



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

08/08/2022

Data de Aceite:

12/12/2022

Data de Publicação:

28/12/2022

Revisor por: Flávio Bispo de Lira; Maria Aurea Soares de Oliveira

***Autor correspondente:**

Julia Brites Queiroz Lopes Chagas,
juliabrites@outlook.com

Citação:

CHAGAS, J. B. Q. L.; FONSECA, L. A. S.; DE LIMA, P. P. G. Uso de colistina intraventricular e intratecal na abordagem terapêutica das meningites causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 3, n. 4, 2022. <https://doi.org/10.51161/rem/3597>

USO DE COLISTINA INTRAVENTRICULAR E INTRATECAL NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DAS MENINGITES CAUSADAS POR ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRRESISTENTE

Julia Brites Queiroz Lopes Chagas¹, Luísa Alves de Sousa Fonseca², Pedro Paulo Gusmão de Lima³

¹ Acadêmica de Medicina, Faculdade de Minas (FAMINAS BH). Av. Cristiano Machado, 12001 - Vila Cloris, Belo Horizonte - MG, 31744-007

² Acadêmica de Medicina, Faculdade de Minas (FAMINAS BH). Av. Cristiano Machado, 12001 - Vila Cloris, Belo Horizonte - MG, 31744-007

³ Acadêmico de Medicina, Faculdade de Minas (FAMINAS BH). Av. Cristiano Machado, 12001 - Vila Cloris, Belo Horizonte - MG, 31744-007

RESUMO

Introdução: as meningites representam importantes quadros clínicos cujos agentes etiológicos variam, sendo a *Acinetobacter baumannii* uma bactéria gram-negativa de extrema importância pela sua característica multirresistente e presença elevada em ambientes nosocomiais, afetando principalmente imunossuprimidos e àqueles que passam por procedimentos cirúrgicos, principalmente no que diz respeito a procedimentos neurocirúrgicos. Dessa forma, nos últimos anos tem sido estudado o uso da colistina no tratamento da meningite causada por essa bactéria. **Metodologia:** para a presente revisão, utilizou-se artigos da plataforma Pubmed, publicados nos últimos cinco anos e com ênfase na temática. **Resultados:** A colistina é um antimicrobiano criado por volta da década de 1950 que teve seu uso aumentado nos últimos anos por se demonstrar eficaz contra cepas de bactérias multirresistentes, entre elas a *A. baumannii*. Nesse contexto, a colistina usada por via intratecal ou intraventricular tem sido levantada como alternativa no tratamento de meningites causadas por essa bactéria, uma vez que sua difusão no líquido cefalorraquidiano quando administrada via intravenosa não se mostra satisfatória. Dessa forma, apesar de possuir efeitos adversos como meningite química e ventriculite, possibilidade de contaminação do cateter de aplicação, e ainda uma falta de consenso quanto a dose administrada, o uso do medicamento por essas vias demonstrou eficácia de 89-90% e ausência de efeitos nefrotóxicos experimentados quando há aplicação sistêmica. **Conclusão:** Assim, o uso da colistina via intratecal ou intraventricular é uma opção vantajosa e eficaz para o tratamento da meningite causada pela *A. baumannii* multirresistente, no entanto mais estudos são necessários para otimização da terapêutica.

Palavras-Chave: *Acinetobacter baumannii*; Colistina; Meningite; Multirresistente;

ABSTRACT

Introduction: the meningitis represent important clinical conditions whose etiological agents vary, and the *Acinetobacter baumannii* is a gram-negative bacterium of extreme importance due to its multidrug-resistant characteristic and high presence in nosocomial environments, mainly affecting immunosuppressed patients and those who undergoes to surgical procedures, especially regarding to neurosurgical procedures. Thus, in recent years, the use of colistin in the treatment of meningitis caused by this bacterium has been studied. **Methodology:** for this review, articles from the Pubmed platform, published in the last five years and with an emphasis on the theme, were used. **Results:** Colistin is an antimicrobial created around the 1950s and its use has increased in recent years because it has been shown effectiveness against strains of multidrug-resistant bacterias, including *A. baumannii*. In this context, the colistin used intrathecally or intraventricularly has been raised as an alternative in the treatment of meningitis caused by this bacterium, since its diffusion in the cerebrospinal fluid when administered intravenously is not satisfactory. Thus, despite having adverse effects such as chemical meningitis and ventriculitis; the possibility of contamination of the application catheter; and still a lack of consensus related to the administered dose, the use of the drug by these routes has shown efficacy of 89-90% and absence of nephrotoxic effects experienced when there is systemic application. **Conclusion:** Thus, the use of colistin via intrathecal or intraventricular is an advantageous and effective option for the treatment of meningitis caused by multidrug-resistant *A. baumannii*, however more studies are needed to optimize the therapy.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; Colistin; Multidrug; Resistant; Meningitis;

1 INTRODUÇÃO

A *Acinetobacter baumannii* é uma bactéria caracterizada como cocobacilo aeróbico gram-negativo, que tem gerado grande preocupação, devido à sua capacidade de ser multirresistente a diversos antibióticos. O patógeno tem capacidade de replicação e sobrevivência em diversas condições e ambientes, e tem sido encontrado em fômites hospitalares, como cateteres, instrumentais cirúrgicos e instrumentos de via aérea avançada (MISRA, 2017).

Diante disso, a principal forma de infecção observada é a nosocomial, em que Dolma et al (2022), afirmam que tal bactéria é responsável por cerca de 20% das infecções hospitalares em UTIs no mundo. Dentre as principais manifestações, observa-se bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, dentre outras. Dada a sua elevada morbimortalidade, a OMS definiu o patógeno como prioridade I e medidas mais efetivas são necessárias para identificar precocemente e otimizar o combate à esta preocupante infecção (KUMAR et al., 2021).

A meningite causada pela *Acinetobacter baumannii*, tem como principal via de transmissão os procedimentos neurocirúrgicos, e os pacientes com comorbidades prévias e estado imunológico comprometido são os mais afetados. As manifestações dessa patologia, incluem sinais meníngeos, neurológicos, clínicos e laboratoriais clássicos de uma meningite, porém, pode apresentar-se como inespecífica e demonstra elevada mortalidade, podendo alcançar de 15 a 71%, de acordo com os estudos de Xiao et al. (2018) e Dolma et al. (2022). O diagnóstico é altamente complexo, dependente de cultura microbiana e imunoensaios.

Atualmente, a *Acinetobacter baumannii*, demonstra-se resistente a penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, quinolonas e à vancomicina, o que representa um desafio no combate à essa infecção associada aos elevados níveis de mortalidade apresentados. Nesse sentido, para o tratamento da meningite causada por esse patógeno, referências atuais apontam para o uso da colistina intratecal e intraventricular, além da necessidade de ampliar o conhecimento e o desenvolvimento de

pesquisas sobre a bactéria a fim de que o tratamento adequado seja mais bem realizado, com a finalidade de evitar a alta morbimortalidade e a potencialização dos seus mecanismos de resistência (PERIER et al., 2019; KUMAR et al., 2021).

Neste sentido o presente trabalho tem como objetivo avaliar se o uso da colistina intratecal e intraventricular para quadros de meningite causada por *Acinetobacter baumannii* multirresistente é eficaz e benéfica.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo, trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada em agosto de 2022, que objetiva elucidar aspectos acerca da infecção pela bactéria *Acinetobacter baumannii*, com foco na abordagem terapêutica da meningite causada por este patógeno, com o uso de colistina.

Foram pesquisados artigos na plataforma Pubmed, utilizando os seguintes descritores extraídos do DeCS/MeSh: “*Acinetobacter baumannii* and meningitis” e “colistin and meningitis”; filtrados em: estudos publicados entre os anos de 2017 a 2022 e em idioma inglês.

Foram excluídos os artigos que não citavam o uso da colistina mediante as vias intratecal e intraventricular, que não tinham como foco o antibiótico e a bactéria em questão e os que levantavam o uso da colistina para o tratamento de outras bactérias e patologias.

Dentre os artigos escolhidos e utilizados para a construção da presente revisão quatro eram relatos de caso, cinco revisões de literatura, dois estudos observacionais, duas cartas ao editor e uma revisão sistemática.

3 RESULTADOS

Mediante a pesquisa feita com os descritores e filtros foram encontrados 156 resultados, dos quais mediante a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 14 que possuíam como foco a bactéria *Acinetobacter baumannii*, suas características, mecanismos de resistência e, principalmente, o tratamento da meningite causada por ela, com o uso da colistina via intratecal e intraventricular.

A colistina, também conhecida como polimixina E, é um antibiótico de surgimento em torno da década de 1950 aplicado inicialmente via intramuscular, que logo foi descontinuado pela sua nefrotoxicidade elevada. No entanto, pelo aumento crescente de bactérias multirresistentes, ele tem sido cada vez mais utilizado como alternativa terapêutica (ÇAĞAN et al, 2017; AYOUB MOUBARECK et al, 2020; VÁZQUEZ-LÓPEZ et al, 2020; CHUSRI, 2018). O medicamento é um polipeptídeo cônico que atua interagindo com os lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias gram-negativas promovendo rompimento da membrana celular bacteriana e, conseqüentemente matando o patógeno. Além disso, o medicamento ainda é capaz de promover um efeito neutralizante nas endotoxinas liberadas. Dessa forma, como a sua interação se dá com o LPS sua ação se concentra em microrganismos gram-negativos, grupo esse o qual pertence a *Acinetobacter baumannii* (ÇAĞAN et al, 2017; KUMAR et al, 2021; AL YAZIDI et al 2018).

Nesse sentido, a bactéria em questão possui diversos mecanismos de defesa contra múltiplos antimicrobianos, os quais se destacam β -lactamases, bombas de efluxo e permeabilidade da membrana, o que a confere o título de multirresistente. Assim, foi nesse cenário em que a colistina surgiu como alternativa terapêutica a esses microrganismos resistentes a outras medicações usualmente empregadas em seu tratamento (KUMAR et al., 2021; AYOUB MOUBARECK et al., 2020; ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ,

2020).

Nesse contexto, tendo como principais fatores de risco à infecção, neurocirurgias longas, vazamento de LCR, infecção da incisão, implante de corpo estranho, colocação de dreno de ventrículo externo, múltiplas operações e tratamentos prévios com antibióticos, quando a bactéria atinge o sistema nervoso central (SNC), o tratamento com a colistina é uma opção interessante, mas que enfrenta uma importante barreira ditada pela permeabilidade do medicamento e baixa difusão no líquido cefalorraquidiano (LCR) (XIAO *et al*, 2018; XING H, 2021). Segundo Al Yazidi *et al* (2018) as taxas encontradas em suas pesquisas foram em torno de 5% nos níveis séricos circulantes, enquanto que para Xiao *et al* (2018) e colaboradores os valores encontrados foram de 25%. Dessa forma, mesmo com valores finais ainda em discussão quando a forma de aplicação é a intravenosa, o que ambos autores concluíram foi que as taxas são insuficientes para o tratamento da meningite em questão.

Dessa forma, a aplicação de colistina via intratecal ou intraventricular foi apontada como alternativa a fim de superar essa barreira. De acordo com Tafelski *et al*. (2017) e colaboradores foi demonstrado melhora clínica global de 90% nos pacientes submetidos a esse tratamento, com tempo necessário para esterilização em média de 3 dias e meio. Já em outro estudo coordenado por Ficalora *et al* (2021), a esterilização do LCR foi alcançada em torno de 7 dias e a terapia intraventricular ou intratecal foi associada a administração intravenosa de meropeném e colistina em todos os pacientes. Por fim, cabe citar o estudo de Alvarez-Vega *et al*. (2020) e colaboradores o qual também aponta o uso da colistina intratecal ou intraventricular, associado ao uso de meropeném intravenoso, como alternativa satisfatória para o tratamento. Esse último encontrou taxas de cura semelhantes as observadas por Tafelski *et al*. (2017), com 89% de eficácia, levantando ao final em suas conclusões que o uso isolado da terapia intratecal ou intraventricular sem associação a um fármaco intravenoso não possui eficácia suficiente que sustente sua realização.

O uso da colistina intraventricular ou intratecal, apesar de não apresentar os efeitos adversos relacionados a nefrotoxicidade, que foram responsáveis pela sua descontinuação inicial, não é destituído de qualquer efeito adverso. A aplicação local do medicamento pode causar meningite química, ventriculite, convulsões, e síndrome da cauda equina em torno de 28% dos pacientes, sendo a manifestação mais comum a meningite química. Porém, esses episódios foram relatados como dose dependentes, reversíveis e sem quaisquer outras manifestações que os acompanhassem de forma sistêmica (FICALORA *et al*., 2021; AL YAZIDI *et al*. 2018). Além disso, não só efeitos adversos relacionados à medicação são presentes, mas também possíveis afecções trazidas pelo dispositivo de inoculação da medicação, uma vez que os cateteres podem ser porta de entrada para outros microrganismos potencialmente agravadores do quadro, sendo que a retirada dos dispositivos está associada como ponto crucial para a total melhora do paciente (ALVAREZ-VEGA *et al*. 2020)

Por fim, no que tange o tópico das doses utilizadas, pouco consenso existe entre os trabalhos sobre qual seria a com a melhor faixa terapêutica e com menos efeitos adversos. Foi apontada a dose de 125.000 UI, que correspondem a 10mg, nos trabalhos de Xiao *et al*. (2018) Ficalora *et al*. (2021), sendo esse dado retirado do documento emitido pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas. No entanto, no primeiro artigo também é citado que a falta de consenso faz com que demais trabalhos apresentem doses que variam de 25.000 a 250.000 UI, muitas vezes sendo necessária a avaliação do estado do paciente e da sua resposta a medicação para adequação da dose. Esses dados variáveis demonstram a necessidade de maiores estudos para melhores afirmações de quais seriam as doses com respostas eficazes e seguras.

CONCLUSÃO

Tendo em vista o exposto e as informações levantadas da literatura em questão conclui-se que, com o aumento da resistência antimicrobiana demonstrada pela *Acinetobacter baumannii* e os casos de meningite refratários a tratamentos convencionais, o uso da colistina é uma opção vantajosa e eficaz. No entanto, como a droga apresenta pouca dispersão no líquido cefalorraquidiano, o uso do medicamento via intratecal ou intraventricular vem como alternativa satisfatória e de importância clínica no manejo do quadro. Além disso, conclui-se que o tratamento, apesar de eficiente, traz riscos que devem ser avaliados e necessita de mais estudos no que tange a dose dentro da faixa terapêutica e segura. Ademais, considerando que a necessidade do uso da droga se fez pelo crescente número de bactérias multirresistentes é interessante sempre propor a reflexão clínica sobre o uso de antibióticos de forma indiscriminada, a fim de evitar que outros microrganismos tenham o mesmo desfecho que a *A. baumannii* multirresistente, diminuindo a necessidade de procuras de novas estratégias de tratamento para afecções presentes nos mais diversos contextos clínicos.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses

REFERÊNCIAS

- AL YAZIDI, Laila S.; MCMULLAN, Brendan; KOHAN, Saeed; *et al.* Persistent Gram-negative Neurosurgical Meningitis in a Neonate, Successfully Treated With Intraventricular Colistin: Case Report and Review of the Literature. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 37, n. 3, p. e79–e81, 2018.
- ALVAREZ-VEGA, Marco; BOGA, José A; FERNANDEZ-SUAREZ, Jonathan; *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments—authors' response. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 3, p. 783–784, 2020.
- AYOUB MOUBARECK, Carole ; HAMMOUDI HALAT, Dalal. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. **Antibiotics**, v. 9, n. 3, p. 119, 2020.
- ÇAĞAN, Eren; KIRAY BAŞ, Evrim ; ASKER, Hüseyin Selim. Use of Colistin in a Neonatal Intensive Care Unit: A Cohort Study of 65 Patients. **Medical Science Monitor**, v. 23, p. 548–554, 2017.
- CHUSRI, Sarunyou; SAKARUNCHAI, Ittichai; KOSITPANTAWONG, Narongdet; *et al.* Outcomes of adjunctive therapy with intrathecal or intraventricular administration of colistin for post-neurosurgical meningitis and ventriculitis due to carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 51, n. 4, p. 646–650, 2018.
- F;FICALORA, Lorenzo. Multidrug-resistant Gram-negative post-neurosurgical meningitis and the role of intraventricular colistin: a case series. **Le infezioni in medicina**, v. 29, n. 1, 2021.
- GAUTAM. *Acinetobacter baumannii*: An overview of emerging multidrug-resistant pathogen. **The Medical journal of Malaysia**, v. 77, n. 3, 2022.
- KUMAR, Sunil; ANWER, Razique ; AZZI, Arezki. Virulence Potential and Treatment Options of Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*. **Microorganisms**, v. 9, n. 10, p. 2104, 2021.

MISRA, Ushak; SINGH, Rajeshk; BHOI, Sanjeevk; *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis treated by intrathecal colistin. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 20, n. 1, p. 74, 2017.

PERIER, François; COUFFIN, Severine; MARTIN, Mathieu; *et al.* Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventriculostomy-Related Infection, Treated by a Colistin, Tigecycline, and Intraventricular Fibrinolysis. **World Neurosurgery**, v. 121, p. 111–116, 2019.

TAFELSKI, Sascha; WAGNER, Lukas; ANGERMAIR, Stefan; *et al.* Therapeutic drug monitoring for colistin therapy in severe multi-resistant *Acinetobacter* intracerebral abscess: A single case study with high-dose colistin and review of literature. **SAGE Open Medical Case Reports**, v. 5, p. 2050313X1771163, 2017.

VÁZQUEZ-LÓPEZ, Rosalino; SOLANO-GÁLVEZ, Sandra Georgina; JUÁREZ VIGNON-WHALEY, Juan José; *et al.* *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 205, 2020.

XIAO, Jiyang; ZHANG, Chenmei ; YE, Sheng. *Acinetobacter baumannii* meningitis in children: a case series and literature review. **Infection**, v. 47, n. 4, p. 643–649, 2018.

XING, Haiyan; CHENG, Caiyi; ZHANG, Yihua; *et al.* Successful Treatment With Intrathecal and Intravenous Polymyxin B-Based Combination Against MDR *Acinetobacter baumannii* Meningitis in Pediatric Patient: A Case Report. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, 2021.