

# ENCEFALOPATIA INDUZIDA POR CEFEPIME

## Achados clínicos e eletroencefalográficos em sete pacientes

*José Augusto Bragatti<sup>1</sup>, Roberto Rossato<sup>1</sup>, Sofia Ziomkowski<sup>2</sup>, Frederico Arthur Dahne Kliemann<sup>3</sup>*

**RESUMO** - Cefepime, uma cefalosporina de quarta geração, com amplo espectro de ação, é um antibiótico largamente utilizado no tratamento de infecções graves em ambientes hospitalares. O registro de segurança deste fármaco é considerado favorável. Vários casos de encefalopatia grave, associada ao uso de cefepime, reversível, foram descritos recentemente. No presente artigo, descrevemos sete casos de encefalopatia induzida por cefepime, com achados eletroencefalográficos (EEG) característicos, que apresentaram reversão do quadro com a suspensão da droga. As relações do padrão EEG encontrado nestes pacientes com estado epiléptico não-convulsivo são consideradas, bem como a possibilidade de enquadrar os pacientes estudados na entidade "encefalopatia epileptiforme".

**PALAVRAS-CHAVE:** encefalopatia epileptiforme, padrão EEG periódico, estado epiléptico não-convulsivo, neurotoxicidade, cefepime.

### **Cefepime-induced encephalopathy: clinical and electroencephalographic features in seven patients**

**ABSTRACT** - Cefepime, a fourth-generation cephalosporin, with large antibacterial spectrum, is a commonly used antibiotic for the treatment of serious hospital infections. Its security report is considered favourable. Recently, many cases of a severe and reversible cefepime-induced encephalopathy were described. In this paper, we report seven patients with reversible cefepime-induced encephalopathy, with a peculiar EEG pattern, characterized by semiperiodic diffuse triphasic waves. We discuss the EEG abnormalities found and their association with nonconvulsive status epilepticus.

**KEY WORDS:** epileptiform encephalopathy, periodic EEG pattern, nonconvulsive status epilepticus, neurotoxicity, cefepime.

A encefalopatia por cefepime tem sido descrita de forma crescente na literatura médica, já tendo sido relatados mais de 30 casos em todo o mundo<sup>1-3</sup>. Frequentemente temos encontrado uma entidade neurológica peculiar em pacientes de nosso Serviço, que se caracteriza por quadro clínico de alteração do sensorio, geralmente associada a extrema agitação, associado a padrão de eletroencefalografia (EEG) peculiar, constituído por descargas generalizadas de ondas agudas periódicas a 2 Hz. Todos os nossos pacientes experimentaram reversão do quadro clínico - EEG com a suspensão do cefepime. Queremos, com a descrição de série de casos, alertar para esta possibilidade diagnóstica em nosso meio.

### **MÉTODO**

No período de dezembro/2002 a abril/2004, foram estudados 7 pacientes (4 do sexo feminino e 3 do masculino), com idades entre 55 e 84 anos, internados na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com quadro de alteração da consciência relacionado ao uso de cefepime. Foram realizados pelo menos dois EEG em todos os pacientes: na vigência do quadro neurológico agudo, e após a suspensão do cefepime. Utilizamos aparelhos digitais de 18 canais, com montagens bipolares e referenciais ("common average"). Em um dos pacientes (caso 5), foi administrado diazepam endovenoso (10 mg), e observada a resposta clínico-EEG. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HCPA.

Unidade de Eletroencefalografia, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS Brasil: <sup>1</sup>Neurofisiologista Clínico; <sup>2</sup>Médica Residente em Neurologia; <sup>3</sup>Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Recebido 21 Junho 2004, recebido na forma final 27 Setembro 2004. Aceito 18 Outubro 2004.

Dr. José Augusto Bragatti - Avenida Benjamin Constant 1575 - 90550-005 Porto Alegre RS - Brasil. E-mail: jabragatti@terra.com.br

## RESULTADOS

Todos os pacientes estudados eram adultos (idades entre 55 e 84 anos). Os quadros clínicos que motivaram a internação de cada paciente foram variados, sendo que 2 deles estavam em tratamento para linfoma (Tabela 1). Os quadros infecciosos que originaram o tratamento com cefepime foram: infecção do trato urinário (3 casos), neutropenia febril (2 casos) e septicemia (2 casos). As doses de cefepime utilizadas variaram entre 4 e 8 g/dia. Num dos pacientes (caso 3), a dose foi ajustada à função renal. A droga foi suspensa em todos os casos tão logo confirmada a suspeita diagnóstica de encefalopatia por cefepime.

A instalação da encefalopatia induzida pelo cefepime se deu entre o 2º e o 9º dias de uso do antibiótico, e o quadro neurológico em geral caracterizou-se por declínio do sensório, agitação e crises epilépticas (na maioria das vezes, abalos mioclônicos multi-segmentares). Todos os pacientes, exceto um (caso 5), apresentavam insuficiência renal durante a instalação da encefalopatia.

Os EEGs realizados na vigência do quadro demonstraram alterações periódicas generalizadas (Figs 1 e 2). Todos os pacientes apresentaram reversão do quadro clínico e EEG após a suspensão do cefepime.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de encefalopatia induzida por cefepime deve ser lembrado durante a avaliação de pacientes torporosos/comatosos, sobretudo naqueles com alteração da função renal. Neste caso, o EEG é uma ferramenta fundamental para a confirmação diagnóstica e o acompanhamento evo-

lutivo do quadro. As cefalosporinas são antibióticos de largo espectro utilizados desde a década de 60, e apresentam um registro de segurança favorável. O cefepime, cefalosporina de quarta geração, apresenta maior estabilidade contra enzimas beta-lactamases, e igualmente favorável espectro de ação em relação às cefalosporinas mais antigas<sup>4</sup>. Estudando o perfil de segurança deste antibiótico, Neu<sup>5</sup> encontrou poucos efeitos adversos sobre o sistema nervoso central (SNC): 61 em 2032 pacientes (3,0%). Foram descritos ansiedade, tonturas e insônia. Apesar de 11 pacientes terem apresentado crises epilépticas durante o uso de cefepime, apenas 3 foram relacionados ao uso da substância, e o autor concluiu que o cefepime não demonstrava nenhum potencial epileptogênico.

Penicilina e agentes relacionados (ex: carbapenems) têm sido associados a efeitos adversos ce-

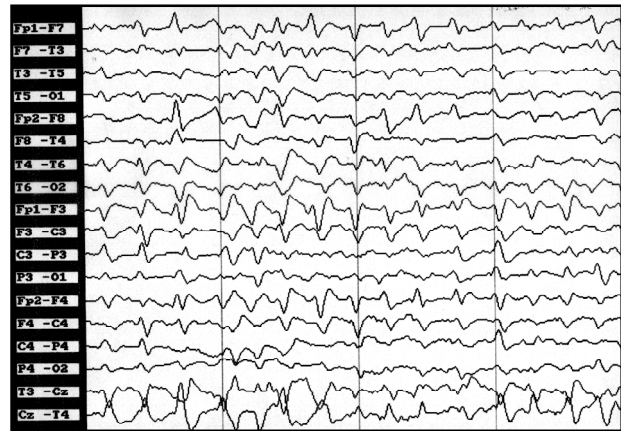


Fig 2 A. Caso 5. Terceiro dia de cefepime. Ondas agudas periódicas generalizadas a 2Hz. Extrema agitação psicomotora.

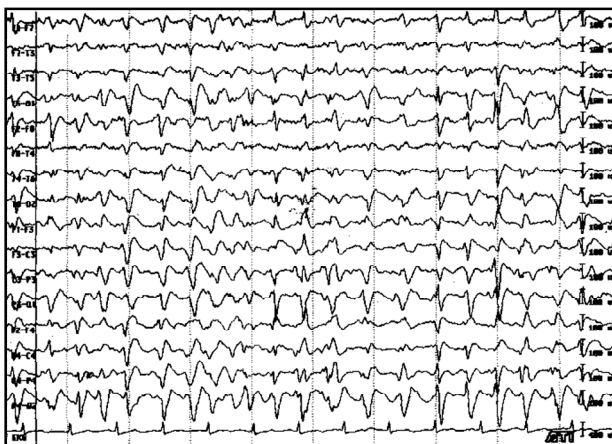


Fig 1. Caso 1. Quarto dia de cefepime. Ondas trifásicas generalizadas periódicas a 2 Hz.

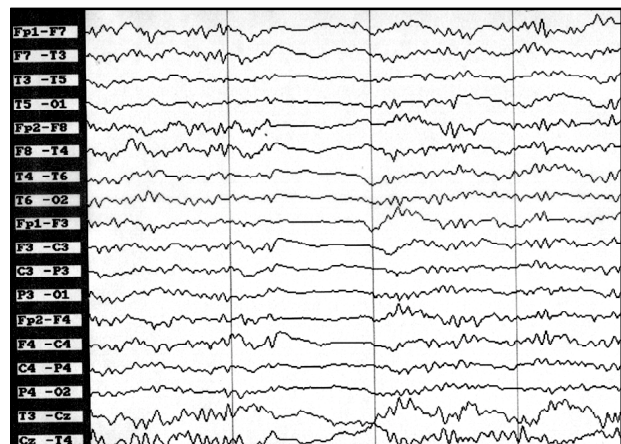


Fig 2 B. Mesmo registro da Fig 2 A, cinco minutos após diazepam EV. Ocorreram respostas clínica e eletroencefalográfica.

Tabela 1. Características clínicas, laboratoriais, de neuroimagem e de EEG dos pacientes estudados.

Caso	Quadro Clínico	Encefalopatia	Dose de cefepime	FR	EEG	Evolução
# 1 61 anos, Fem	Linfoma não Hodgkin em quimioterapia Neutropenia febril	4º dia de cefepime: desorientação, torpor → coma, tremores MSE, mioclonias multi-segmentares	4g/dia (suspensão no 4º dia)	U: 174 mg/dL C: 3,4 mg/dL	Ondas trifásicas periódicas generalizadas a 2 Hz	Resolução clínica em 48 horas (EEG permaneceu difusamente lento)
# 2 63 anos, Fem	Craniofaringioma parcialmente ressecado Infecção urinária + septicemia por S.aureus e P. aeruginosa	4º dia de cefepime: crises parciais motoras com generalização secundária	6g/dia (suspensão no 4º dia)	U: 95 mg/dL C: 1,5 mg/dL	OA trifásicas generalizadas a 2 Hz	Resolução clínica em 48 horas (EEG inalterado)
# 3 66 anos, Fem	Policondrite recidivante + vasculite sistêmica Infecção urinária	2º dia de cefepime: torpor, agitação	4g (1º dia) 6g/dia (2º e 3º dias) 2g de 16/16h (12 dias)	U: 388 mg/dL C: 2 mg/dL	OA multifocais (predominantes na região temporal E) periódicas a 2 Hz	Choque séptico → óbito
# 4 80 anos, Masc	Quadro demencial, etilismo crônico Infecção urinária	6º dia de cefepime: quadro confusional agudo, mioclonias multi-segmentares	4g/dia (suspensão no 4º dia)	U: 125 mg/dL C: 3,3 mg/dL	Ondas trifásicas periódicas predominantes à esquerda, a 2 Hz	Resolução clínica em 48 horas (EEG persistiu difusamente lento)
# 5 55 anos, Fem	Linfoma não Hodgkin células, TMO Septicemia por E. coli	3º dia de cefepime: desorientação, mioclonias, torpor	4g/dia (suspensão no 4º dia)	U: 59 mg/dL C: 0,8 mg/dL	OA periódicas a 2 Hz. Respostas clínica e do EEG ao uso de diazepam EV	Resolução clínico-EEG em 72 horas
# 6 74 anos, Masc	Artrite reumatóide, uso de metotrexate Neutropenia febril	9º dia de cefepime: confusão mental, agitação, declínio progressivo do sensório, mioclonias multi-segmentares	4g/dia (4 dias) 6g/dia (7 dias)	U: 89 mg/dL C: 2mg/dL	Complexos semi-periódicos generalizados a intervalos variáveis	Resolução clínica em 6 dias (EEG permaneceu lento difuso)
# 7 84 anos, Masc	Mieloma múltiplo em quimioterapia Septicemia por S.aureus	3º dia de cefepime: quadro confusional agudo com mioclonias multi-segmentares	8g/dia (suspensão no 3º dia)	U: 41 mg/dL C: 1,9 mg/dL	Atividade delta irregular difusa + OA trifásicas a 2,5 Hz predominantes na região occipital E	Resolução clínica em 24 horas

C, creatinina; EAP, edema agudo de pulmão; EEG, eletroencefalograma; FMO, falência de múltiplos órgãos; FR, função renal; OA, ondas agudas; TMO, transplante de medula óssea; U, uréia.

rebrais, e crises epilépticas em particular, há muito tempo. A atividade epileptogênica dos antibióticos beta-lactâmicos foi descrita pela primeira vez em 1945, com injeções intraventriculares de penicilina em animais experimentais, particularmente em altas doses, e na vigência de insuficiência renal<sup>6</sup>. A toxicidade relacionada à penicilina pode resultar da interferência com o neurotransmissor inibidor ácido gama-aminobutírico (GABA)<sup>7</sup>. Neurotoxicidade por cefalosporinas foi descrita com vários agentes<sup>7-9</sup>. Crises mioclônicas, alucinações, asteríxis e crises epilépticas generalizadas (convulsivas ou não) foram relacionados ao uso de ceftazidime, cefalosporina de terceira geração<sup>7,10,11</sup>. Penicilina e ceftazidime apresentam estruturas químicas semelhantes à bicuculina, um inibidor do GABA<sup>7,12</sup>.

Atividades paroxísticas semiperiódicas ocorrem no EEG de pacientes com disfunções graves do SNC, geralmente acompanhadas de depressão do sensório ou coma; elas são classificadas em função de sua localização (focais ou generalizadas) e da duração do intervalo entre as ondas periódicas (longas > 4s ou curtas < 4s)<sup>13</sup>. O termo "periódico" é aplicado a ondas ou complexos EEG que ocorrem de forma intermitente a intervalos aproximadamente regulares<sup>14</sup>. Descargas epileptiformes generalizadas periódicas (DEGPs) ocorrem mais frequentemente em pacientes comatosos por anóxia cerebral aguda severa, na doença de Creutzfeldt-Jakob (exceto nos estágios terminais), e em encefalopatias metabólicas e tóxicas (induzidas por lítio e baclofen). A evolução deste padrão do EEG é diretamente afetada pela etiologia, sendo este padrão potencialmente reversível quando associado a condições tóxico-metabólicas<sup>15</sup>. É também este o padrão de descargas periódicas descrito por Jallon e col. na encefalopatia induzida por cefepime: atividade pseudo-rítmica de ondas periódicas trifásicas, inicialmente positivas, a 2 Hz, predominantes nas áreas frontais, e não-reativas; são frequentemente assíncronas e multifocais<sup>16</sup>. As alterações do EEG que observamos em nossos pacientes correspondem a este padrão: a análise de polaridade das ondas agudas permite perceber que elas são geralmente negativas em uma ou outra região frontal, mais do que bilaterais e sincrônicas, isto é, apresentam assimetrias variáveis. Em uma paciente com atrofia de um lobo frontal as descargas eram quase unilaterais.

Seis dos nossos pacientes apresentavam distúrbio da função renal. Barbey e col.<sup>17</sup> relataram três ca-

sos de neurotoxicidade grave induzida por cefepime em pacientes com insuficiência renal aguda (IRA). Os autores levantaram a suspeita de que, nos pacientes com encefalopatia metabólica urêmica, um quadro associado de septicemia poderia alterar a barreira hemato-encefálica e favorecer a neurotoxicidade relacionada à droga.

O diagnóstico diferencial entre estado epiléptico não-convulsivo (NCSE) e encefalopatia metabólica é difícil, porque pacientes com NCSE frequentemente apresentam distúrbios clínicos associados que podem ser a causa do declínio do sensório, ou mesmo de crises epilépticas. Abolição das ondas agudas rítmicas pela administração endovenosa de benzodiazepínicos (BZD) tem sido referida como um critério diagnóstico de NCSE. No entanto, é possível que ondas agudas resultantes de encefalopatias metabólicas (não-epilépticas) respondam aos BZD<sup>18,19</sup>. Claramente, uma marcada melhora clínica é a resposta preferida para confirmar o diagnóstico de NCSE<sup>20</sup>. Por outro lado, uma não-resposta ou uma resposta clínica pobre aos BZD, também são previstas em casos de NCSE. Treiman e col. propuseram que o EEG no estado epiléptico convulsivo generalizado (GCSE) tipicamente segue uma evolução padronizada, através de cinco estágios característicos: (1) crises discretas, (2) crises superpostas, (3) crises contínuas, (4) crises contínuas com breves períodos de depressão do EEG, e (5) períodos de depressão prolongados com descargas periódicas superpostas. Os últimos dois estágios geralmente não são acompanhados de manifestações motoras ("convulsões"), e podem ser considerados um tipo de NCSE. Sabe-se que nenhum dos dois responde bem às drogas anti-epilépticas (DAEs)<sup>21,22</sup>. A paciente 5 (Figs.2 A e B) recebeu diazepam endovenoso durante o registro do EEG, e apresentou nítidas respostas clínicas (marcada diminuição da agitação psicomotora) e do EEG. Neste caso, podemos considerar que a paciente encontrava-se em NCSE no momento do exame. Entretanto, medicamentos não-anti-epilépticos também bloqueiam atividades semiperiódicas: Fenyö e Hasznos observaram que os complexos regulares relacionados com a panencefalite esclerosante subaguda (PEES) podem ser substituídos por atividade delta polimórfica irregular após a administração de mefenesina<sup>23</sup>. Por outro lado, Lancman e col. descreveram o caso de uma paciente submetida a coma barbitúrico devido a complicações pós-operatórias de cirurgia de aneurisma gigante da artéria oftálmica, e que desenvolveu padrão de EEG transitório de ondas trifásicas<sup>24</sup>.

Não existe consenso a respeito de critérios diagnósticos de NCSE em pacientes torporosos/comatosos. Uma variedade de padrões de EEG foram descritos, e existe controvérsia se eles representam um real padrão ictal. Dentre os padrões de EEG relacionados com NCSE encontramos (1) descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDs), (2) descargas epileptiformes periódicas lateralizadas bilaterais e independentes (BIPLEDs), (3) descargas epileptiformes periódicas - focais ou generalizadas - (PEDs), e (4) ondas trifásicas generalizadas (OT). Estudos metabólicos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) demonstraram claramente que o padrão semiperiódico lateralizado (PLED) é um fenômeno ictal, uma vez que ele se relaciona com aumento do metabolismo e do fluxo sanguíneo regionais simultâneos<sup>25,26</sup>.

Em geral, o EEG em muitos casos de NCSE compartilham 3 achados característicos: (1) ondas agudas epileptiformes, (2) ritmicidade, e (3) frequências rápidas (1-3,5 Hz)<sup>(22)</sup>. Os achados do EEG dos nossos sete pacientes preencheram estes três critérios. Husain e col. observaram que DEGP com maior amplitude e maior duração, com amplitudes entre os surtos preservadas, são mais comumente associadas a estado epiléptico (SE), porém, devido a grande variabilidade entre os grupos estudados, estes parâmetros não puderam ser usados isoladamente na diferenciação entre SE e não-SE<sup>27</sup>. Os nossos achados não puderam confirmar esta hipótese, pois apenas os casos 4 e 6 apresentavam atividade de base com amplitudes relativamente preservadas, e nem mesmo o caso 5, que representou o único caso confirmado de NCSE, possuía estas características.

Krumholz prefere utilizar o termo "encefalopatia epileptiforme", que engloba o espectro de distúrbios com alteração da função mental associada a EEG com alterações epileptiformes. Para o autor, o que diferencia o NCSE de outras encefalopatias epileptiformes é que, no NCSE, a atividade elétrica cerebral anormal é a causadora direta de prejuízos à função clínica. Existem situações em que, claramente, as anormalidades do EEG não parecem contribuir diretamente para a disfunção cerebral aguda (ex: doença de Creutzfeldt-Jakob, PEES), mas são consideradas marcadores de um insulto cerebral severo, mais do que uma indicação de um distúrbio epiléptico ativo, como SE<sup>28</sup>. Os nossos casos podem ser enquadrados nesta entidade, uma vez que somente a suspensão do fator causador (cefepime) restabeleceu as condições clínicas e EEG

basais dos pacientes (caso este fator não fosse removido, o tratamento agudo de um provável NCSE seria inútil, pois teria a tendência a recidivar, mesmo com tratamento anti-epiléptico). Esta afirmação encontra respaldo nas idéias de Kaplan, para quem o prognóstico do paciente comatoso com NCSE não depende da duração do SE, nem do grau de aprofundamento do coma causado pelo NCSE, mas sim do insulto neurológico causador do quadro, e sua potencialidade em provocar dano cerebral permanente<sup>26</sup>.

Em conclusão, cefepime é um antibiótico largamente utilizado no tratamento de infecções graves em ambientes hospitalares. Este estudo demonstrou que ela é uma droga potencialmente neurotóxica, e que pode originar uma encefalopatia grave, com características clínicas e do EEG peculiares. Pacientes com insuficiência renal parecem ser mais vulneráveis aos efeitos adversos deste fármaco. Tanto o médico intensivista como o neurologista consultor devem estar atentos a esta possibilidade diagnóstica frente a um paciente com alterações mentais e em uso de cefepime. O EEG é fundamental tanto no diagnóstico como na evolução destes pacientes. A suspensão do antibiótico proporciona, geralmente, a reversão completa do quadro clínico-EEG.

## REFERÊNCIAS

- Chandrasekhar J, Keller S, Scanlon P. Cefepime induced encephalopathy. *Chest* 2002;122:256.
- Dixit S, Kurle P, Buyan-Dent L, Sheth RD. Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 2000;54:2153-2155.
- Fishbain JT, Monahan TP, Canonico MM. Cerebral manifestations of cefepime toxicity in a dialysis patient. *Neurology* 2000;55:1756-1757.
- Marino PL. Antimicrobial therapy. In Marino PL, The ICU book. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1998:562-578.
- Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med* 1996;100 (Suppl 6A):S68-S75.
- Johnson H, Walter A. Intraventricular penicillin: a note of warning. *JAMA* 1945;127:217-219.
- Klion AD, Kallsen J, Cowl CT, et al. Ceftazidime-related nonconvulsive status epilepticus. *Arch Intern Med* 1994;154:586-589.
- Herishanu YO, Zlotnik M, Mostoslavsky M, et al. Cefuroxime-induced encephalopathy. *Neurology* 1998;50:1873-1875.
- Taylor R, Arze R, Gokal R, et al. Cephaloridine encephalopathy. *Br Med J* 1981;283:409-410.
- Hillsley RE, Massy EW. Truncal asterix associated with ceftazidime: a third generation cephalosporin. *Neurology*: 1991;41:2008.
- Jackson GD, Berkovic SF. Ceftazidime encephalopathy: absence status and toxic hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:333-334.
- Curtis DR, Game CA, Johnston GAR, et al. Convulsive action of penicillin. *Brain Res* 1972;43:242-245.
- Dunand AC, Jallon P. Les activités paroxystiques pseudo-périodiques en électroencéphalographie. *Neurophysiol Clin* 2002;32:2-37.
- Chatrian GE, Bergamini L, Dondey M, Klass DW, Lennox-Buchthal M, Petersén I. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *EEG Clin Neurophysiol* 1974;37:538-548.
- Chatrian GE, Tunella GS. Electrophysiological evaluation of coma, other states of diminished responsiveness and brain death. In Ebersole JS, Pedley TA. *Current practice of clinical electroencephalography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:403-462.
- Jallon P, Frankhauser L, Du Pasquier R, et al. Severe but reversible encephalopathy induced by cefepime. *Neurology* 2003;61:1000-1002.

- phalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin* 2000;30:383-386.
17. Barbey F, Bugnon D, Wauters JP. Severe neurotoxicity of cefepime in uremic patients. *Ann Intern Med* 2001;135:1011.
  18. Handforth A, Cheng JT, Manderkern MA, Treiman DM. Markedly increased mesiotemporal lobe metabolism in a case with PLEDs : further evidence that PLEDs are a manifestation of partial status epilepticus. *Epilepsia* 1994;35:876-881.
  19. Fountain NB, Waldman WA. Effects of benzodiazepines on triphasic waves : implications for nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:345-352.
  20. Brenner RP. Is it status ? *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3):S103-S113.
  21. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electrographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990;5:49-60.
  22. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2000;1:301-314.
  23. Fenyő E, Hasznos T. Periodic EEG complexes in subacute panencephalitis: reactivity. Response to drugs and respiratory relationships. *EEG Clin Neurophysiol* 1964;16:446-458.
  24. Lancman ME, Marks S, Mahmood K, Lansen T. Atypical triphasic waves associated with the use of pentobarbital. *EEG Clin Neurophysiol* 1997;102:175-177.
  25. Assal F, Papazyan JP, Slosman DO, Jallon P, Goerres GW. SPECT in periodic lateralized epileptic discharges (PLEDs): a form of partial status epilepticus ? *Seizure* 2001;10:260-264.
  26. Kaplan PW. Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: NCSE is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:341-352.
  27. Husain AM, Mebust KA, Radtke RA. Generalized periodic epileptiform discharges: etiologies, relationship to status epilepticus, and prognosis. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:51-58.
  28. Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:314-322.