. American College of Physicians, 2007.

- (34)Naranjo C. A., Busto U., Sellers E. M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology Therapy*: 1981; vol 30; pp: 239-245.
- (35)Curtis DR, Game CJ, Johnston GA, McCulloch RM, MacLachlan RM. Convulsive action of penicillin. *Brain Res* 1972; 43(1):242-245.
- (36)Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003; 45(3):304-314.
- (37)Avoli M, Hwa G, Louvel J, Kurcewicz I, Pumain R, Lacaille JC. Functional and pharmacological properties of GABA-mediated inhibition in the human neocortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75:526-534.
- (38)US Food and Drug Administration – FDA. [acesso em 2010 Apr 21]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm167254.htm>
- (39)Fischgold H, Mathis P. (1959) Onubliations, comas et stupeurs: etudes e´lectroencephalographiques. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 11(suppl): 13-26.
- (40)Prior PF. (1973a) The EEG in acute cerebral anoxia Amsterdam, Excerpta Medica: 71-5.
- (41)Peter W. Kaplan. The EEG in Metabolic Encephalopathy and Coma. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 307–318.
- (42)Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; May;7(5):338-48.

**7 Artigo – versão em inglês**

**Formatado para a Revista British Journal of Clinical Pharmacology**

# CEFEPIME-INDUCED ENCEPHALOPATHY: INCIDENCE AND RISK FACTORS

**Daiandy da Silva**<sup>1:2</sup>,  
**Fernando S. Thomé**<sup>3</sup>,  
**Jose Augusto Bragatti**<sup>4</sup>,  
**Carmen Pilla**<sup>5</sup>  
**Maria Elisandra Gonçalves**<sup>6</sup>,  
**Fabiane Leusin**<sup>7</sup>,  
**Andréa Lorenz**<sup>6</sup>,  
**Diego Eifer**<sup>6</sup>,  
**Elvino Barros**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Science Masters Degree Student – FAMED/UFRGS

<sup>2</sup>Pharmacist at the Clinical Pharmaceutical Service – HCPA/UFRGS

<sup>3</sup>Medical Science Masters Professor – FAMED/UFRGS

<sup>4</sup>Medical Doctor at the Electroencephalography Unit HCPA/UFRGS

<sup>5</sup>Pharmacist at the Clinical Pathology Service – HCPA/UFRGS

<sup>6</sup>Medical Student – FAMED/UFRGS

<sup>7</sup>Biomedicine Student and Scholarship Student in Nephrology from HCPA/UFRGS

## WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Age and renal function can change cefepime pharmacokinetics, leading to the development of encephalopathy.
- In 2008, the first study that demonstrated data about cefepime-induced encephalopathy in patients with renal impairment (1%) was published.

## WHAT THIS STUDY ADDS

- Know better the incidence of cefepime-induced encephalopathy in patients with different levels of renal function.
- Identify other risk factors associated to the development of cefepime-induced encephalopathy.

## **Correspondence**

Daiandy da Silva

Rua Quintino Bocaiúva, nº 47 ap. 602

CEP: 90440-051 Porto Alegre/RS – BRAZIL

e-mail: [dasilva@hcpa.ufrgs.br](mailto:dasilva@hcpa.ufrgs.br)

**Key words** *Cefepime, encephalopathy, incidence, risk factors*

## **ABSTRACT**

### **AIMS**

Cefepime (CFP) is a parenteral antimicrobial agent widely used in hospital environment. However, patients submitted to this drug can develop encephalopathy, especially those with a certain degree of renal impairment.

**Objectives:** Check the incidence of encephalopathy associated to the use of CFP and assess the risk factors related to the development of encephalopathy.

**Outline:** Cohort study with nested case-control.

### **METHODS**

Hospitalized patients, older than 18, under the use of CFP from May/2008 til August/2009 were included in the study. All patients were clinically assessed during the use of CFP in order to identify encephalopathy diagnosed neurological changes attributed to the medicine. Serum creatinina was used to calculate the Glomerular Filtration Rate (GFR). Patients with altered sensorium were submitted to electroencephalography (EEG) at the diagnosis and 48 hours after the suspension drug administration. The CFP doses were assessed as to adequacy in relation to renal function and indication. Cases of encephalopathy were compared with a sample of controls without the complication, paired by age and gender. CFP serum levels were determined before the administration (through) and an hour after (peak), by high performance liquid chromatography.

### **RESULTS**

In a population of 1035 patients followed the cumulative incidence of Cepime-induced encephalopathy was of 1.9%, varying from 1% in individuals with GFR  $\geq$  60mL/min. to 2.7%, 5.4% and 7.5%, in those with GFR between 30 and 59, between 15 and 29 and bellow 15 ml/min, respectively. The risk factors associated to Cefepime-induced encephalopathy were age, serum creatinina GFR, inadequate dose of antibiotics and its serum levels both in peak and through.

### **CONCLUSION**

We observe a high incidence of Cefepime-induced encephalopathy (1,9%), especially in patients presenting with renal impairment, elderly, specially, those that have received inadequate dosages. Patients with encephalopathy presented higher CFP serum levels.

## INTRODUCTION

CFP is a semi synthetic cephalosporin classified as fourth generation, largely used in the treatment of patients with hospital infection [1]. It is primarily eliminated through the kidneys in its unaltered form. It presents a plasmatic half life ( $t_{1/2}$ ) of 2 hours in patients with normal renal function, being able to reach up to 13.5 hours ( $t_{1/2}$ ) in patients with compromised renal function, having a good correlation between drug clearance and degree of renal impairment. Since the kidney is the principal means of clearance, the dose adjustment based on Glomerular filtration (GF) should be done on those patients with compromised renal function (FG <60ml/min) [2], to avoid side effects especially in relation to the central nervous system.

CFP had its safety profile tested by Neu e col. [3] finding very little neurologic adverse effects in 61 of 2032 patients (3,0%). However encephalopathy has been more and more reported in medical literature, being identified nearly 50 cases with this clinical condition [4-14], mainly in patients with renal function deficit [4-10;12;14]. Those clinical alterations range from somnolence, mental confusion, psychomotor agitation, *delirium*, convulsion and coma, possibly leading to a non convulsive epileptic stage (EENC) [4;5;7-14]. Neurologic and electroencephalogram manifestations have a possibly reversible character after the triggering medication [15]. In 2002, Chatellier *et al.*, described a case of Cefepime-induced neurotoxicity with unfavorable evolution (death), in which the delay in the diagnosis was the main reason for the endpoint [7].

Othero *et al.* in 2008 showed an incidence of 1% Cefepime-induced encephalopathy (n=498). However the cumulative incidence of encephalopathy increased to 4.5% and 16.6%, in patients with GFR 60-15mL/min (n=111) and <15mL/min (n=18) respectively, being from 4 to 17 times higher than the general population [16].

Some works used fluid [7] and serum [17] measures to confirm the diagnosis of Cefepime-induced encephalopathy in patients critically diseased through the method of liquid chromatography in high performance (HPLC) [18;19;20].

The literature presents only a study with relevant data about the incidence of encephalopathy or cefepime-induced neurotoxicity [16]. Thus, this prospective cohort study aims at verifying the incidence of encephalopathy associated to the use of CFP and also assess the factors related to the development of signs and symptoms characteristic to encephalopathy.

## METHODS

### Patients

All hospitalized patients older than 18 using regularly CFP for more than 24 hours, from May/2008 to August/2009 were included in the study. Patients were identified through the system of digital prescription [21], made available by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pharmaceutical service. The following were excluded: individuals presenting with previous neurological or psychiatric diseases, **intubated** patients for controlled **mechanical ventilation** and/or in use of continuous sedoanalgia hospitalized in the intensive care unit,

patients diagnosed with cystic fibrosis, pregnant women and individuals admitted in emergency and protected environment units. To case analysis and controls, individuals were paired by gender and color in the proportion of two controls for each case.

### **Assessment of Patients**

The patients included in the study were followed daily through bed visits by the clinical assessment team as well as through the medical record, lab exams such as blood glucose levels, serum electrolytes and liver function tests. We tried to precautiously identify alterations in the sensorium that could be attributed to cefepime, reason why the patients were seen every day starting 24 hours from the beginning of the treatment with CFP.

### **Diagnosis of encephalopathy**

Patients under cefepime and presenting some kind of impairment in cognition, behavior or state of consciousness were submitted to an EEG. Any cognitive symptom (confusion, dysmnnesia, language impairment or temporospatial disorientation), behavioral disorder (agitation, tremor, asterixis, myoclonus or epileptic seizure) and alteration in consciousness (somnia, stupor or coma) were considered individually relevant.

EEG was registered using the International 10-20 system of electrode placement, in a digital machine. Different bipolar and referential montages were used, and filters were set between 1 and 70 Hz, also with a 60 Hz notch filter.

Baseline activity was analyzed, and any abnormality as well as presence of any epileptiform discharge were considered abnormal. We searched especially for triphasic periodic focal or generalized waves, considered a typical EEG feature in cefepime-induced encephalopathy.

A second screening, whenever possible, was performed 48 to 72 hours after the first EEG. Improvement in trace was a confirmatory finding, since it indicated that this is a reversible encephalopathy.

### **Estimated glomerular filtration rate**

The values of patient's serum creatinine at the moment of sensorium alterations were used to calculate the glomerular filtration rate (GFR), using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation in its simplified form [22;23]. Based on the result of this calculation, patients were divided according to their GFR in  $\geq 60$  mL/min, 59-30 mL/min, 29-15 mL/min and  $< 15$  mL/min. [24;25].

### **Adequate dosage**

The assessment of dosage adequacy by indication and renal function were made in an independent fashion. The doses were considered adequate when prescribed correctly for patients presenting an infectious condition described in literature [26; 27; 28; 29; 30; 31; 32]. Since the kidney is the main organ for drug clearance, the criterion used for dosage adjustment

was based on GFR. Patients with GFR <60mL/min that received doses non-adjusted for renal functions were considered as having an inadequate dosage [2; 29; 33].

### **Cefepime serum level**

The checking of cefepime serum level was performed by high performance liquid chromatography (HPLC), as described bellow and according to literature [18;19;20].

The materials used for the preparation of CFP standard solution were cefepime chloridrate lyophilized powder from Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda., sodium acetate and acetonitrile from de J. T. Backer Produtos Químicos Ltda., dichloromethane from Synth Produtos para laboratório Ltda. The chromatography system constituted in the Shimadzu equipment with the LC 10 A isocratic pump, SCL 10 A controller and UV/VIS SPD 10 A detector, with a 50µl loop to inject the samples. To check cefepime serum concentrations a column for liquid chromatography Lichrospher 100 RP 18 endacapped (250mm x 4,6 x 5µ) was used. The mobile phase consisted of an acetate tamponade solution pH 4,0 and acetonitrile (95:5) injected at 1,1mL/min, that produced a pressure of 112Kgf/cm<sup>2</sup>. The equipment was adjusted for the range of 0.0020 AUFS (absorbance unit full scale) and the reading made at 280nm.

Initially a standard 1mg/mL cefepime solution was prepared and from this one, new dilutions were made in order to obtain new concentrations at 10, 20, 40, 60, 80, 100µg/mL to perform a calibration curve and calculate patient sample concentrations.

Blood samples were collected by puncture before the cefepime infusion (through) and after 1 hour from infusion (peak). The samples were centrifuged and the supernatant rated and preserved at a temperature of -20°C up until the dosage was set. To extract the serum cefepime 500µl they were mixed with 500µL of acetonitrile and centrifuged at 8000G for 5 minutes. From the supernatant 800µL was extracted and mixed to 4mL of dichloromethane. After 30 minutes horizontal agitation the samples were centrifuged at 1500G for 10 minutes. From the upper part 50µl were taken and injected in the liquid chromatography device. The cefepime peak appeared after 13 minutes of retention and was identified with the help of software developed in the institution by Elton Ferlin. The amounts were calculated with the previous established calibration curve. No other interfering peak was observed.

As to the technical validation, the linearity of 1 – 100µg/mL was obtained through the calibration curve performed three times with 4 different concentrations 1, 25, 50 e 100µg/mL. The detection limit for 1µg/mL and quantification limit for 6.4µg/mL were determined, based on the response and inclination of the calibration curve. And the precision by the test repetition with 2 different concentrations (low and high) the same day and after 3 different days.

### **Cause-effect relation or causality**

For the establishment of the strength of the cause-effect relation between drug administration and the appearance of suspicion of encephalopathy the Naranjo algorithm was used according to the World Health Organization (WHO) recommendation. In this algorithm the



adverse reactions to drugs are classified as to causality in defined, probable, possible or doubtful [34].

### **Ethical aspects**

This study was approved by the by the Research and Teaching Center of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP – HCPA) as well as by the National Research Ethics Commission (**CONEP/Brasil**).

### **Statistical analysis**

Statistical analysis was performed through the software SSPS version 18.0. The measurements of incidence in each group were expressed in percentage. The category variables were described as relative frequency in percentage and when quantitative they were described as mean and standard deviation for those with symmetrical distribution and as median and interquartile amplitude when asymmetric. Student t-test was used to compare quantitative variables with normal distribution between the groups and the Mann-Whitney test to compare the quantitative variables with asymmetric distribution. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, whenever necessary was used to analyze categorical variables between groups. A p value inferior to 5% ( $p < 0.05$ ) was considered statistically significant. The relative risk and the odds ratio were calculated considering a 95% Confidence Interval.

## **RESULTS**

### **Incidence of cefepime-induced encephalopathy**

From the 5036 patients submitted to cefepime in the institution during the period of the study, 1035 patients were followed. From those, 20 patients were diagnosed and confirmed as cases of encephalopathy associated to the use of cefepime. The others were excluded according to the criteria previously established.

The characteristic signs and symptoms of encephalopathy presented by the patients ranged from somnolence (11 from 20 patients), mental confusion (9/20), agitation (8/20), sensorium reduction (8/20), disorientation (4/20), myoclonus (3/20), coma (3/20) and tremors (1/20). Initial neurologic manifestations of encephalopathy occurred between the second and the eighth day of use of cefepime, in average, at the third day, with a standard deviation of  $\pm 2$  days.

The cumulative incidence of cefepime-induced encephalopathy found in this study was 1.9% (20 de 1035). From 20 confirmed patients, 7 presented GFR  $\geq 60$  mL/min., being 4 between 60 and 90 mL/min and 3 GFR  $> 90$  mL/min., and 13 presented GFR  $< 60$  mL/min., being that 5 presented GFR between 59 and 30 mL/min., 4 patients in the range of 29 to 15 mL/min and 4 presented GFR  $< 15$  mL/min. (Fig.1). The general characteristics of the patients are described on table 1. The cumulative incidence found for patients with GFR  $\geq 60$  mL/min was of 1%, thus, inferior to the incidence found for the whole sample. However, the incidence was

higher as the GFR was lower 2.7%, 5.4% and 7.5% for GFR of 59 to 30mL/min, of 29 to 15mL/min. and GFR < 15, respectively (Fig. 2). The relative risk (RR) to develop cefepime-induced encephalopathy in patients with GFR < 15mL/min in relation to the group with GFR ≥ 60mL/min was equal to 8 (95% confidence interval [95% CI]= 2.32 – 25.36),  $p=0.000$ . We estimated that 1 in 15 patients with GFR < 15mL/min might develop encephalopathy (number needed to harm [NNH]=15) (Table 2).

Clinical suspicions of cefepime-induced encephalopathy were classified according to the algorithm of Naranjo et al., as to its causality in probable (65%) and possible (35%), and no case suspicion was classified as defined or doubtful.

#### *Adequate dosage*

It was possible to assess dosage adequacy in 998 patients, and it was considered inadequate for the indication of use and GFR in 24.1% of the individuals. From the individuals with clinical suspicion of encephalopathy, 50% presented a dosage considered inadequate, while those without any suspicion presented 23.6% (231/978), leading to an estimated RR of 3.14 [IC95%=1.32 – 7,46] for a  $p=0.014$ .

#### **Analysis of case-control**

From the 1015 patients without any sign or clinical symptom of encephalopathy, 46 were paired for a comparative analysis with the cases. They were submitted to EEG and collected blood samples before and after the administration of medicine, whenever possible, The characteristics of the individuals studied, used for the case-control analysis that presented statistically significant differences between the groups were serum creatinine, GFR (table 3), electroencephalographic screening (EEG) characteristic for cefepime-induced encephalopathy and its maximum and minimum serum concentrations (table 4).

The main suspicious infectious focus was pulmonary, both in cases and in controls (65% and 55.6%), followed by abdominal (15% and 11.1%), skin (10% and 11.1%), neutropenic fever (5% and 11.1%), genitourinary (5% and 8.9%) among others. Those frequencies were similar to the ones found in the general population.

The total daily dosage and the most common dosing schedule between cases and controls were similar, total dosage of 4 grams per day (47%) and the main dosing schedule was 2g every 12 hours, in the second place the daily dosage was 2g (28.8%) under different dosing schedule such as 2g administered only once a day (15.2%) and 1g every 12 hours (13.6%).

Patients presenting with more advanced stages of renal insufficiency had higher incidence of cefepime-induced encephalopathy, presenting a statistically significant difference ( $p=0.027$ ).

#### *Adequate dosage*

Ten patients (50%) of the group with encephalopathy did not have their adequate dosages by the use and GFR indication and 8 (19%) of the group without encephalopathy (table 3), leading to an estimated OR of 4,25 [IC95%=1.32 – 13.65] for a  $p=0.018$ .

#### *Encephalographic screening the use of cefepime*

From the patients that developed clinical symptoms of encephalopathy 16 performed their EEG during the use of cefepime as a confirmatory diagnostic method and all (100%) presented eletroencephalographic alterations as described in literature. However, from the 46 considered as control group, i.e., that did not present manifestation of signs and clinical symptoms related encephalopathy, 42 performed EEG during drug use and from those 22 (52,4%) presented altered EEG, similar to the one described in literature, even without manifesting signs and clinical symptoms related to this condition, suggesting a subclinical encephalopathy ( $p=0.001$ ). Due to this, a parallel analysis took place reuniting case and control patients with EEG alteration, to verify which factors could be related to the large number of patients that presented eletroencephalographic alterations without presenting any signs and clinical symptoms. The only factor that demonstrated statistic relevance was the one that 40% of those individuals used inadequate doses of cefepime for the clinical indication and/or for a GFR ( $p=0.009$ ). Other two factors that could also be related to those alterations in the EEG were GFR and the drug peak serum dosage that even though they are clinically relevant, they were not statistically significant ( $p=0.062$  and  $p=0.082$ ), probably due to the low number of individuals in the sample.

#### *Cefepime serum level*

From the 46 individuals of the control group, it was only possible to perform a collection of blood samples for serum dosages in 38 patients in order to verify the through concentration of the drug minutes before its administration (Cmin) and 35 for peak concentration, 1 hour after (Cmax).

Cefepime serum levels in patients that developed encephalopathy were significantly greater than in control individuals. The median through serum levels of CFP in the control group was of 18.1mcg/mL and 56.7 in the cases of  $p=0.000$ . The median of peak serum levels verified was 56.2 and 168.9mcg/mL in control and case groups,  $p=0.004$  (table 4; figure 3). The median of peak serum concentration (Cmax) of the patients that did not develop any signs and symptoms of encephalopathy was inferior to the median of through serum concentrations (Cmim) of the patients that presented clinical manifestations of cefepime-induced encephalopathy.

It was possible to verify that the patients with signs and symptoms of encephalopathy (case group) has 68 times more chance of presenting a maximum serum concentration above the ones described as reference to individuals without encephalopathy (control group). (OR=68 [IC95%=6.02 – 767.69]).

## DISCUSSION

Cephalosporins are, presently, the class of antibiotics more profusely prescribed in hospital environments. Cefepime is a semi-synthetic antimicrobial agent of large spectrum, classified as a fourth generation cephalosporin, and since is derived from  $\beta$ -lactam antibiotics its molecular structure is similar to *bicuculine*, known as an antagonist to gamma-aminobutyric acid (GABA) [35]. That is why the psychopathologic mechanism of the neurotoxicity of this antibiotic is related to the competitive antagonism of this inhibitor neurotransmitter [36]. The receptor blockage of this neurotransmitter leads to a larger hormonal neuron excitability, being able to lead to an epileptic state stability [37]. This is the reason cases of neurotoxicity or encephalopathy associated to the use of cefepime are more and more described in literature.

Various mechanisms can contribute to neurotoxicity of cephalosporins especially in patients that present a decrease in their renal function, i.e., reduction in glomerular filtration rate. Cefepime clearance reduction from the body can lead to high serum concentrations of the drug; besides, the uremic state increases cephalosporins free fraction in the blood, or the part that is not linked to plasmatic proteins, increasing bioavailability. This can cause a dysfunction of hematoencephalic barrier allowing a higher concentration of antibiotics in the central nervous system [6].

Until 2007, there were no consistent studies with objective data of the incidence of cefepime-induced encephalopathy in hospitalized patients. More recently, in 2008, Othero et al., showed a 1% (n=498) incidence of cefepime-induced encephalopathy in hospitalized patients with different types of infection. However the cumulative incidence of encephalopathy increased to 4.5% and 16.6%, in patients with GFR 60-15mL/min (n=111) and <15mL/min (n=18) respectively being approximately from 4 to 17 times bigger than in the general population [16].

We have identified a cumulative incidence of cefepime-induced encephalopathy of 1.9%, in the total studied population (n=1035), that was higher than the incidence found through the previous study of Othero et al. (2008). The incidence of encephalopathy found in patients with GFR <15mL/min. was 7.5%, inferior to the one identified by Othero et al. (16.6%). We have verified that the incidence of encephalopathy in patients with GFR  $\geq$  60mL/min was 1%, a result that was not described by Othero et al. The cumulative incidence found in our studies for GFR of 59 to 30mL/min, of 29 to 15mL/min. was of 2.7%, 5.4%, respectively that was not possible to compare with the study of Othero et al. due to the fact that the stratified layers of GFR are different. It is possible that those incidences can be underestimated once patients with potential confusing factors were excluded. Among those there are patients difficult to be assessed clinically sedated with mechanical ventilation and with previous history of psychiatric and neurologic pathology; patients under 18 years of age, even though there are case reports of encephalopathy in pediatric patients (4); pregnant women, since there are no controlled studies in pregnant women and the fact that it is not known if cefepime crosses human placenta (38).

Many studies correlate the development of encephalopathy with kidney insufficiency, especially in individuals in more advanced stages [4-10; 12; 14; 17] but can also occur in patients with normal renal function. In our study, the median serum creatinine and GFR of the

patients that developed encephalopathy were 1.61mg/dL [0.8 – 3.43] and 36 mL/min. [15 – 80], and of the patients without encephalopathy were 0.83 mg/dL [0.61 – 1.24] and 86mL/min. [53 – 119], showing that in patients with encephalopathy the loss of renal function was larger in patients without encephalopathy. This was more evident in patients with a higher loss of renal function, GFR <15mL/min, that presented a chance 8 times higher to develop encephalopathy (RR=7.7) compared to the patients that presented a glomerular filtration rate  $\geq$  60mL/min. It was also possible to verify a strong correlation between the severity of the deficit of renal function and the occurrence of encephalopathy since for every 15 patients with GFR <15mL/min, treated with cefepime one patient develop encephalopathy (NNH=15).

In this study we verified that it was not the necessary adjustment of the cefepime dose in 24.1% of the patients with the decrease of the glomerular filtration rate, certainly contributing to the development of encephalopathy. Yet more significant was the observation that in patients presenting encephalopathy 50% did not have their doses corrected to the degree of renal dysfunction leading to an RR of 3.14 [IC95%=1.32-7.46]. The data confirm the need for a larger control of the use of antibiotics in hospitalized patients in relation to the doses and mainly to the adjustments of such doses in patients presenting a loss of renal function.

Patients using cefepime that developed some degree of neurological dysfunction (sensorium, behavior and/cognitive alteration) are highly suspected of bearing an encephalopathy induced by this antibiotic. Two important aspects confirm this diagnosis. The first regards the electroencephalographic alterations and the other is the potential reversibility of the condition in 48 to 72 hours after the antibiotic is suspended. In relation to the EEG, even though no standard is specific for any cause of coma, many works correlated the progressive deepening of the sensorial level with specific EEG standards as well as the suspension of the EEG reactivity [39-41]. In this way, in an initial moment the diffuse cortical neuronal dysfunction, probably caused by a neurotoxic substance, we observe a decrease in the frequency of the dominant posterior rhythm, i.e., the disappearance of the alpha rhythm, with its substitution for an activity of theta frequency. This can occur in fully asymptomatic patients and represents the installation of an encephalopathy still in the initial stage or subclinical. With the aggravation of the encephalopathy, the trace dominating frequencies pass to the theta band (4 to 7 Hz), progressively to the delta band (1 to 3 Hz), i.e., the EEG becomes visibly slower in relation to a registration made in awoken and conscious individuals. Generally, the installation of a delta predominance is accompanied by moderate to severe grades of decrease in the patient's conscience. We use as a diagnosis criterion for subclinical encephalopathy the presence of any significant disorganization in the base trace of the assessed individual. In a more severe grade of encephalopathy it is well known the appearance of a characteristic EEG standard, found in the great majority of patients presenting with cefepime-induced encephalopathy (even though it is not a pathognomonic finding): acute waves with periodic three phase morphology, occurring a frequency of 0,5 to 2Hz, diffusively distributed, bilateral, asynchronous and with a predominance on both front central regions [10].

The Chatellier et al. (2002) and Fishbain et al. (2000) studies used fluid [7] and serum [17] measurements to confirm the diagnosis of encephalopathy. In our study we verified serum concentrations of cefepime before the administration of the dose (through) and 1 hour after the infusion (30 minutes) of the drug (peak) in patients suspected of presenting cefepime-induced encephalopathy and by sampling in patients without signs of encephalopathy. The median of minimum and maximum concentrations of the patients with encephalopathy were significantly higher than in patients without encephalopathy. However the isolated value of serum levels did not predict accurately the occurrence of clinical encephalopathy.

The literature presents few data as to the safety in the use of cefepime and the results are contradictory and inconclusive. In the systematic revision and meta-analysis on the efficacy and safety in adults in the use of cefepime, the total mortality 30 days after the treatment of patients that used cefepime was higher when compared to patients treated with other  $\beta$ -lactam [42] antibiotics. However, in the meta-analysis conducted by the US Food and Drug Administration (FDA), there was no significant increase in the mortality of patients treated with cefepime in comparison to those treated with other  $\beta$ -lactam antibiotics. Based on those results it was ruled that the use of cefepime continues to be appropriate for the indications approved by the institution [38].

This study did not have as an aim the assessment of safety and efficacy of cefepime, however it is useful to alert as to the possible electroencephalographic alterations as a pre-clinical diagnosis as well as the increase of the drug's plasmatic levels, especially in patients with some degree of renal dysfunction, in order to avoid the development of adverse effects, especially encephalopathy.

## **CONCLUSION**

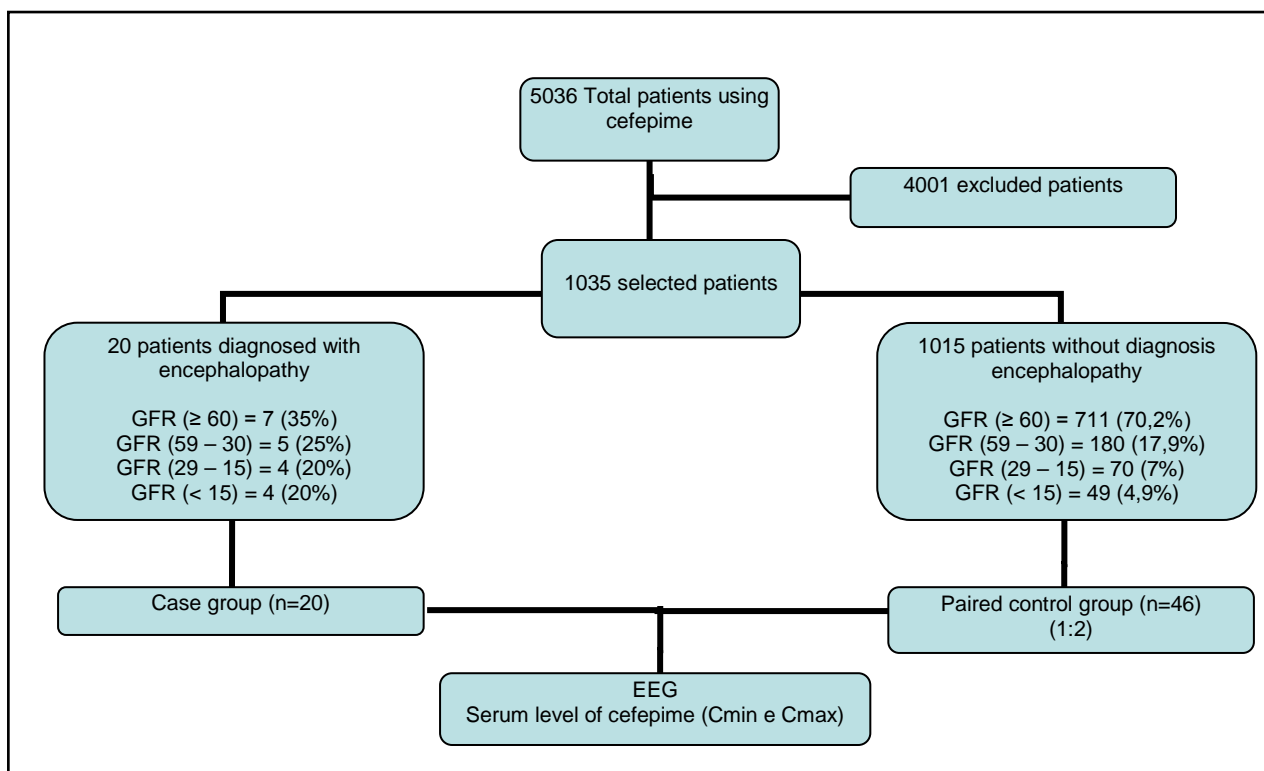
This study allowed us to understand better the incidence of cefepime-induced encephalopathy in patients with different levels of renal function.

In conclusion we observed that the age, serum creatinine levels, glomerular filtration rate, and inadequate doses were associated to a higher risk of development of cefepime-induced encephalopathy. Besides, high maximum and minimum serum concentrations of cefepime are factors associated to encephalopathy in a significant way.

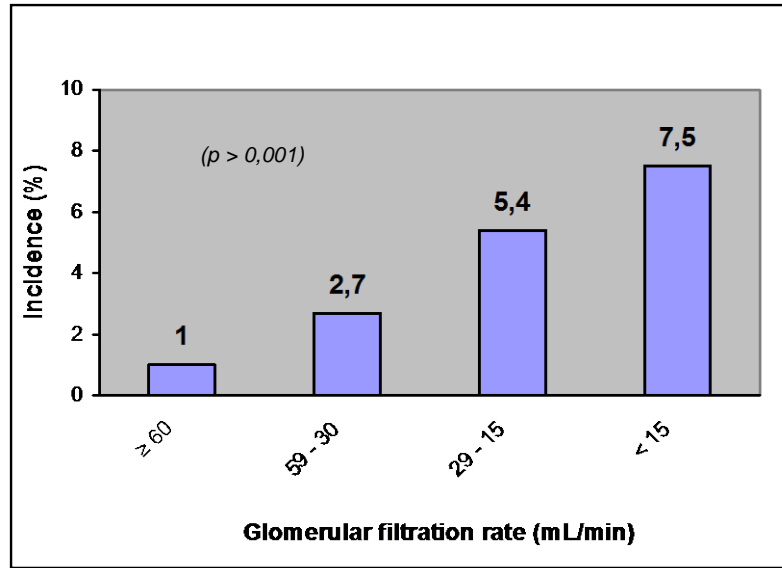
## **CONFLICT OF INTEREST**

Nothing to declare.

This study was conducted at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, through the Post-graduation Program in Medical Sciences of the Faculty of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul – Brazil (FAMED/UFRGS) and was funded by the Institution's Research and Event Incentive Fund - Fundo de Incentivo à Pesquisa e Evento (FIPE).

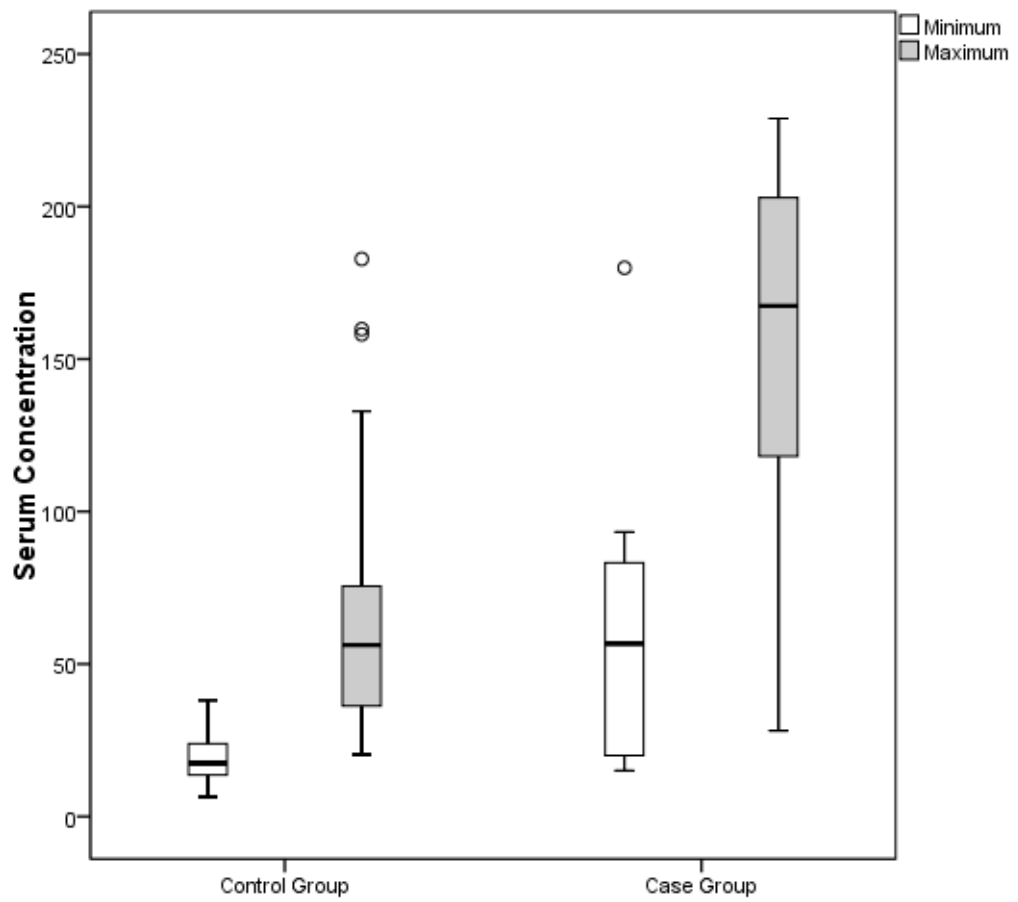


**Fig. 1 - Patient selection.**



**Fig. 2 - Incidence of cefepime-induced encephalopathy.**





**Fig 3. Serum concentration of cefepime**

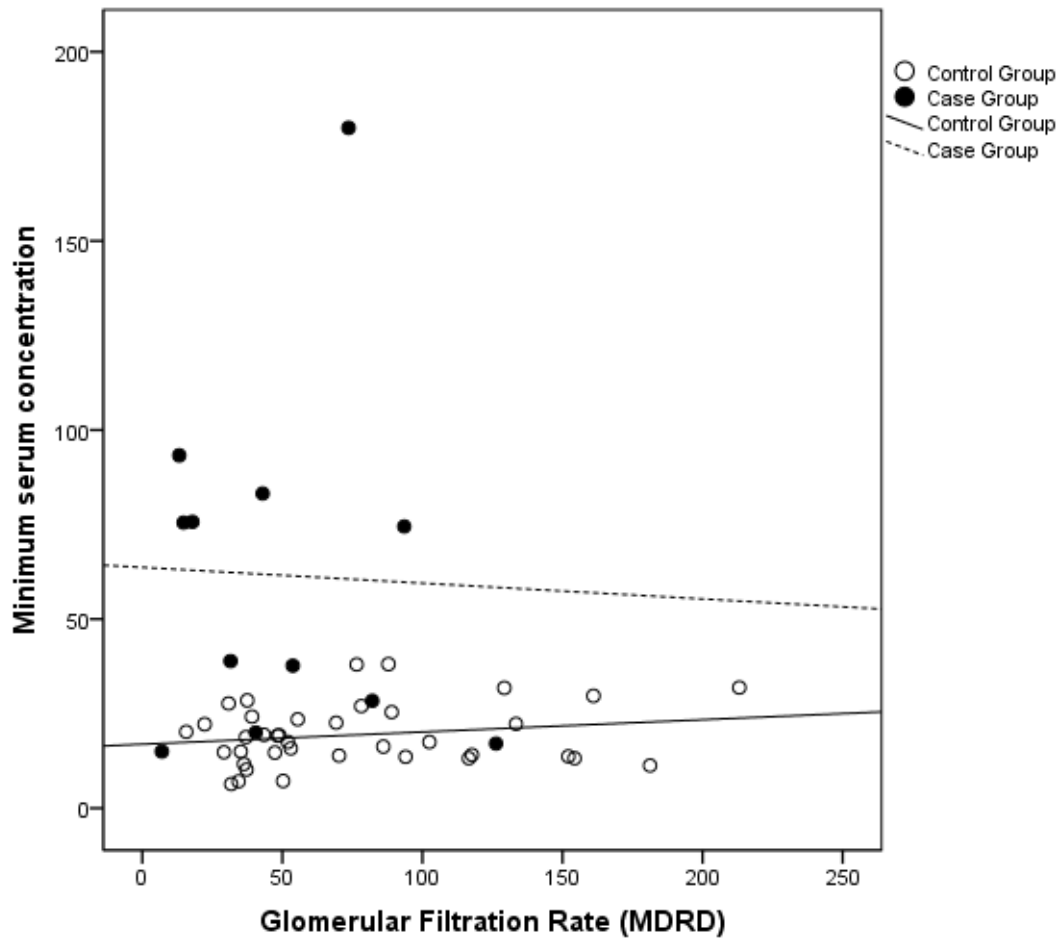
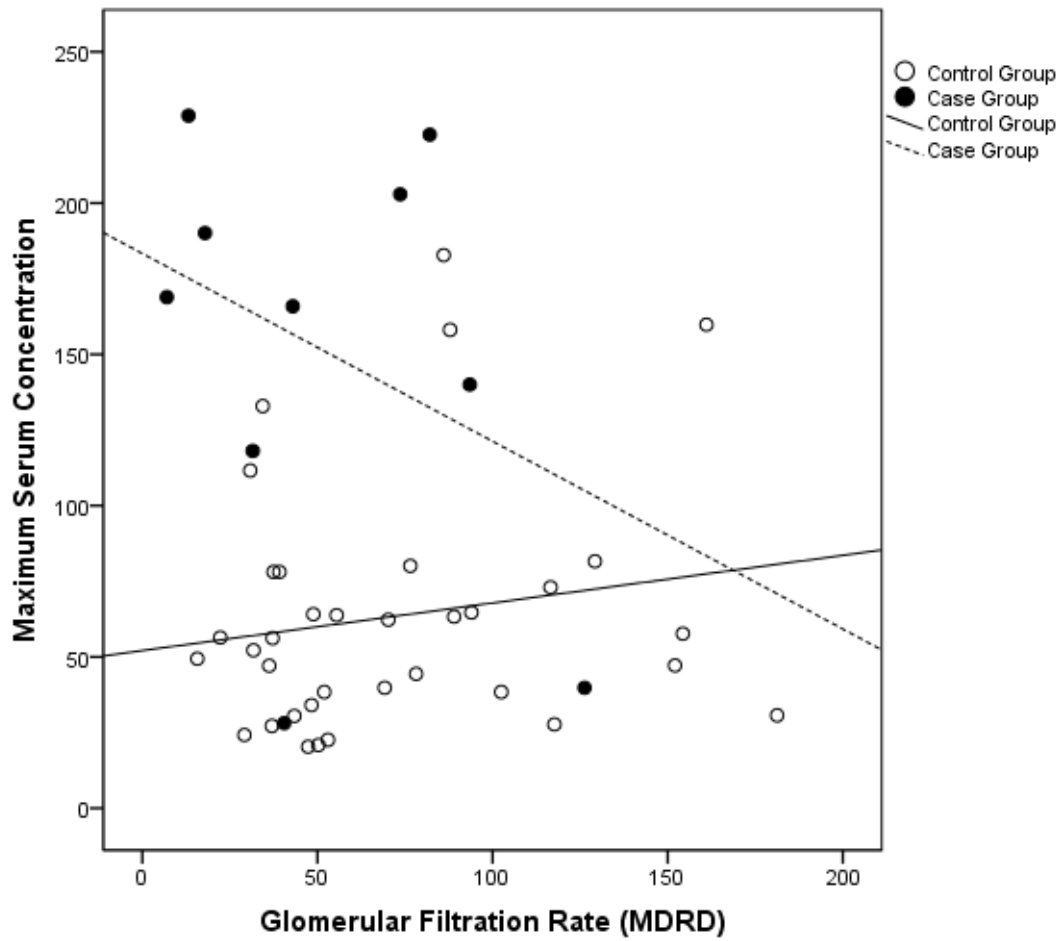


Fig 4. Minimum concentration of cefepime and glomerular filtration rate



**Fig 5. Maximum concentration of cefepime and glomerular filtration rate**

**Table 1. General characteristics of patients with and without a diagnosis of cefepime-induced encephalopathy**

<b>Characteristics</b>	<b>With encephalopathy (n=20)</b>	<b>Without encephalopathy (n= 1015)</b>	<b>p Value</b>
Age, years	68±14,7	58±16,9	0,006 <sup>A</sup>
Sex, female, n <sup>o</sup> (%)	11 (55%)	465 (45,8%)	0,555 <sup>B</sup>
Race, Black	2 (10%)	91 (9,3%)	0,709 <sup>B</sup>
Creatinine, mg/dL	1,61(0,8 – 3,43)	0,83 (0,61 – 1,24)	0,000 <sup>C</sup>
GFR (mL/min)	36 (15 – 80)	86 (53 – 119)	0,002 <sup>C</sup>
Time using cefepime, days	6,65±3,23	6,3±3,56	0,667 <sup>A</sup>
Total dose of cefepime per days, g/day	3g (2g – 4g)	4g (2g – 4g)	0,029 <sup>C</sup>

A: Data are means±SD or other as indicated compared by teste t de student  
B: Data are number (percentage) compared by Qui-quadrado de Pearson  
C: Data are median (interquartile range) compared by Mann-Whitney

**Table 2. Relative Risk (RR) of cefepime encephalopathy and number needed to harm (NNH) in different groups of patients for GFR**

<b>Comparison groups according to GFR</b>	<b>RR (95% confidence interval)</b>	<b>NNH</b>	<b><i>p Value</i></b>
< 15mL/min vs. ≥ 60mL/min	8 (2,32 – 25,36)	15	0,000
15 – 29mL/min vs. ≥ 60mL/min	5 (1,65 – 18,32)	23	0,002
30 – 59mL/min vs. ≥ 60mL/min	3 (0,88 – 8,55)	58	0,070

**Table 3. Characteristics of patients of the case and control group**

<b>Characteristics</b>	<b>Case group (n=20)</b>	<b>Control group (n= 46)</b>	<b>p Value</b>
Age, years	68±14,7	64±12,4	0,237 <sup>A</sup>
Sex, female, n <sup>o</sup> (%)	11(55%)	28(60,9%)	0,862 <sup>B</sup>
Race, Black n <sup>o</sup> (%)	2(10%)	2(4,3%)	0,579 <sup>B</sup>
Creatinine, mg/dL	1,61(0,8 – 3,4)	1(0,6 – 1,5)	0,002 <sup>C</sup>
GFR (mL/min)	36(15 – 80)	62(37 – 116)	0,047 <sup>C</sup>
Time using cefepime, days	6,6±3,2	6,7±2,3	0,923 <sup>A</sup>
Total dose of cefepime per days, g/day	3g(2g – 4g)	4g(2g – 4g)	0,158 <sup>C</sup>
Dose inadequada	10(50%)	8(19%)	0,018 <sup>B</sup>

A: Data are means±SD or other as indicated compared by teste t de student

B: Data are number (percentage) compared by Qui-quadrado de Pearson

C: Data are median (interquartile range) compared by Mann-Whitney

**Table 4. Serum concentrations of cefepime**

<b>Characteristics</b>	<b>Case group</b>	<b>Control group</b>	<b><i>p Value</i></b>
Cmin of cefepime IV (n=12;n=38)	56,7(22,1 – 81,3)	18,1(13,7 – 24,5)	0,000 <sup>C</sup>
Cmax of cefepime IV (n=9;n=35)	168,9(78,9 – 212,7)	56,2(34,1 – 78,1)	0,004

Cmin= minimum serum concentrations; Cmax= maximum serum concentrations; IV= intravenous administration  
A: Data are means±SD or other as indicated compared by teste t de student  
B: Data are number (percentage) compared by Qui-quadrado de Pearson  
C: Data are median (interquartile range) compared by Mann-Whitney

## REFERÊNCIAS

- (1) Drugdex – Micromedex Healthcare series. New York: Thomson Healthcare, Inc. 1974-2009; [acesso em 2010 Apr 21]. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites>
- (2) Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Drusano GL, Rybak MJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime in Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(6):1853-1861.
- (3) Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporine. *Am J Med* 1996; 100(Suppl 6A):S68-S75.
- (4) Alpay H, Altun O, Biyikli NK. Cefepime-induced non-convulsive status epilepticus in a peritoneal dialysis patient. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(4):445-447.
- (5) Bragatti JA, Rossato R, Ziolkowski S, Kliemann FAD. Encefalopatia Induzida por Cefepime: Achados clínicos e eletroencefalográficos em sete pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(1):87-92.
- (6) Chandrasekhar J, Keller S, Scalon P. Cefepime induced encephalopathy. *Chest* 2002; 122:256S.
- (7) Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2002; 28:214-217.
- (8) Chetaille E, Harly L, de Cagny B, Gras-Champel V, Decocq G, Andrejak M. Crises convulsives associées à un surdosage en cefepime. *Thérapie* 1998; 53(2):167-168.
- (9) Dixit S, Kurle P, Buyan-Dent L, Sheth RD. Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 2000; 54(11):2153-2155.
- (10) Jallon P, Fankhauser L, Du-Pasquier R, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol* 2000; 30(6):383-386.
- (11) Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav* 2006; 8(1):312-314.
- (12) Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001; 111(2):115-119.



- (13) Plensa E, Gallardo E, Ribera JM, Batlle M, Oriol A, Costa J. Nonconvulsive status epilepticus associated with cefepime in a patient undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(1):119-120.
- (14) Wong KM, Chan WK, Chan YH, Li CS. Cefepime-related neurotoxicity in hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(9):1756-1757.
- (15) Walker MC. Diagnosis and treatment of non-convulsive status epilepticus. *CNS Drugs* 2004; 15:931-939.
- (16) Garcés EO, Azambuja MFA, Silva D, Bragatti JA, Jacoby T, Thomé FS. Renal Failure Is a Risk Factor for Cefepime-Induced Encephalopathy. *Journal of Nephrology*. 074 – 2007
- (17) Fishbain JT, Monahan TP, Canonico MM. Cerebral manifestations of cefepime toxicity in dialysis patient. *Neurology* 2000; 55(11):1756-1757.
- (18) Wang JF, Wang Q, Zhao LH, Shi GZ, Zhou JX. Blood-brain barrier penetration of cefepime after neurosurgery. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Jul 5;120(13):1176-8.
- (19) Isla A, Arzuaga A, Maynar J, Gascon AR, Solinis MA, Corral E, Pedraz JL. Determination of ceftazidime and cefepime in plasma and dialysate-ultrafiltrate from patients undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration by HPLC. *J Pharm Biomed Anal*. 2005 Oct 4;39(5):996-1005.
- (20) Isla A, Gascon AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther*. 2005 May 27(5):599-608.
- (21) HCPA - Application for Hospital Management/AGH - Suprimentos - Farmácia - Sistema Gerencial 2008/2009. Ref Type: Data File
- (22) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
- (23) Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GL. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000 Sep; 11:155A.

- (24) Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16(3):763-73.
- (25) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(31):41
- (26) American hospital formulary service (AHFS). Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
- (27) Mermel LA , Allon M , Bouza E , et al: Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
- (28) Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook International. 18<sup>a</sup> ed. Hudson: Lexi-comp; 2009-2010.
- (29) Dosage of antimicrobial drugs in patients with renal impairment. In: Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. Hyde Park, Vermont, USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2008:175
- (30) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111(23):e394-e434.
- (31) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1169–227
- (32) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1267-1284.
- (33) Aronoff *et al*. Drug prescribing in renal failure, 5th ed. American College of Physicians, 2007.

- (34)Naranjo C. A., Busto U., Sellers E. M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology Therapy*: 1981; vol 30; pp: 239-245.
- (35)Curtis DR, Game CJ, Johnston GA, McCulloch RM, MacLachlan RM. Convulsive action of penicillin. *Brain Res* 1972; 43(1):242-245.
- (36)Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003; 45(3):304-314.
- (37)Avoli M, Hwa G, Louvel J, Kurcewicz I, Pumain R, Lacaille JC. Functional and pharmacological properties of GABA-mediated inhibition in the human neocortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75:526-534.
- (38)US Food and Drug Administration – FDA. [acesso em 2010 Apr 21]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm167254.htm>
- (39)Fischgold H, Mathis P. (1959) Onubliations, comas et stupeurs: etudes e´lectroencephalographiques. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 11(suppl): 13-26.
- (40)Prior PF. (1973a) The EEG in acute cerebral anoxia Amsterdam, Excerpta Medica: 71-5.
- (41)Peter W. Kaplan. The EEG in Metabolic Encephalopathy and Coma. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 307–318.
- (42)Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; May;7(5):338-48.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este antimicrobiano é amplamente utilizado na prática clínica, principalmente no tratamento de pacientes criticamente enfermos que muitas vezes dificulta a identificação de suas manifestações de neurotoxicidade. O diagnóstico precoce e a suspensão do medicamento estão diretamente relacionados com o prognóstico de uma condição por vezes subestimada. Através deste estudo pôde-se conhecer melhor a incidência de encefalopatia induzida por cefepima em pacientes com diferentes níveis de função renal, uma vez que os estudos sobre este tema ainda são poucos.

Uma das limitações deste estudo foi não avaliar a relação entre o uso de método dialítico com o desenvolvimento de encefalopatia por cefepima. Acreditamos, porém que este possa ser um fator de proteção, uma vez que há estudos demonstrando melhora do quadro de encefalopatia após a introdução de diálise.

Em conclusão, observamos que idade, creatinina sérica e taxa de filtração glomerular, e doses inadequadas estiveram associadas a um maior risco de desenvolvimento de encefalopatia por cefepima. Além disto, altas concentrações séricas máximas e mínimas de cefepima são fatores associados a encefalopatia de forma significativa.

Conhecendo os fatores de risco capazes de causar encefalopatia pelo uso de cefepima, o corpo clínico poderá estar atento à possibilidade de desenvolvimento destas manifestações. O diagnóstico tardio e a demora na interrupção do medicamento podem contribuir desfavoravelmente na evolução dos pacientes.

## **8 ANEXOS**

**ANEXO 1. Formulário de coleta de informação**

<b>DADOS DO PACIENTE</b>		Data da internação:	
Nome:	Sexo: ( ) F ( ) M	Idade :	Peso:
Prontuário:	Leito:	Especialidade:	

Patologias associadas:

<b>CEFEPIMA</b>	
Motivo do uso:	
Dose/dia:	Posologia:
Início do tratamento:	Fim do tratamento:

Data															
Creatinina(Cr)															
Uréia															
Encefalopatia															
EEG															
Nível sérico 1															
Nível sérico 2															

Insuficiência Renal: ( ) Aguda ( ) Crônica ( ) Ajuste de Dose _____ DCE: _____
Procedimento Dialítico ( ) Hemodiálise ( ) Diálise peritoneal ( ) Transplante Renal

<b>Quadro clínico da encefalopatia</b>	
( ) confusão mental	( ) convulsão
( ) alucinação	( ) sonolência
( ) desorientação	( ) redução ou perda de consciência (sensório)
( ) agitação	( ) coma

**O quadro clínico foi relacionado ao uso de cefepima?** ( ) sim ( ) não

**Classificação causal conforme Naranjo:** ( ) Definida ( ) Provável ( ) Possível ( ) Duvidosa

**Quantos dias após o início do uso, apresentou o quadro acima?** \_\_\_\_\_ dias

<b>Evolução</b>	( ) recuperado com seqüela
( ) ainda não recuperado	( ) piora do quadro
( ) recuperado sem seqüela	( ) óbito
<b>Conduta</b>	( ) medicamento suspenso com melhora
( ) continuou com o medicamento	( ) medicamento suspenso sem melhora
( ) alterou a posologia	( ) necessitou tratamento específico

<b>Terapias Associadas à encefalopatia</b>
( ) benzodiazepínicos (diazepam, midazolam, nitrazepam, clonazepam, flunitrazepam, lorazepam, alprazolam)
( ) analgésicos opióides (fentanil, morfina, petidina, codeína, remifentanil)
( ) anestésicos gerais(cetamina, propofol, tiopental) ( ) outros: _____

<b>Resultados dos EEG e fluxograma de exames laboratoriais devem ser anexados à ficha de coleta</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Outros medicamentos relac. a alteração de sensório:</b> _____
------------------------------------------------------------------

**ANEXO 2. Termo de Consentimento: Projeto GPPG nº 07- 550:**

**“Encefalopatia associada ao uso de Cefepima”.**

Eu, \_\_\_\_\_, estou sendo convidado a participar de um estudo denominado “Encefalopatia associada ao uso de Cefepima em pacientes com disfunção renal”.

A participação no referido estudo será no sentido de identificar a frequência (incidência) de uma alteração neurológica (encefalopatia) por usar um medicamento chamado cefepima e apresentar problema renal.

Para isso, será necessário realizar um procedimento chamado Eletroencefalograma (Eletro da cabeça) e um exame para saber quanto do remédio (cefepima) tem no sangue, que não apresentam riscos adicionais ao da assistência clínica, bem como não terão nenhum custo para mim, nem para a instituição e serão realizados verba da própria pesquisa.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados serão informados à equipe assistente após a sua realização.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo.

Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são: o professor Dr. Fernando Saldanha Thomé que é o pesquisador responsável e pode ser encontrado nos fones (51) 21018295 e (51) 99860257; os neurologistas Dr. José Augusto Bragatti (51) 21018520 e 99857545 e Raphael Castilhos (51) 92823384 e a mestranda, farmacêutica Daiandy da Silva, (51) 21018866 e (51) 81539822; profissionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e com eles poderei manter contato pelos telefones acima.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome do Responsável: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável: \_\_\_\_\_ Rubrica: \_\_\_\_\_

**ANEXO 3. Algoritmo de causalidade: Naranjo et al.**

<b>Escala da probabilidade de RAM segundo Naranjo et al.</b>			
<b>Condições para definição de Relação Causal *</b>	<b>S</b>	<b>N</b>	<b>NS</b>
Existem relatos conclusivos sobre essa reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação aparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluídos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história prévia de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

<b>Aplicação dos Critérios de Definição da Relação Causal de Naranjo e col.</b>	
<i>Somatório</i>	<i>Categoria</i>
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa
<i>Resultado:</i>	