Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*: virulência e resistência antimicrobiana

The *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex: virulence and antimicrobial resistance

Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*: virulencia y resistencia antimicrobiana

Mariana Moreira Alves[1], Rayane Maria Castro da Silva[1], Janderson Weydson Lopes Menezes da Silva[2], Geone Pimentel dos Santos Bulhões de Almeida[4], Flavia Machulis Magalhães[5], Jesus Ferreira da Silva[4], Ana Júlia Melo de Vasconcelos Arruda[3], Dyana Leal Veras[2], Fábio André Brayner[1,2,3], Luiz Carlos Alves[1,2,3].

RESUMO

Objetivo: Reunir informações relativas ao complexo *Acinetobacter baumannii - calcoaceticus,* características, virulência e resistência. Caracterizar genes ligados a estes fatores, abordar o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos. **Revisão bibliográfica:** *Acinetobacter* é um dos patógenos mais frequentes em casos de Infecções Associadas à Assistência a Saúde, com alta prevalência de isolados multidroga resistentes. *A. baumannii* foi uma das espécies bacterianas mais incidentes durante a pandemia da COVID-19. Fatores de virulência permitem a sobrevivência em ambientes abióticos favorecendo ocorrência em hospitais. Isolados resistentes produtores de betalactamases relatados em todo o mundo. Os aminoglicosídeos tornaram-se uma opção, entretanto a resistência ao fármaco o tornou ineficiente entre 50/87% dos isolados. As tetraciclinas mostravam-se eficazes com resistência variável, menos de 20% na Europa e superiores a 70% no continente Africano. As polimixinas B e E voltaram a ser utilizadas, mas o uso contínuo do fármaco tem aumentado o número de isolados resistentes. Assim, terapêutica com combinação de fármacos é amplamente estudada, as divergências entre estudos impossibilitam a padronização da terapêutica. **Considerações finais:** A alta capacidade de *Acinetobacter* se manter em ambientes hospitalares e a alta incidência de isolados MDR aliada a dificuldade de estabelecer protocolos para o tratamento tornam críticas a busca por opções terapêuticas.

Palavras-chave: *Acinetobacter*, Resistência bacteriana, Virulência bacteriana.

ABSTRACT

Objective: To gather information regarding the *Acinetobacter baumannii* – *calcoaceticus* complex, including its characteristics, virulence, and antimicrobial resistance. To characterize genes associated with these factors

[1] Instituto Keizo Asami - ILIKA/UFPE, Recife – PE.
[2] Fundação Oswaldo Cruz; Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz Pernambuco, Recife – PE.
[3] Universidade de Pernambuco (UPE), Recife – PE.
[4] Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió – AL.
[5] Pesquisadora independente, Maceió – AL.

SUBMETIDO EM: 6/2026 | ACEITO EM: 7/2026 | PUBLICADO EM: 8/2026

and discuss the increasing bacterial resistance to antimicrobial agents. **Literature review:** *Acinetobacter* is among the most frequent pathogens associated with Healthcare-Associated Infections (HAIs), presenting a high prevalence of multidrug-resistant (MDR) isolates. *A. baumannii* was one of the bacterial species most frequently identified during the COVID-19 pandemic. Virulence factors contribute to bacterial survival in abiotic environments, favoring its persistence in hospital settings. Resistant isolates producing beta-lactamases have been reported worldwide. Aminoglycosides became a therapeutic alternative; however, resistance to these drugs rendered them ineffective in 50–87% of isolates. Tetracyclines were considered effective, although resistance rates varied considerably, remaining below 20% in Europe and exceeding 70% in African countries. Polymyxins B and E have been reintroduced into clinical practice; nevertheless, continuous use of these drugs has increased the number of resistant isolates. Consequently, combination antimicrobial therapy has been extensively investigated, although inconsistencies among studies hinder the establishment of standardized therapeutic protocols. **Final considerations:** The high capacity of *Acinetobacter* to persist in hospital environments, combined with the elevated incidence of MDR isolates and the difficulty in establishing effective treatment protocols, highlights the critical need for the development of new therapeutic strategies.

Keywords: *Acinetobacter*, Bacterial resistance, Bacterial virulence.

RESUMEN

Objetivo: Reunir información relacionada con el complejo *Acinetobacter baumannii - calcoaceticus*, incluyendo sus características, virulencia y resistencia antimicrobiana. Caracterizar los genes asociados con estos factores y abordar el aumento de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. **Revisión bibliográfica:** *Acinetobacter* es uno de los patógenos más frecuentes en las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS), con una alta prevalencia de aislados multirresistentes (MDR). *A. baumannii* fue una de las especies bacterianas con mayor incidencia durante la pandemia de la COVID-19. Los factores de virulencia permiten la supervivencia bacteriana en ambientes abióticos, favoreciendo su persistencia en entornos hospitalarios. Aislados resistentes productores de betalactamasas han sido reportados en todo el mundo. Los aminoglucósidos se convirtieron en una alternativa terapéutica; sin embargo, la resistencia a estos fármacos los volvió ineficaces en el 50–87% de los aislados. Las tetraciclinas mostraron eficacia variable, con tasas de resistencia inferiores al 20% en Europa y superiores al 70% en países africanos. Las polimixinas B y E fueron reintroducidas en la práctica clínica; no obstante, el uso continuo de estos fármacos ha incrementado el número de aislados resistentes. En consecuencia, la terapia combinada con antimicrobianos ha sido ampliamente estudiada, aunque las divergencias entre los estudios dificultan la estandarización de protocolos terapéuticos. **Consideraciones finales:** La elevada capacidad de *Acinetobacter* para persistir en ambientes hospitalarios, junto con la alta incidencia de aislados MDR y la dificultad para establecer protocolos terapéuticos efectivos, resalta la necesidad crítica de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

Palabras clave: *Acinetobacter*, Resistencia bacteriana, Virulencia bacteriana.

INTRODUÇÃO

A ampla disseminação de bactérias multidroga-resistentes (MDR), envolvidas em casos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), alerta quanto à urgência de novos antimicrobianos (OMS, 2019). Em 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiu um comunicado considerando a necessidade do desenvolvimento de novos antimicrobianos para o tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos. O gênero *Acinetobacter* é composto por 124 táxons conhecidos (https://lpsn.dsmz.de/genus/acinetobacter#r). Entretanto, apensa seis espécies apresentam importância clínica pois são responsáveis por 80% dos casos de IRAS (MARINOVA-BULGARANOVA T, et al., 2025; YEHYA A, et al., 2025).

A alta similaridade entre as espécies gera uma grande dificuldade na identificação destes microrganismos, em 1991 foi criado o termo Complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (CABC), formado por seis espécies: *A. baumannii, A. calcoaceticus, A. pitti, A. nosocomialis, A. dijkshoorniae* e *A. sefertii* (MARINOVA-BULGARANOVA T, et al., 2025, YEHYA A, et al., 2025).

As bactérias do CABC apresentam alta capacidade de permanecer em ambientes secos e com pouca disponibilidade de nutrientes, sendo frequentemente isolados em infecções do trato urinário, pneumonias, sépsis, principalmente em pacientes imunossuprimidos, com uso de dispositivos médicos e internos em unidades de terapias intensiva (UTIs) (MARINOVA-BULGARANOVA et al., 2025).

Das espécies do CABC, *A. baumannii* é a de maior importância devido à alta incidência do perfil multidroga resistente (MDR) e com resistência extensiva a drogas (XDR), com taxa de mortalidade superior a 70%, frequentemente associadas a pacientes internos em UTIs, responsável por 30-45% das pneumonias associadas à ventilação mecânica, 21-70% dos casos de bacteremias e 10% dos casos de meningites bacterianas, esta última com taxa de mortalidade superior a 70%, sendo uma das bactérias mais prevalentes em casos de infecções secundárias durante a pandemia da COVID-19 (BOSTANGHADIRI N, et al., 2024).

Diversos estudos demonstram alta taxa de isolados clínicos de *A. baumannii* MDR ou XDR, variando entre 45 a 70% dos isolados. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2015, 77,4% das infecções causadas por isolados de *A. baumannii* foram resistentes a carbapenêmicos (ANVISA, 2017; MEA HJ, et al., 2021).

Este trabalho tem o objetivo reunir informações relativas ao complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, características, virulência e resistência. Caracterizar genes ligados a estes fatores, abordar o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Gênero *acinetobacter* e complexo *acinetobacter baumannii - calcoaceticus*

O gênero *Acinetobacter* foi isolado inicialmente em 1911, as bactérias deste gênero são caracterizadas como cocobacilos gram-negativos, aeróbicos, não fermentadores, catalase positivas, oxidase negativas e imóveis, agrupadas em diplococos ou em cadeias curtas. As espécies do gênero são muito próximas geneticamente e indistinguíveis fenotipicamente por métodos convencionais, por este motivo foi criado o complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (CABC) (VILLALÓN P, et al., 2019; YEHYA A, et al., 2025). Mesmo métodos automatizados altamente utilizados como o VITEK 2, apresentam uma taxa de identificação incorreta de até 25% resultando na identificação padrão de *A. baumannii* (MARINOVA-BULGARANOVA T, et al., 2025).

Apesar da alta similaridade, a epidemiologia, os mecanismos de virulência e resistência, bem como de disseminação, diferem significativamente. *A. baumannii* destaca-se como a espécie de maior relevância clínica devido à sua alta incidência, ademais, apenas *A. calcoaceticus* é considerada não patogênica (MARINOVA-BULGARANOVA T, et al., 2025; YEHYA A, et al., 2025).

Fatores de virulência

Espécies do gênero *Acinetobacter* são consideradas oportunistas de baixa virulência, pois a colonização é mais frequente quando comparada a infecções. Entretanto, o aumento de infecções graves associadas a esses patógenos, principalmente em ambientes hospitalares, levou à reavaliação deste potencial. Estudos recentes demonstram que as espécies do CABC apresentam diversos fatores de virulência que contribuem para persistência em ambientes hospitalares (HARDING CM, et al., 2018).

Entre os principais mecanismos de virulência destacam-se a formação de biofilme, a presença de estruturas de adesão celular, sideróforos e a expressão de proteínas de membrana externa. Esses fatores favorecem a colonização, aumentam a sobrevivência em condições adversas e contribuem para a persistência no ambiente hospitalar, e são mais evidenciados em isolados de *A. baumannii* (HARDING CM, et al., 2018, COSGAYA C, et al., 2019).

A formação de biofilme representa um dos fatores de virulência mais relevantes no CABC, permitindo a adesão bacteriana a superfícies abióticas como dispositivos médicos, tecidos do hospedeiro e equipamentos hospitalares. Estudos apontam que isolados produtores de biofilme pertencentes ao CABC apresentam maior resistência a antimicrobianos quando comparados aos não formadores, ademais, a proximidade das bactérias inclusas na estrutura apresenta maior potencial para transferência horizontal de genes (MANDAL SM e PAUL D, 2020; BHANDARI S, et al., 2025).

Estudos anteriores apontam que os genes *bap, csuE* e *blaPER-1*, desempenham papel importante na formação do biofilme, sendo altamente conservados no CABC, adicionalmente, estruturas de adesão como pili tipo IV também participam da motilidade associada à superfície e da aquisição de material genético durante processos de transformação bacteriana, contribuindo para a adaptação e sobrevivência da bactéria em diferentes ambientes (HARDING CM, et al., 2018; BHANDARI S, et al., 2025).

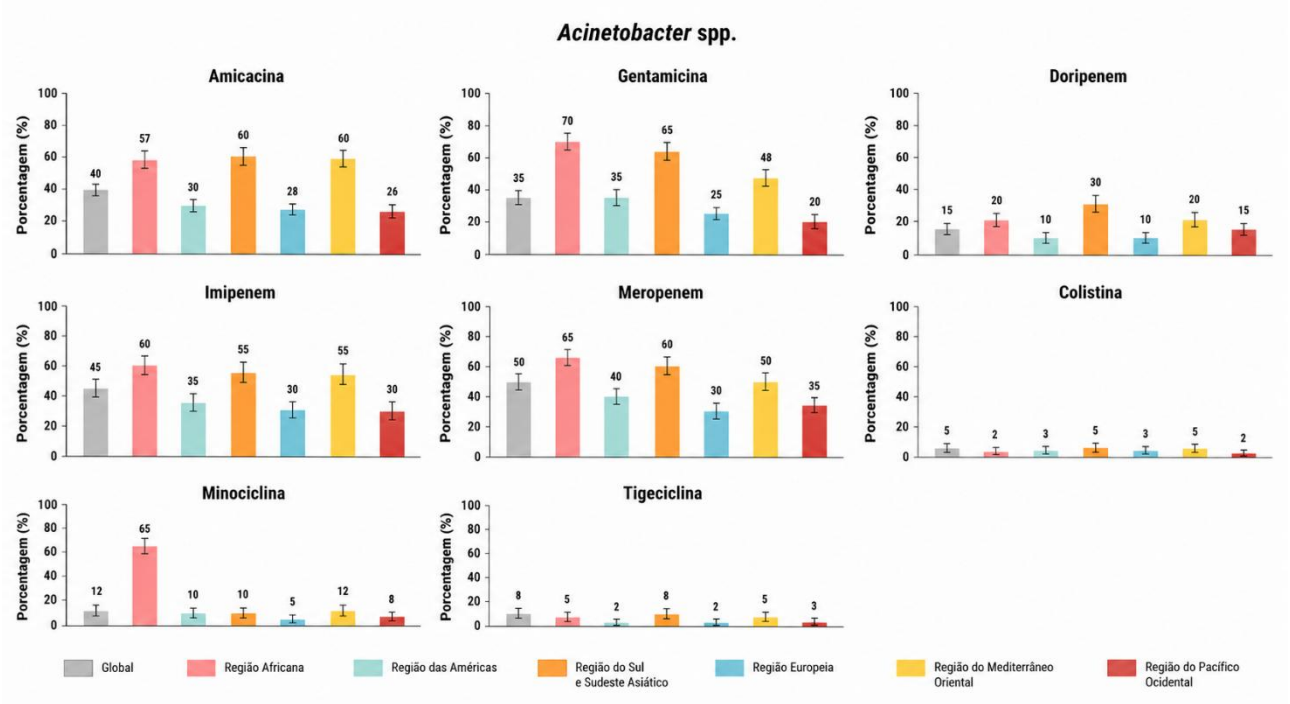
A capacidade de aquisição de ferro por meio da produção de sideróforos, como a acinetobactina, que capturam ferro de proteínas do hospedeiro durante a infecção, favorece o crescimento bacteriano e a manutenção de infecção causadas por *A. baumannii* (HARDING CM, et al., 2018).

Por fim, proteínas de membrana externa, especialmente a proteína OmpA, também desempenham papel relevante na patogenicidade do CABC. Essa proteína está associada à adesão celular, à formação de biofilme, à interação com células do hospedeiro e à modulação da permeabilidade da membrana, contribuindo tanto para a virulência quanto para mecanismos de resistência intrínseca a antimicrobianos (IYER R, et al., 2017).

Estratégias terapêuticas

Em outubro de 2025 a OMS publicou um relatório global de resistência bacteriana apontando para um aumento de 40% na resistência de patógenos monitorados entre 2018 e 2023, chamando atenção para o incremento na falta de sensibilidade para carbapenêmicos dos isolados clínicos de *Acinetobacter* spp (**Figura 1**) (OMS, 2025).

Figura 1 - Porcentagem de resistência antimicrobiana em *Acinetobacter* spp.: estimativa global e regional em 2023.



Fonte: Alves MM, et al., 2026. Fundamentado em OMS, 2025.

Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos foram, por muito tempo, os antimicrobianos de primeira escolha no tratamento de bactérias gram negativas por serem fármacos de amplo espectro e se apresentam estáveis contra a maioria das betalactamases incluindo AmpC, betalactamases e betalactamases de espectro estendido (ESBL) (JIE J, et al., 2025).

Por sua alta eficácia no tratamento de IRAS causadas por bactérias gram negativas, estes fármacos foram amplamente utilizados durante a década de 80, entretanto em 1991 foi publicado o primeiro relato de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos (JIE J, et al., 2025).

Atualmente a resistência a carbapenêmicos é observada em isolados clínicos de todo o mundo, sendo 65,8% dos isolados resistentes a imipenem na China (QIN Q, et al., 2024), 88,3% resistentes a imipenem e 86,7% a meropenem no Irã (KAVIAR VH, et al., 2025), 64,5% e 64,7% para imipenem e meropenem, respectivamente, na China (GUO Y, et al., 2025).

Um estudo retrospectivo realizado por Choudhary J e Sariff M (2025) na Índia com isolados clínicos de *A. baumannii* coletados entre 2015 e 2020, comparando a resistência de isolados clínicos e colonizadores aponta resistência superior a 90% em isolados colonizadores e 100% em isolados clínicos para meropenem e imipenem.

As betalactamases, são as principais enzimas relacionadas a resistência aos carbapenêmicos, principalmente as de classe de Ambler (**Tabela 1**), que estão amplamente difundidas no CABC conferem resistência aos carbapenêmicos, sendo *blaOXA23,* a mais frequente podendo sua incidência variar entre 39,5% nos Estados Unidos, 74,5% na Europa, chegando a 99% em alguns locais da China (QIN Q, et al., 2024; ZARRILLI R, et al., 2021; CASTANHEIRA M, et al., 2023; CHOUDHARY J e SHARIFF N, 2025).

Tabela 1 - Classificação das β-lactamases de acordo com Ambler e Busch-Jacoby.

Busch-Jacoby (2010)	Classificação de Ambler	Enzimas	Local Ativo	Substrato Antimicrobiano[a]	Inibidores Enzimáticos[b]
Grupo 1 Cefalosporinases	C	AmpC	Serina	Hidrolisa Cefalosporinas	PBA, DPA, CLOXACICLINA
Grupo 2bf Carbapenemases	D	OXA-23, OXA-40, OXA-51	Serina	Hidrolisa carbapenêmicos	Variável com CV ou TZ
Grupo 2f Carbapenemases	A	KPC, GES	Serina	Hidrolisa Carbapenêmicos, Oximino-cefalosporinas e cefamicinas	Variável com CV ou TZ
Grupo 3 Metalo-beta-lactamases	B	IMP, VIM, IND, NDM	Zinco	Hidrolisa carbapenêmicos mas não os monobactâmicos	Variável com CV ou TZ

Abreviações: [a] Oximino-cefalosporinas = cefotaxima, ceftazidina, ceftriaxona, cefepima, aztreonam. Cefamicinas = cefoxitina, cefotetama [b] PBA = ácido fenilborônico, DPA = ácido dipicolínico, CV = ácido clavulânico, TZ = Tazobactam.
Fonte: Alves MM, et al., 2026. Fundamentado em Procop GW, et al., 2018.

A betalactamase OXA-51, bem como a cefalosporinase AmpC, são codificadas por genes abrigados em cromossomos presentes em todos os isolados de *A. baumannii*; entretanto a expressão dos genes *bla*OXA51 e *blaampC,* podem apresentar expressão baixa, conferindo resistência variável aos antimicrobianos (PROCOP GW, et al., 2018; CHOUDHARY J e SHARIFF N, 2025).

Atualmente a betalactamase *blaOXA-40* que confere inibição ao efeito de: tazobactam e ácido clavulânico com sulbactam vem sendo relatada com maior frequência nos últimos anos, tendo sido relatada a ocorrência na Espanha, Bulgária, China, Estados Unidos e Europa (QIN Q, et al., 2024; ZARRILLI R, et al., 2021; CASTANHEIRA M, et al., 2023).

Embora menos incidentes as metalo-beta-lactamases (MBL) são comumente encontradas em outras espécies bacterianas, os genes *blaIMP, blaVIM* e *blaNDM*, estão abrigados em elementos genéticos móveis desta forma apresentam alto potencial de disseminação, e conferem uma maior capacidade de hidrólise dos principais carbapenêmicos como: Meropenem e Imipenem, já foram relatadas em diversas localidades como Brasil, Coriea, China, Nigéria, Índia, Romênia, Estados Unidos entre outros (CHOUDHARY J e SHARIFF N, 2025; QIN Q, et al., 2024; FALAGAS ME, et al., 2025).

As espécies do CABC também podem abrigar, com menor frequência, enzimas pertencentes à classe A de Ambler, neste grupo estão as codificadas por genes plasmidiais *bla*KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) e *bla*GES (*Guiana extended-spectrum*), embora estas enzimas não sejam as mais incidentes no complexo, a coexistência destas com enzimas de outras classes potencializa a resistência bacteriana aos antimicrobianos (EL-HAFA H, et al., 2019).

Aminoglicosídeos

Embora os aminoglicosídeos não representem a primeira linha de escolha para o tratamento de infecções causadas pelo CABC, a crescente incidência de cepas resistentes aos carbapenêmicos, principalmente em isolados de *A. baumannii*, tem reposicionado essa classe de antimicrobianos como uma alternativa terapêutica vital (HARMER CJ, et al., 2023; NADERI G, et al., 2023). No entanto, a eficácia clínica desses fármacos encontra-se severamente ameaçada pela rápida disseminação de genes associados à resistência antimicrobiana (BORCAN AM, et al., 2025; HARMER CJ, et al., 2023; NADERI G, et al., 2023).

Os aminoglicosídeos exercem sua atividade ligando-se de forma irreversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, inibindo a síntese proteica. Destaca-se que o principal mecanismo de resistência a esses fármacos ocorre por duas vias enzimáticas distintas: a produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AMAs), que inativam o antimicrobiano alterando sua estrutura molecular, e a ação das metiltransferases do rRNA 16S, que modificam o próprio sítio de ligação ribossômico, impedindo o acoplamento do fármaco (BORCAN AM, et al., 2025; HARMER CJ, et al., 2023; NADERI G, et al., 2023).

A maioria dos genes que codificam essas enzimas está alocada em elementos genéticos móveis (como plasmídeos, integrons e transposons). Essa característica genômica facilita a transferência horizontal de genes entre as bactérias, justificando o aumento exponencial nas taxas de resistência aos aminoglicosídeos observado nos últimos anos (NADERI G, et al., 2023).

O perfil genético associado a essas modificações enzimáticas no CABC é amplamente documentado na literatura. Destacam-se o gene *armA* (codificador de metiltransferase) e os genes *aadB*, *aacC1*, *aadA1* e *aphA6* (codificadores de AMAs) (HARMER CJ, et al., 2023; NADERI G, et al., 2023). A ampla circulação desses determinantes genéticos impulsionou as taxas globais de resistência para níveis críticos; segundo o relatório de patógenos prioritários da OMS (2025), a resistência à amicacina e à gentamicina já ultrapassa a marca de 50% em diversas regiões. Corroborando esse cenário alarmante, Borcan AM, et al. (2025) reportaram, em um levantamento conduzido na Romênia, taxas de resistência de 67,09% para amicacina e 81,65% para gentamicina. Paralelamente, dados epidemiológicos do Nepal demonstraram índices de 85% e 74,64% para os respectivos antimicrobianos (RAJKUMARI S, et al., 2020).

Tetraciclinas

Os antimicrobianos da classe das tetraciclinas exercem seu efeito bacteriostático pela inibição da síntese proteica, isto ocorre pela ligação reversível desses fármacos à subunidade ribossômica 30S, interagindo com o RNA ribossômico, uma região altamente conservada, historicamente, a eficácia contra um amplo espectro de patógenos impulsionou o uso extensivo desses fármacos na medicina humana e veterinária (LAPLANTE KL, et al., 2022).

Evolutivamente, as tetraciclinas são categorizadas em três gerações baseadas em sua síntese estrutural, a primeira geração compreende compostos obtidos por biossíntese natural; a segunda, por produtos semissintéticos; e a terceira é inteiramente sintética, o que permitiu o desenvolvimento de cadeias laterais mais elaboradas capazes de aumentar a atividade antibacteriana e contornar mecanismos de resistência adquiridos (LAPLANTE KL, et al., 2022).

No contexto das infecções causadas por *A. baumannii* MDR, as tetraciclinas, com destaque para a minociclina e a doxiciclina, têm demonstrado eficácia clínica, dados da literatura reportam que o emprego bem-sucedido de tetraciclinas, frequentemente em esquemas de terapia combinada com outros antimicrobianos, resultou em desfechos positivos em 71,9% das infecções do trato respiratório e em 87,5% das infecções da corrente sanguínea (FALAGAS ME, et al., 2025). Contudo, a pressão seletiva contínua no ambiente hospitalar tem alterado o panorama de suscetibilidade a essas drogas, tornando crucial a compreensão de seus mecanismos de evasão.

Contudo, a expulsão do fármaco por sistemas de bombas de efluxo representa o principal fator de resistência às tetraciclinas no CABC. As bombas de efluxo mais recorrentes pertencem à superfamília de facilitadores principais (MFS - *Major Facilitator Superfamily*), sistemas que utilizam um gradiente de prótons para expelir as moléculas do antimicrobiano do meio intracelular. Os determinantes genéticos de efluxo *tet*(A) e *tet*(B) são os mais prevalentes em isolados clínicos, a bomba expressa pelo gene *tet*(A) confere resistência isolada à tetraciclina (preservando a sensibilidade à minociclina e doxiciclina), enquanto o *tet*(B) garante resistência cruzada à tetraciclina e à minociclina, mas não à tigeciclina (GROSSMAN TH, 2016). Não obstante, evidências apontam que a bomba Tet(A) pode atuar de maneira sinérgica com bombas de efluxo da superfamília RND (*Resistance-Nodulation-Division*), como AdeABC e AdeIJK, constituindo um importante mecanismo de resistência associado à falha terapêutica da tigeciclina (GROSSMAN TH, 2016).

Em termos de epidemiologia molecular, o gene *tet*(B) é encontrado em pelo menos 50% dos isolados de *A. baumannii* resistentes à tetraciclina, enquanto o gene *tet*(A) apresenta uma prevalência que varia entre 14% e 46%. A disseminação rápida desses genes ocorre por elementos genéticos móveis. O gene *tet*(A), por exemplo, é frequentemente veiculado em transposons os quais abrigam tanto a proteína reguladora codificada pelo gene *tet*(R) quanto a proteína de resistência. Por outro lado, o gene *tet*(B) é sistematicamente transportado por pequenos plasmídeos, com tamanhos variando de 5 a 9 kb, o que facilita a ampla transferência horizontal em cepas multirresistentes em ambiente hospitalar (GROSSMAN TH, 2016; FALAGAS ME, et al., 2025).

Polimixinas

As polimixinas (polimixina B e polimixina E) foram isoladas em 1947 da bactéria *Bacillus polymyxa*. Essa classe de antimicrobianos foi amplamente utilizada nas décadas de 1960 e 1970, entretanto, no final da década de 1970 entraram em desuso devido à sua elevada nefrotoxicidade e neurotoxicidade (GALLARDO-GODOY A, et al., 2019).

Com o aumento da resistência bacteriana, as polimixinas foram reintroduzidas na terapêutica, exclusivamente hospitalar, como última opção terapêutica. Contudo, essa crescente utilização, resultou no rápido surgimento de cepas resistentes ao fármaco (BOSTANGHADIRI N, et al., 2024).

Dados recentes evidenciam taxas crescentes de resistência no CABC, com destaque para a Ásia, onde a China já relata até 18% de isolados resistentes (QIN Q, et al., 2024). Corroborando com esse cenário, Bostanghadiri N, et al. (2024) demonstraram um aumento significativo da resistência à polimixina E ao longo do tempo, com uma elevação global que passou de 2% (entre 2001 e 2011) para 5% (entre 2012 e 2023).

Esses fármacos são pequenos peptídeos policatiônicos (1200 Da) formados por um anel ciclo-heptapeptídeo, três caudas exocíclicas de aminoácidos e dois ácidos graxos, diferindo estruturalmente apenas pela substituição de uma D-fenilalanina por uma D-leucina. Sua ação é específica contra bactérias gram-negativas devido à alta afinidade pelo lipopolissacarídeo (LPS) da membrana externa. O LPS é ancorado na membrana pelo lipídio A, uma endotoxina hidrofóbica estabilizada pela ligação do seu grupo fosfato aos cátions Mg^{2+} e Ca^{2+} (KINOSHITA Y, et al., 2018).

As polimixinas atuam por meio de interações eletrostáticas (entre seus grupos diaminobutílicos com carga positiva e os fosfatos negativos do lipídio A) e interações hidrofóbicas. Essa ligação desloca os íons Mg^{2+} e Ca^{2+}, desestabilizando a camada de LPS e rompendo a membrana bacteriana, causando o extravasamento do material citoplasmático e, consequentemente, a morte celular (GALLARDO-GODOY A, et al., 2019; KINOSHITA Y, et al., 2018).

A resistência às polimixinas ocorre pela alteração na polaridade da camada de LPS, reduzindo a carga negativa do lipídio A impedindo a atração eletrostática do fármaco. No CABC, esse processo está associado principalmente a mutações cromossômicas nos genes *pmrA* e *pmrB* (reguladores da histidina quinase), que promovem a regulação positiva do operon *pmrABC*, resultando na adição de fosfoetanolamina ao lipídio A. Além dos mecanismos cromossômicos, relatou-se na China, em 2015, a primeira ocorrência de resistência mediada por plasmídeos através da família de genes *mcr*. Esses genes codificam a enzima fosfoetanolamina transferase (MCR), que atua pelo mesmo mecanismo de modificação do lipídio A. Atualmente, existem nove genes *mcr* descritos com disseminação mundial, sendo as variantes *mcr-1*, *3* e *4* já documentados no Brasil (CONCEIÇÃO-NETO C, et al., 2017).

Tabela 2 - Genes de virulência e resistência, funções e impacto clínico.

Gene	Função	Relação com virulência ou resistência	Impacto clínico
bap, *csuE*, *blaPER-1*	Formação de biofilme/adesão	Favorecem formação de biofilme e persistência ambiental	Maior permanência em superfícies hospitalares
*bla*OXA-23, *bla*OXA-40, *bla*OXA-51	Síntese de β-lactamases	Resistência a carbapenêmicos	Limitação terapêutica
*bla*NDM, *bla*VIM, *bla*IMP	Síntese de metalo-β-lactamases	Hidrólise de carbapenêmicos	Limitação terapêutica
armA, *aadB*, *aacC1*, *aadA1*, *aphA6*	Resistência a aminoglicosídeos	Modificação enzimática ou alteração do sítio de ação	Redução da eficácia de amicacina e gentamicina
tet(A) e *tet(B)*	Bombas de efluxo	Resistência a tetraciclinas	Possível falha terapêutica
pmrA, *pmrB*, *mcr*	Modificação do lipídio A	Resistência a polimixinas	Limitação terapêutica

Fonte: Alves MM, et al., 2026.

Alternativas de tratamento

Para melhorar o desfecho clínico de infecções causadas pelo CABC resistentes aos carbapenêmicos, a antibioticoterapia combinada tem sido amplamente investigada como a principal estratégia terapêutica (PIPERAKI ET, et al., 2019; SEOK H, et al., 2021). O uso de múltiplos fármacos fundamenta-se na necessidade de superar os limitados recursos disponíveis contra isolados MDR, buscando não apenas um efeito bactericida sinérgico, mas também a prevenção da seleção de subpopulações heteroresistentes (TAMMA PD, et al., 2024).

Nesse contexto, a associação entre a polimixina E e fármacos da classe das tetraciclinas tem se mostrado promissora *in vitro* contra diversas cepas MDRs. Contudo, apesar dos resultados experimentais animadores, estudos clínicos alertam que essa interação não é universalmente benéfica, podendo apresentar efeitos indiferentes ou até mesmo antagônicos dependendo do perfil genético do isolado, o que exige cautela e a realização de testes de suscetibilidade rigorosos (SEOK H, et al., 2021).

A combinação de polimixina E com carbapenêmicos ou rifampicina foi amplamente utilizada na prática clínica sob a premissa de que a polimixina facilitaria a entrada do segundo fármaco, no entanto, grandes ensaios clínicos randomizados trouxeram resultados conflitantes. O estudo conduzido por Durante-Duarte-Mangoni e colaboradores (2013) demonstrou que a adição de rifampicina à polimixina aumentou significativamente as taxas de erradicação microbiológica, mas não resultou em redução da mortalidade em 30 dias. Outro estudo evidenciou que a terapia combinada de polimixina com meropenem não conferiu superioridade clínica ou sobrevida em infecções severas pelo CABC MDR quando comparada à monoterapia de polimixina (PAUL M, et al., 2018).

Diante da falha terapêutica de esquemas duplos em pacientes críticos, terapias de resgate empregando esquemas triplos têm ganhado notoriedade. A combinação de polimixina E, meropenem e ampicilina/sulbactam em altas doses explora a saturação simultânea de múltiplas proteínas ligadoras de

penicilina (PBPs), demonstrando altas taxas de sinergismo *in vitro* e despontando como uma alternativa viável em cenários de infecções por cepas XDR, embora exija monitoramento rigoroso quanto à toxicidade (PIPERAKI ET, et al., 2019).

Diretrizes atualizadas de entidades internacionais de referência, como a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), reforçam que o manejo dessas infecções deve ser multimodal. Como um dos maiores avanços recentes nesta área, destaca-se a aprovação do complexo inibidor de beta-lactamase sulbactam-durlobactam. Quando associado a um carbapenêmico de base, esse novo agente demonstrou expressiva capacidade de restaurar a suscetibilidade da bactéria, resultando em uma redução significativa na mortalidade de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica, consolidando-se como o novo paradigma no tratamento de cepas de MDRs e XDRs (TAMMA PD, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O panorama atual das infecções causadas por isolados MDR e XDR do complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* evidencia um importante desafio para a prática clínica, especialmente pela capacidade de persistência no ambiente hospitalar, formação de biofilmes e disseminação de mecanismos de resistência. A elevada frequência de isolados multirresistentes reduz as opções terapêuticas disponíveis e reforça a necessidade de vigilância microbiológica, medidas rigorosas de controle de infecção e desenvolvimento de novas alternativas antimicrobianas. Nesse contexto, a compreensão integrada dos fatores de virulência e resistência é essencial para subsidiar estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos à Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Instituto Aggeu Magalhães e ao Instituto Keizo Asami pelo apoio técnico e pelas instalações laboratoriais. Esta pesquisa foi financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), processo nº 88887.502303/2020-00.

REFERÊNCIAS

1. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano nacional para a prevenção e o controle de resistência microbiana nos serviços de saúde. 2017.
2. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 02/2015 Orientações gerais para a implantação da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde. 2015.
3. BHANDARI S, et al. Biofilm formation capacity and Carbapenem-resistance in *Acinetobacter-calcoaceticus-baumannii* isolated from inpatients in a tertiary care hospital in Nepal. BMC Research Notes, 2025; 18(1): 225.
4. BORCAN AM, et al. Trends in Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from Bloodstream Infections: An Eight-Year Study in a Romanian Tertiary Hospital. Pharmaceuticals, 2025; 18(7): 948.
5. BOSTANGHADIRI N, et al. Prevalence of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 2024; 13(1): 24.
6. CASTANHEIRA M, et al. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. Clinical Infectious Diseases, 2023; 76(Supplement_2): S166-S178.
7. CHOUDHARY J, SHARIFF M. Characterization of carbapenem-resistant biofilm forming *Acinetobacter baumannii* isolates from clinical and surveillance samples. Scientific Reports, 2025; 15(1): 33892.
8. CONCEIÇÃO-NETO C, et al. Detection of the plasmid-mediated *mcr-1* gene in clinical KPC-2-producing *Escherichia coli* isolates in Brazil. International Journal of Antimicrobial Agents, 2017; 50(2): 282.
9. COSGAYA C, et al. In vitro and in vivo Virulence Potential of the Emergent Species of the *Acinetobacter baumannii* (Ab) Group. Frontiers in microbiology, 2019; 10: 2429.
10. DURANTE-MANGONI E, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. Clinical Infectious Diseases, 2013; 57(3): 349-358.
11. EL HAFA H, et al. Dissemination of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains carrying the bla_{GES}, bla_{NDM} and bla_{OXA23} in Morocco. Germs, 2019; 9(3): 133.

12. FALAGAS ME, et al. Global epidemiology and antimicrobial resistance of Metallo-β-Lactamase (MBL)-producing *Acinetobacter* clinical isolates: a systematic review. Pathogens, 2025; 14(6): 557.
13. GALLARDO-GODOY A, et al. Structure-Function Studies of Polymyxin B Lipononapeptides. Molecules, 2019; 24(3): 553.
14. GROSSMAN TH. Tetracycline antibiotics and resistance. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2016; 6(4): a025387.
15. GUO Y, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates from hospitals across China: CHINET 2024 surveillance report**.** One Health Advances, 2025; 3(1): 23.
16. HARDING CM, et al. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. Nature Reviews Microbiology, 2018; 16(2): 91-102.
17. HARMER CJ, et al. *Acinetobacter baumannii* GC2 Sublineage Carrying the aac(6')-Im Amikacin, Netilmicin, and Tobramycin Resistance Gene Cassette. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2023; 67(8): e00486-23.
18. IYER R, et al. *Acinetobacter baumannii* OmpA is a selective antibiotic permeant porin. ACS Infectious Diseases, 2017; 4(3): 373-381.
19. JIE J, et al. Prognostic Indicators of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection: A Meta-Analysis and Systematic Review. Health Science Reports, 2025; 8(12): e71639.
20. KAVIAR VH, et al. Antibiotic resistance pattern and biofilm formation among clinical *Acinetobacter baumannii* isolates: A cross-sectional study. Journal of Acute Disease, 2025; 1(41): 5.
21. KINOSHITA Y, et al. Study of the structure-activity relationship of polymyxin analogues. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2018; 28(16): 2713-2716.
22. LAPLANTE KL, et al. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. Annals of Medicine, 2022; 54(1): 1686-1700.
23. MANDAL SM, PAUL D. Bacterial Adaptation to Co-resistance. Springer: Cham, 2020.
24. MARINOVA-BULGARANOVA T, et al. Current Methods for Reliable Identification of Species in the *Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii* Complex. Microorganisms, 2025; 13(8): 1819.
25. MEA HJ, et al. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. Microbiological research, 2021; 247: 126722.
26. NADERI G, et al. Mobile genetic elements carrying aminoglycoside resistance genes in *Acinetobacter baumannii* isolates belonging to global clone 2. Frontiers in Microbiology, 2023; 14: 1172861.
27. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization: Genebra, 2019.
28. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. World Health Organization: Genebra, 2025.
29. PAUL M, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. The Lancet Infectious Diseases, 2018; 18(4): 391-400.
30. PIPERAKI ET, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. Clinical Microbiology and Infection, 2019; 25(8): 951-957.
31. PROCOP GW, et al. Koneman Diagnóstico Microbiológico: texto e atlas. 7. ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro-RJ, 2018.
32. QIN Q, et al. Colistin Resistance Mechanism and Management Strategies of Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. Pathogens, 2024; 13(12): 1049.
33. RAJKUMARI S, et al. Prevalence and antibiogram of *Acinetobacter* species isolated from various clinical samples in a tertiary care hospital. Journal of College of Medical Sciences-Nepal, 2020; 16(1): 26-32.
34. SEOK H, et al. What is the optimal antibiotic treatment strategy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB): A multicentre study in Korea. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2021; 24: 429-439.
35. TAMMA PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clinical Infectious Diseases, 2024; 78(5): e1-e40.
36. VILLALÓN P et al. Dynamics of a sporadic nosocomial *Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii* complex population. Frontiers in microbiology, 2019; 10: 593.
37. YEHYA A, et al. The intricacies of *Acinetobacter baumannii*: a multifaceted comprehensive review of a multidrug-resistant pathogen and its clinical significance and implications. Frontiers in microbiology, 2025; 16: 1565965.
38. ZARRILLI R et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumanni*i in Italy. Ann Ig, 2021; 33(5): 401-9.