



RELATO DE CASO

Calculose biliar associada com o uso de ceftriaxone em recém-nascidos. Relato de dois casos.

Ceftriaxone associated biliary lithiasis in newborns - Report of two cases.

Celso Moura Rebello¹, Felipe de Souza Rossi², Eduardo Juan Troster¹, José Lauro Araújo Ramos³, Cléa Rodrigues Leone⁴

Resumo

A ocorrência da calculose biliar como uma complicação do uso do ceftriaxone foi descrita pela primeira vez em um paciente de 18 anos, portador de doença granulomatosa crônica¹.

Desde então, vários relatos têm sido publicados com esse tipo de complicação, tanto em crianças como em adultos; no entanto, até o momento, essa complicação não havia sido descrita em recém-nascidos prematuros.

Os autores descrevem dois casos de calculose biliar associada com o uso de ceftriaxone em recém-nascidos prematuros enfatizando que, devido à frequência do uso deste antibiótico em unidades de terapia intensiva neonatal, o controle ultrassonográfico de rotina seja realizado para diagnosticar essa possível complicação em todos os recém-nascidos prematuros recebendo ceftriaxone.

J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(2):113-114: Calculose biliar, ceftriaxone.

Introdução

Calculose biliar associada com o uso de ceftriaxone foi descrita pela primeira vez por Schaad em 1986¹. O mesmo autor realizou um estudo prospectivo em 1988², onde foi descrita a presença de precipitados biliares em 43% dos pacientes, de 4 a 22 dias após o início do uso do ceftriaxone. As idades variaram de 9 meses a 18 anos.

A composição desses cálculos em pacientes adultos, demonstrada por Lopes em 1991³, corresponde a 80% do sal cálcico desse antibiótico; os restantes 20% foram constituídos por bilirrubina e colesterol.

Devido à frequência do uso de ceftriaxone no período neonatal e à possibilidade de calculose biliar associada, os autores relatam dois casos nos quais essa complicação

Abstract

The occurrence of biliary calculus as a complication of the use of ceftriaxone was first described in an 18-year-old patient with chronic granulomatosis.

Since then many reports have been published on this type of complication both in children and in adults, but until the present moment, this complication had never been reported in pre-term neonates.

The authors describe two cases of biliary calculus associated with the use of ceftriaxone in preterm-newborns, emphasizing that due to the frequent use of this type of antibiotic in neonatal I.C.U., routine ultrasonographic control exams should be performed to diagnose this possible complication in all neonates receiving ceftriaxone.

J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(2):113-114: Biliary calculus, ceftriaxone.

ocorreu em recém-nascidos prematuros (RNPT), com o objetivo de chamar a atenção dos pediatras para esse tipo de problema.

Relato de caso

Caso n°1

Mãe: L.N.S., primípara, realizou acompanhamento pré-natal até a 28ª semana, quando a gestação foi interrompida em decorrência de pré-eclampsia grave.

Recém-nascido: masculino, pardo, peso de nascimento = 900g, idade gestacional = 28 5/7 semanas, boletim de Apgar 7-8-8, classificado com pré-termo adequado para a idade gestacional.

Evolução: insuficiência respiratória grave causada por broncopneumonia desde o nascimento, tratada inicialmente com penicilina cristalina e amicacina. Devido à evidência clínica e laboratorial de piora do quadro infeccioso, os antibióticos foram substituídos por vancomicina e cefoxitina. O recém-nascido (RN) recebeu este esquema por 14 dias.

Berçário Anexo à Maternidade - Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara" - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1. Médico assistente

2. Médico residente

3. Professor Titular do Departamento de Pediatria

4. Professora Livre Docente-Chefe do Berçário Anexo à Maternidade

No 36º dia de vida, 7 dias após o início de oxacilina e ampicilina, devido à evidência clínica e laboratorial de infecção, o esquema antibiótico foi substituído para vancomicina e ceftriaxone (100mg/kg/dia, em duas doses), sendo mantido por 15 dias.

Depois de sete dias de tratamento, uma massa foi palpada no flanco direito do RN; o ultra-som de abdome revelou a presença de cálculos biliares e barro biliar. Neste momento os exames de função hepática estavam normais, com exceção da gamaglutamiltransferase (1115 U/l) e da fosfatase alcalina (849 U/l). Os achados ultra-sonográficos não se modificaram até 14 dias depois da retirada do ceftriaxone.

A criança morreu no 68º dia após o nascimento, em decorrência de sepsis.

O exame anátomo-patológico revelou a presença de vários pequenos cálculos no interior da vesícula biliar, com diâmetro variando de 1 a 3 mm.

Caso nº 2

Mãe: M.L.S.B., primípara, evoluiu para trabalho de parto prematuro na 28ª semana de gestação.

Recém-nascido: Masculino, pardo, peso de nascimento = 1100g, idade gestacional = 28 3/7 semanas, boletim de Apgar 2-6-8, classificado como pré-termo, adequado para a idade gestacional.

Evolução: No 7º dia de vida foi iniciado o uso de vancomicina e cefotaxima por pneumonia, sendo substituído 5 dias depois por ceftriaxone (50 mg/kg/dia, dose única, infusão de 20 min.); o RN recebeu este esquema durante 20 dias.

Depois de um período de estabilização e melhora, o RN apresentou novo quadro de infecção grave complicada com pneumotórax bilateral, vindo a morrer no 64º dia de vida.

Os achados anátomo-patológicos revelaram múltiplos cálculos no interior da vesícula biliar, com diâmetros variando de 1 a 3 mm.

Comentários

Desde a descrição inicial de Schaad, vários relatos se seguiram relacionando o uso de ceftriaxone com o achado de calculose biliar e barro biliar^{3,4,5,6,7,8,9}, não relacionados com achados bioquímicos anormais, com exceção de níveis séricos elevados de gamaglutamiltransferase^{1,5} e de fosfatase alcalina¹, como foi descrito no caso 1.

De acordo com Xia⁹, a formação do barro biliar parece anteceder à ocorrência do cálculo. Difusão passiva de íons cálcio provavelmente ocorre devido à excreção biliar de ceftriaxone não metabolizado. A droga poderia agir como um ânion, levando à formação de um sal cálcico insolúvel.

A alta taxa de excreção biliar da droga (40%) associada à grande capacidade de concentração da vesícula biliar

(resultando em concentrações 100 a 200 vezes superiores ao plasma) parecem ser fatores importantes no processo de formação do cálculo.

Outros processos implicados são a redução da atividade biliar em pacientes com aporte oral diminuído (isto é, aqueles recebendo nutrição parenteral) e rápidas taxas de infusão da droga.

Até o momento não há tratamento recomendado para esta complicação em decorrência do uso de ceftriaxone. O prognóstico em geral é bom, o cálculo desaparece espontaneamente em um período de 2 a 63 dias após a retirada da droga^{2,8}.

Por outro lado, os relatos de sintomas clínicos e de complicações cirúrgicas^{2,3,8} salientam a importância do controle ultra-sonográfico dos pacientes em uso de ceftriaxone.

Os dois casos relatados chamam a atenção para a possível ocorrência desta complicação também durante o período neonatal.

Até o presente momento, nenhum caso de calculose biliar associada ao uso de ceftriaxone em RNPT havia sido descrito.

Referências bibliográficas

1. Schaad UB, Tschappeler H, Lentze MJ. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis*, 1986;5:708-710.
2. Schaad UB, Krucko JW, Tschaeppler HJ. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet*, 1988;12:1411-1413.
3. Lopez AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone induced cholelithiasis. *Ann Intern Med*, 1991;115:712-714.
4. Heim-Duthoy KL, Capeton EM, Pollock R, Matzke GR, Enthoven D, Peterson PK. Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990;34:1146-1149.
5. Jacobs RF. Ceftriaxone-associated cholecystitis. *Pediatr Infect Dis*, 1988;7:434-436.
6. Lee SP, Lipsky BA, Teefey SA. Gallbladder sludge and antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*, 1990;9:422-423.
7. Parrk HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology*, 1991;100:1665-1670.
8. Pigrau C, Pahissa A, Grooper S, Sureda D, Vazquez JMM. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet*, 1989;7:165.
9. Xia Y, Lambert KJ, Scheingart CD, Gu JJ, Hofman AF. Concentrative biliary secretion of ceftriaxone. Inhibition of lipid secretion and precipitation of calcium ceftriaxone in bile. *Gastroenterology*, 1990;99:454-465.