



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

GABRIELLA PEREIRA DE OLIVEIRA

***Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos: desafios terapêuticos e
avanços farmacológicos**

RECIFE

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

GABRIELLA PEREIRA DE OLIVEIRA

***Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos: desafios terapêuticos e
avanços farmacológicos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Disciplina de TCC2 como parte dos
requisitos para conclusão do Curso de
Graduação em Farmácia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Pernambuco.

Orientador(a): Profa. Dra. Ana Beatriz

Sotero Siqueira

RECIFE

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Oliveira, Gabriella Pereira de.

Acinetobacter baumannii resistente a carbapenêmicos: desafios terapêuticos e avanços farmacológicos / Gabriella Pereira de Oliveira. - Recife, 2025.

38 p., tab.

Orientador(a): Ana Beatriz Sotero Siqueira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências.

1. resistência antimicrobiana. 2. Acinetobacter baumannii. 3. carbapenêmicos. I. Siqueira, Ana Beatriz Sotero . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

RESUMO

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica narrativa da resistência a carbapenêmicos em *Acinetobacter baumannii*, abordando a prevalência, os mecanismos moleculares e os desafios terapêuticos associados. Foram analisados artigos publicados entre 2020 e 2025 em bases científicas como PubMed, ScienceDirect, SciELO e Scopus. Os dados demonstram ampla disseminação de isolados resistentes em hospitais brasileiros e latino-americanos, com predominância do complexo clonal CC2 e presença marcante dos genes blaOXA-23 e blaOXA-51-like. As polimixinas continuam sendo os antimicrobianos mais empregados, com taxas de nefotoxicidade variando entre 32% e 58%. O avanço farmacológico mais significativo no período foi a introdução da combinação sulbactam–durlobactam, que apresentou suscetibilidade superior a 97% dos isolados e nefotoxicidade reduzida em ensaios clínicos. Os resultados reforçam a relevância de estratégias terapêuticas combinadas e vigilância genômica para o controle das infecções causadas por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*; carbapenêmicos; resistência antimicrobiana; polimixinas; sulbactam–durlobactam.

ABSTRACT

This study provides a descriptive analysis of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, addressing prevalence, molecular mechanisms, and therapeutic challenges. Articles published between 2020 and 2025 were analyzed. Data show widespread dissemination of resistant isolates in Brazilian and Latin American hospitals, with a predominance of the CC2 clone complex and the presence of blaOXA-23 and blaOXA-51-like genes. Polymyxins remain the most used antimicrobials, with nephrotoxicity rates ranging from 32% to 58%. The most significant pharmacological advance was the introduction of the sulbactam–durlobactam combination, showing susceptibility above 97% and reduced renal toxicity. The findings highlight the importance of combination therapies and genomic surveillance in controlling infections caused by carbapenem-resistant *A. baumannii*.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; carbapenems; antimicrobial resistance; polymyxins; sulbactam–durlobactam

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Taxas médias de resistência de *Acinetobacter baumannii* a carbapenêmicos por região geográfica

Tabela 2 – Principais fatores de risco associados à infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos

Tabela 3 – Frequência e distribuição geográfica dos genes para carbapenemases em isolados de *Acinetobacter baumannii*

Tabela 4 – Frequência e características de elementos genéticos móveis associados a genes blaOXA em *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos

Tabela 5 – Atividade in vitro, toxicidade e desfechos clínicos associados ao uso de polimixinas em infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Variantes OXA e características observadas

Quadro 2 – Mecanismos acessórios de resistência não enzimática em *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos

Quadro 3 – Principais agentes antimicrobianos e associações terapêuticas avaliadas em isolados de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos

LISTA DE ABREVIASÕES

CC	Complexo clonal
CC2	Complexo clonal 2
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CRAB	<i>Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
IC ₅₀	Concentração inibitória para 50% da atividade enzimática
Km	Constante de Michaelis-Menten
MIC ₅₀ / MIC ₉₀	Concentração inibitória mínima para 50% / 90% dos isolados
NDM	<i>New Delhi Metallo-β-lactamase</i>
OXA	Oxacilinase
PBPs	<i>Penicillin-Binding Proteins</i>
RND	<i>Resistance-Nodulation-Division</i> (bomba de efluxo)
SUL–DUR	Sulbactam–Durlobactam
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	8
3 OBJETIVOS.....	13
4 METODOLOGIA.....	15
5 RESULTADOS.....	16
6 CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* compreende bactérias Gram-negativas, não fermentadoras e amplamente distribuídas nos ambientes hospitalar e comunitário. Dentre as espécies do complexo *Acinetobacter baumannii–calcoaceticus*, a *Acinetobacter baumannii* se destaca como o principal agente patogênico associado a infecções nosocomiais graves, como pneumonia associada à ventilação mecânica, bacteremias e infecções de feridas cirúrgicas, especialmente em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva (UTI) (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; DE SOUZA et al., 2025; YAMADA et al., 2025).

A relevância clínica de *Acinetobacter* decorre de sua persistência ambiental e de sua elevada plasticidade genética, que facilita a aquisição e disseminação de genes de resistência por meio de elementos móveis, plasmídeos e ilhas genéticas de resistência (SCOFFONE et al., 2025; KEBRIAEE et al., 2025; KURIHARA et al., 2020). Essa adaptabilidade tem favorecido o surgimento e a disseminação de clones epidêmicos internacionalmente disseminados, como os complexos clonais IC1 e IC2, frequentemente produtores de carbapenemases do tipo OXA-23, OXA-24/40 e OXA-58, os quais estão associados a altos níveis de resistência aos carbapenêmicos e a surtos hospitalares em diversos países (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; HAO et al., 2025; JIANG et al., 2022; GU et al., 2023).

O aumento global de infecções causadas por *A. baumannii* multirresistente (MDR), extensivamente resistente (XDR) e pan-droga resistente (PDR) representa um desafio crescente para os sistemas de saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em sua Bacterial Priority Pathogens List 2024, classificou o *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB) como um patógeno de prioridade crítica, dada a limitação de opções terapêuticas e a alta morbimortalidade associada (OMS, 2024). Estudos recentes indicam que a taxa de resistência a meropenem e imipenem ultrapassa 70% em alguns países (ZHANG et al., 2025; JIANG et al., 2022; CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023)).

A resistência a carbapenêmicos é mediada principalmente pela produção de carbapenemases da classe D (oxacilinases), alterações em proteínas ligadoras de penicilina, perda de porinas e superexpressão de bombas de efluxo (JIANG et al., 2022; ZHANG et al., 2025). Esses mecanismos dificultam o tratamento eficaz e

favorecem a disseminação do microrganismo em ambientes hospitalares. A consequência é o aumento do tempo de internação, dos custos hospitalares e das taxas de mortalidade, sobretudo entre pacientes imunocomprometidos e submetidos à ventilação mecânica (JIANG et al., 2022).

Diante desse contexto, é fundamental a compreensão dos seus mecanismos moleculares de resistência para o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas e regimes de controle de infecção. Este trabalho propõe uma análise descritiva sobre a resistência de *Acinetobacter baumannii* aos carbapenêmicos, contextualizando sua relevância clínica, seus principais mecanismos de resistência e os desafios terapêuticos e epidemiológicos emergentes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Caracterização de *Acinetobacter baumannii*

O gênero *Acinetobacter* é composto por cocobacilos Gram-negativos, não fermentadores, catalase-positivos e oxidase-negativos, características que fundamentam sua identificação microbiológica em laboratório (MOUBARECK; HALAT, 2020). As colônias apresentam coloração acinzentada ou branco-mucóide quando cultivadas em meios sólidos, como Ágar Sangue ou Ágar Soja Trypticaseína. Além disso, possuem DNA com teor de G+C entre 39% e 47%, parâmetro taxonômico frequentemente utilizado na classificação do gênero (MOUBARECK; HALAT, 2020).

A taxonomia do grupo passou por significativa evolução, especialmente a partir dos estudos de Bouvet e Grimont em 1986, que utilizaram hibridização DNA-DNA para definir diferentes genoespécies dentro do gênero. Nessa classificação, *Acinetobacter baumannii* correspondia à genoespécie 2, enquanto outras espécies estreitamente relacionadas, como *A. calcoaceticus*, *A. pittii* e *A. nosocomialis*, pertenciam a outras genoespécies numeradas (MOUBARECK; HALAT, 2020). O conjunto taxonômico mais relevante é o complexo *Acinetobacter baumannii–calcoaceticus* (Complexo ACB), composto por espécies filogeneticamente próximas e fenotipicamente indistinguíveis. Esse complexo inclui *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* e *A. dijkshoorniae* (MANCILLA-ROJANO et al., 2020).

A importância clínica do complexo ACB decorre do fato de que suas espécies estão frequentemente associadas a infecções hospitalares graves, como pneumonias associadas à ventilação mecânica, bacteremias, meningites e infecções urinárias, sendo *A. baumannii* o agente predominante entre elas (MOUBARECK; HALAT, 2020; MANCILLA-ROJANO et al., 2020). Essa predominância relaciona-se à sua plasticidade genética e à competência em adquirir elementos móveis, que contribuem para sua resistência antimicrobiana e capacidade de sobrevivência em ambientes hostis — características microbiológicas centrais para compreender sua relevância como patógeno oportunista (MOUBARECK; HALAT, 2020; SARKER et al., 2023).

A espécie *A. baumannii* destaca-se como o principal patógeno clínico do complexo, devido à sua elevada capacidade de adaptação ambiental, persistência em superfícies e habilidade de colonizar e infectar pacientes hospitalizados, sobretudo em unidades de terapia intensiva (YEHYA et al., 2025). Embora as espécies do complexo ACB compartilhem características fenotípicas semelhantes que dificultam sua diferenciação por métodos tradicionais, *A. baumannii* apresenta um marcador genético específico, o gene *blaOXA-51-like*, considerado um biomarcador intrínseco e amplamente utilizado para sua identificação molecular (MANCILLA-ROJANO et al., 2020).

2.2 Epidemiologia e Impacto no Ambiente Hospitalar

Acinetobacter baumannii apresenta uma forte associação com o ambiente hospitalar, especialmente com Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), onde encontra condições favoráveis para colonização e manutenção. A habilidade de sobreviver por longos períodos em superfícies secas e equipamentos médicos está relacionada à formação de biofilme e às características estruturais da membrana externa, que lhe conferem elevada tolerância a estresses ambientais (YEHYA et al., 2025).

Nas UTIs, fatores como uso de dispositivos invasivos, ventilação mecânica, antibioticoterapia de amplo espectro e vulnerabilidade imunológica dos pacientes criam um cenário com intensa pressão seletiva, favorecendo a persistência e expansão de microrganismos multirresistentes (KURIHARA et al., 2020). Essas condições contribuem para que *A. baumannii* se destaque como um importante agente de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), especialmente pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário associada a cateter e bactеремia (ALRAHMANY et al., 2022).

Nas últimas décadas, a emergência de cepas resistentes aos carbapenêmicos transformou *A. baumannii* em um dos patógenos hospitalares mais preocupantes mundialmente. Essa forma resistente, denominada CRAB (Carbapenem-Resistant *A. baumannii*), está frequentemente associada à produção de oxacilinases do tipo OXA, em especial OXA-23, OXA-24/40 e OXA-58, responsáveis por níveis elevados de resistência e surtos em ambiente hospitalar (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; HAO et al., 2025).

Sua relevância epidemiológica é enfatizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que classifica *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos como um patógeno de prioridade crítica em sua lista de 2024. Essa classificação reflete a combinação entre alta multirresistência, ampla capacidade de disseminação em ambientes hospitalares e limitação de opções terapêuticas eficazes.

No contexto global, estima-se que mais de 60% dos isolados clínicos de *A. baumannii* apresentem resistência a carbapenêmicos, com índices superiores a 80% em regiões da Ásia e América Latina (WHO, 2024; OPS, 2023). No Brasil, dados da ANVISA (2024) revelam que mais de 80% dos isolados hospitalares de *A. baumannii* são resistentes a imipenem e meropenem, refletindo a ampla disseminação de clones de alto risco, principalmente CC2 e CC79, portadores de blaOXA-23 e blaOXA-51-like (YAMADA et al., 2025).

2.3 Carbapenêmicos: Mecanismo de Ação e Importância Clínica

Os carbapenêmicos constituem uma subclasse dos antibióticos β -lactâmicos caracterizada por amplo espectro de ação e alta potência bactericida, sendo considerados agentes de último recurso no tratamento de infecções graves por bacilos gram-negativos multirresistentes. Estes fármacos atuam através da inibição da síntese da parede celular bacteriana, ligando-se com alta afinidade às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) e bloqueando a transpeptidase responsável pela reticulação do peptidoglicano, o que leva à lise celular (SILVA; RODRIGUES JUNIOR, 2022). A estrutura do anel β -lactâmico, resistente à ação de muitas β -lactamases, confere aos carbapenêmicos eficácia contra uma ampla variedade de microrganismos, incluindo aqueles produtores de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) e AmpC β -lactamase.

Entre os principais representantes dessa classe destacam-se imipenem e meropenem, amplamente utilizados na prática clínica. O imipenem necessita ser administrado em associação à cilastatina devido à sua rápida degradação pela deidropéptidase renal. O meropenem apresenta maior estabilidade frente a esse mecanismo e atividade *in vitro* mais elevada contra bacilos gram-negativos, enquanto o imipenem demonstra espectro discretamente superior contra gram-positivos (SILVA; RODRIGUES JUNIOR, 2022). O mecanismo dos carbapenêmicos envolve também sua capacidade de atravessar a membrana

externa dos gram-negativos por meio de porinas, alcançando o espaço periplasmático para inibir PBPs essenciais (BOUZA, 2021). Essa dependência das porinas contribui para que alterações estruturais ou diminuição da expressão desses canais representem mecanismos de resistência em diversas espécies. O uso de carbapenêmicos aumentou de forma significativa a partir da década de 1990, impulsionado pela crescente prevalência de Enterobacteriales produtoras de ESBL. Isso consolidou essa classe como tratamento padrão para infecções graves em hospitais, sobretudo em unidades de terapia intensiva (SILVA; RODRIGUES JUNIOR, 2022). No entanto, essa expansão terapêutica intensificou a pressão seletiva nos ambientes hospitalares, favorecendo o surgimento e a disseminação de mecanismos de resistência complexos.

Atualmente, o imipenem e o meropenem continuam sendo agentes importantes no manejo de infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes, apesar do cenário crescente de resistência. No caso de *Acinetobacter baumannii*, a multirresistência decorre principalmente da combinação de múltiplos mecanismos: produção de β -lactamases (em especial as carbapenemases), que hidrolisam o anel β -lactâmico de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos; redução da permeabilidade da membrana externa, dificultando a entrada dos antimicrobianos; ativação de bombas de efluxo, que expulsam o fármaco do interior da célula; e alterações nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), que reduzem a afinidade pelos β -lactâmicos (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; HAO *et al.*, 2025). Esses mecanismos podem ser favorecidos por uso prolongado ou inadequado de antibióticos, internações hospitalares prolongadas e seleção de cepas resistentes em ambientes com alta pressão antimicrobiana, como as UTIs (KURIHARA *et al.*, 2020).

Entre as principais enzimas envolvidas na resistência estão as carbapenemases, β -lactamases capazes de inativar os carbapenêmicos. Elas são classificadas em diferentes grupos moleculares, entre os quais se destacam as classes A e D. As enzimas da classe A (como KPC) são sorino- β -lactamases amplamente distribuídas entre Enterobacteriales, enquanto as da classe D (como as oxacilinases OXA-23, OXA-24/40 e OXA-58) são predominantes em *A. baumannii* e conferem altos níveis de resistência aos carbapenêmicos (CASTANHEIRA;

MENDES; GALES, 2023; HAO *et al.*, 2025). Nesse contexto, novas combinações de carbapenêmicos com inibidores de β -lactamases, como meropenem–vaborbactam e imipenem–cilastatina–relebactam, foram desenvolvidas para restaurar a atividade contra essas enzimas, particularmente contra as carbapenemases das classes A e D (BOUZA, 2021).

A importância dos carbapenêmicos no enfrentamento das infecções por bacilos gram-negativos é reforçada pelo reconhecimento da Organização Mundial da Saúde, que inclui patógenos resistentes a essa classe, como *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e Enterobacterales carbapenem-resistentes, no grupo de prioridade crítica para o desenvolvimento de novos antibióticos (BOUZA, 2021; SILVA; RODRIGUES JUNIOR, 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* frente a carbapenêmicos com ênfase para mecanismos moleculares de resistência, avanços farmacológicos e desafios terapêuticos.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o impacto clínico e epidemiológico da resistência de *A. baumannii* a carbapenêmicos no manejo de infecções hospitalares, incluindo taxas de prevalência e fatores de risco.
- Identificar os principais mecanismos moleculares da resistência de *Acinetobacter baumannii*.
- Verificar desafios terapêuticos atuais para infecções por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos, considerando o uso de terapias de resgate e as limitações de toxicidade e eficácia.
- Sistematizar os avanços farmacológicos promissores, como novas combinações de betalactâmicos e inibidores de betalactamases.

4 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão bibliográfica narrativa, destinada a analisar artigos científicos relacionados à resistência de *Acinetobacter baumannii* aos carbapenêmicos.

A busca foi realizada nas plataformas PubMed, ScienceDirect, SciELO, Scopus, utilizando descritores em português e inglês, tais como *Acinetobacter baumannii*, carbapenem resistance, multidrug-resistant bacteria, carbapenemase, antibiotic resistance, treatment e pharmacological advances.

Os critérios de inclusão pré-estabelecidos foram: artigos publicados entre o período de 2020 e 2025 nos idiomas inglês, português e espanhol; disponíveis de forma integral e gratuita com temática associada a aspectos epidemiológicos, moleculares e farmacológicos. Já os critérios de exclusão foram: artigos publicados fora do período determinado e em outros idiomas; artigos em duplicidade e que não se relacionavam com os critérios de inclusão e revisões da literatura

Os artigos selecionados foram analisados, e as informações extraídas foram organizadas de modo descritivo. A análise integrou aspectos conceituais, epidemiológicos e farmacológicos apresentados pelos autores, abrangendo: classes e combinações de antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos; perfis clínicos e epidemiológicos dos pacientes mais acometidos; mecanismos moleculares de resistência e avanços terapêuticos. Os resultados foram estruturados de forma a evidenciar os principais desafios terapêuticos e os avanços científicos mais recentes, oferecendo uma visão atualizada sobre o tema.

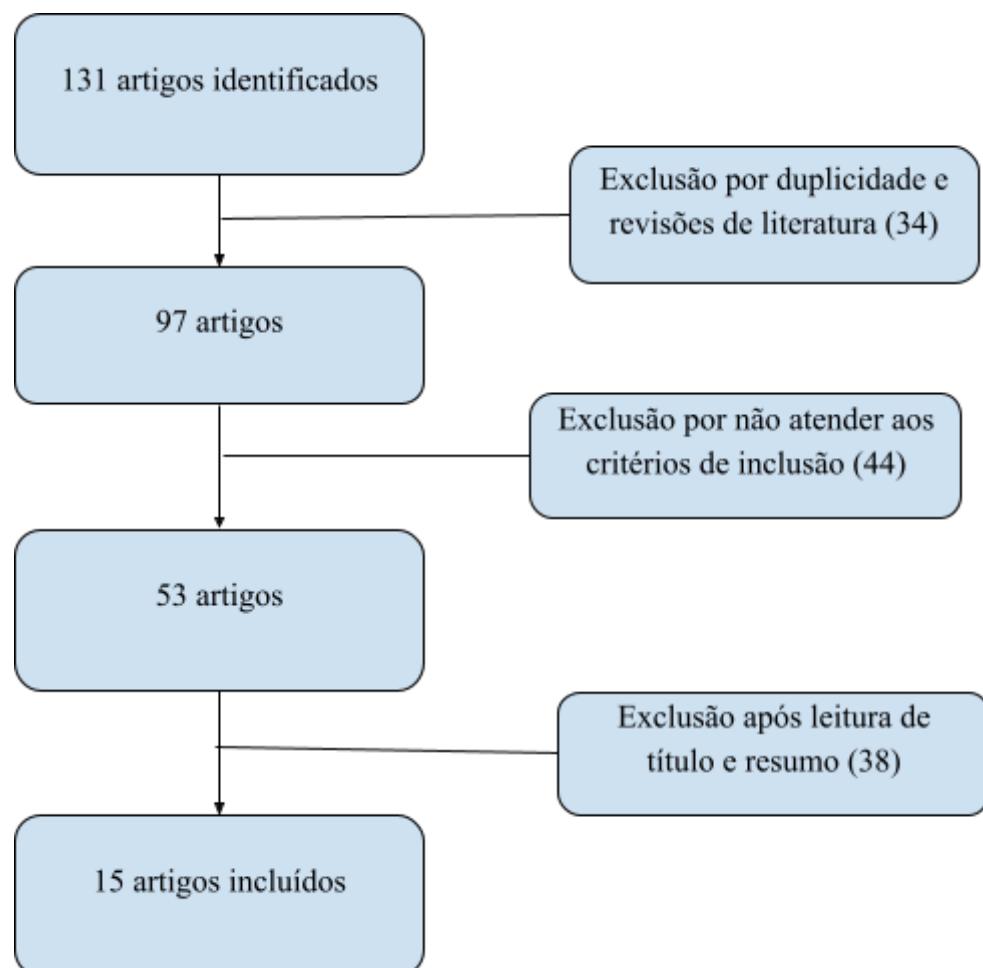
5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Foram identificados 131 artigos nas bases de dados PubMed, Scopus, SciELO e ScienceDirect considerando o período de 2020 a 2025 e os descritores definidos na metodologia. Após a triagem inicial, 34 estudos foram excluídos por duplicidade ou por se tratarem de revisões de literatura sem contemplação de dados originais.

Entre os 97 artigos restantes, 44 foram excluídos por não atenderem integralmente aos critérios de inclusão. Ao final do processo, 15 artigos foram incluídos na amostra final, contemplando estudos clínicos, moleculares e de vigilância epidemiológica publicados entre 2020 e 2025.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção e inclusão dos artigos



5.2 Impacto clínico e epidemiológico

5.2.1 Prevalência de infecções por *A. baumannii* e resistência a carbapenêmicos

Em estudo brasileiro conduzido entre 2020 e 2021, foram avaliados 1.867 isolados de bacilos Gram-negativos, dos quais 791 (42,3%) foram identificados como *A. baumannii*, provenientes de hospitais do estado de São Paulo. Observou-se ampla distribuição do complexo clonal 2 (CC2), associado à presença do gene blaOXA-23, detectado por PCR, e à resistência a carbapenêmicos confirmada por teste de difusão em disco (YAMADA et al., 2025).

Em estudo de vigilância nacional, a detecção de isolados resistentes de *A. baumannii* foi de 47,5% em 2020 para 77,7% em 2022, com maior incidência nas regiões Sudeste e Nordeste (KIFFER et al., 2023). No mesmo período, taxas de resistência superiores a 70% foram relatadas em amostras hospitalares coletadas em diferentes estados brasileiros, com predominância dos genes blaOXA-23 e blaOXA-51-like (QUEIROZ FONTES; FRÓES, 2025).

Em uma revisão internacional abrangendo dados de 17 países da Europa e Ásia, a prevalência média de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos foi de 68,2%, com valores máximos de 84% na Europa Oriental e 83,5% na Ásia Central, além da presença disseminada dos genes blaOXA-23 e blaNDM-1 (ABRAM et al., 2025) e no Oriente Médio, as taxas de resistência ao imipenem atingiram 90,4% e ao meropenem 88,7%, com detecção de blaOXA-23 em 94% e blaNDM-1 em 12% dos isolados clínicos (MOTAMEDI; NAJAFIKHAH, 2025).

Estudos realizados na América do Sul reportaram resistência ao imipenem variando entre 73,9% e 77,8% e ao meropenem entre 70,1% e 81,1%, em amostras provenientes de hospitais da Argentina, Brasil e Chile, incluindo isolados clínicos e de unidades de terapia intensiva (SIZA; MAHON; PATEL, 2025). Na China, 81,9% de resistência ao imipenem e 79,6% ao meropenem foram registrados em isolados de *A. baumannii* de pacientes com pneumonia hospitalar (BU et al., 2025). Na Europa, a prevalência de CRAB foi de 62,4%, com resistência aos carbapenêmicos acima de 60% em unidades de terapia intensiva e clínicas médicas, e detecção simultânea dos genes blaOXA-23 e blaNDM-1 (COVIZZI; VIAGGI; BANDERA; GORI, 2025).

Em uma análise com 4.171 isolados clínicos de 42 países, o relatório SENTRY (2024) identificou taxa média de resistência ao imipenem de 75,8% e ao meropenem de 73,4%, sendo os maiores índices observados na Ásia-Pacífico e na América do Sul, enquanto a suscetibilidade a polimixina B permaneceu acima de 98% (GALES; CASTANHEIRA; MENDES, 2024).

Tabela 1 – Taxas médias de resistência de *Acinetobacter baumannii* a carbapenêmicos por região geográfica (SENTRY, 2024)

Região geográfica	Nº de isolados incluídos	Resistência a Imipenem (%)	Resistência a Meropenem (%)	Suscetibilidade à Polimixina B (%)
América do Sul	820	82,6	81,3	99,1
América do Norte	510	68,2	65,7	98,7
Europa	930	70,5	68,9	98,4
Ásia–Pacífico	1.145	83,4	80,2	97,9
África e Oriente Médio	766	72,1	71,5	98,5
Média global	4.171	75,8	73,4	98,1

Fonte: Adaptado de Gales, Castanheira e Mendes (2024).

Nos estudos analisados, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos foi identificado em diferentes sítios clínicos de infecção. Em um estudo multicêntrico realizado em hospitais terciários da Arábia Saudita, envolvendo 321 pacientes com culturas positivas para *A. baumannii*, 58,6% dos isolados foram obtidos do trato respiratório, 29,3% de infecções de pele e tecidos moles, 8,6% de hemoculturas e 2,1% de amostras urinárias. A mortalidade hospitalar registrada no estudo foi de 44% entre os pacientes incluídos. (ALRAHMANYY et al., 2022).

Análises realizadas em hospitais brasileiros identificaram isolados de CRAB provenientes de aspirado traqueal, secreção traqueal e lavado broncoalveolar em pacientes em ventilação mecânica, além de isolados obtidos de hemoculturas em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (YAMADA et al., 2025).

Em descrições de surtos hospitalares, isolados classificados como multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes (XDR) foram recuperados de aspirado traqueal, secreções respiratórias e hemoculturas de pacientes em uso prolongado de ventilação mecânica. No Brasil, Yamada et al. (2025) documentaram a disseminação de clones de alto risco em unidades hospitalares de diferentes regiões do país, enquanto Kerimoglu et al. (2025) relataram situação semelhante em hospitais terciários da Turquia, destacando a rápida propagação de cepas XDR em unidades de terapia intensiva.

5.2.2 Fatores de risco associados a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos

Os principais fatores de risco associados às infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, identificados nos estudos analisados, estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Principais fatores de risco associados à infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, no período de 2020 a 2025.

Fator de risco	Frequência ou associação (%)	Fontes
Ventilação mecânica	65–87 / até 83	KUBIN et al., 2025; GU et al., 2023
Uso de cateter venoso central	45–51	KUBIN et al., 2025
Internação prolongada em UTI (>14 dias)	70–82 / até 78	YAMADA et al., 2025; GU et al., 2023

Antibioticoterapia prévia (carbapenêmicos, cefalosporinas, colistina)	60–76	YAMADA et al., 2025; ZHANG et al., 2024
Comorbidades múltiplas (≥ 2)	55–68	KUBIN et al., 2025
Exposição a dispositivos invasivos (sondas, drenos, ventiladores)	72–89 / até 85	KUBIN et al., 2025; ZHANG et al., 2024
Imunossupressão (uso de corticosteroides, quimioterapia)	32–47 / até 38	YAMADA et al., 2025; DE SOUZA et al., 2025
Contaminação ambiental (superfícies e equipamentos)	38–42	YAMADA et al., 2025; DE SOUZA et al., 2025

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

5.3 Mecanismos moleculares de resistência

5.3.1 Detecção global de genes para carbapenemase

A presença e distribuição dos genes blaOXA em isolados de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos têm sido amplamente documentadas. Em uma análise global conduzida pelo programa SENTRY, envolvendo 943 isolados clínicos provenientes da América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, América Latina e Oriente Médio, o gene blaOXA-23 foi detectado em aproximadamente 80% dos isolados, seguido por blaOXA-24/40 em 9,5% e blaOXA-58 em 6,3% (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023). As maiores prevalências de *A. baumannii* portadores de blaOXA-23 foram observadas na Ásia e na América do Sul, especialmente em hospitais brasileiros e indianos (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; HAO et al., 2025; YAMADA et al., 2025).

Além do gene intrínseco blaOXA-51-like, destaca-se o gene adquirido blaOXA-23-like, responsável pela maioria dos casos de resistência a carbapenêmicos e com prevalência variando entre 60% e 90% dos isolados clínicos nas diferentes regiões avaliadas (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; TSILIPOUNIDAKI et al., 2023; YAMADA et al., 2025).

A presença e distribuição dos genes associados à resistência a carbapenêmicos em *A. baumannii* variam amplamente entre regiões e períodos de vigilância. Estudos recentes demonstram a coocorrência de blaNDM-1, blaKPC-2, blaVIM e blaIMP, frequentemente associados a elementos móveis (plasmídeos e transposons), isso favorece sua disseminação interespécies (MARHOON et al., 2025; MACK et al., 2025; PULJKO, 2024; TSILIPOUNIDAKI et al., 2023). A frequência de blaNDM varia de 20 a 45%, enquanto blaKPC é detectado em até 25% dos isolados de hospitais asiáticos e europeus (GURUNG et al., 2022; SU et al., 2023). Genes menos prevalentes, como blaGES, blaPER e blaVEB, também têm sido descritos, o que reforça a diversidade genética envolvida na resistência a carbapenêmicos (KARAMAN et al., 2024).

Em levantamentos multicêntricos realizados entre 2019 e 2021 em unidades hospitalares da China, Índia, Egito, Nigéria, Arábia Saudita, Itália e Grécia, a prevalência do gene blaOXA-23 variou entre 60% e 100%, enquanto blaOXA-24/40 e blaOXA-58 apresentaram frequências entre 2,2% e 28,6% e 2,2% e 6,3%, respectivamente. O gene blaOXA-72 foi detectado em menos de 5% dos isolados, sobretudo em regiões asiáticas, e o gene blaNDM-1 apresentou variação de 8,8% a 44,1%, com maior incidência em amostras provenientes do Egito e da Nigéria (JIANG et al., 2022).

Em estudos nacionais conduzidos entre 2020 e 2022, foi observada resistência de 77,7% aos carbapenêmicos, com detecção dos genes blaOXA-23 e blaNDM-1 em 91% e 14% dos isolados resistentes, respectivamente (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; KEBRIAEE et al., 2025). Esses achados reforçam o papel epidemiológico de *A. baumannii* como um dos principais patógenos hospitalares multirresistentes no Brasil, refletindo o cenário global de disseminação de genes de resistência mediados por elementos móveis.

No Brasil, entre 661 isolados de *A. baumannii* coletados em 16 hospitais entre 2020 e 2021, todos os isolados pertencentes ao complexo clonal CC2 apresentaram os genes *blaOXA-23* e *blaOXA-51-like*, com ausência de *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-58-like*, *blaOXA-143-like*, *blaKPC* e *blaNDM* (YAMADA et al., 2025). O gene *blaOXA-23* foi identificado em duas cópias por genoma, ambas associadas ao transponon Tn2006, com elementos ISAb1 flanqueando o gene em orientação inversa (YAMADA et al., 2025).

Estudos realizados entre 2020 e 2024 em hospitais da China, Egito, Tunísia e regiões da Ásia relataram frequência de *blaOXA-23* entre 81,3% e 93,4%, com coocorrência de *blaOXA-24/40*, *blaOXA-58* e *blaNDM-1* em proporções menores (ZHANG et al., 2021; JIANG et al., 2022). O gene *blaOXA-51-like*, característico e intrínseco da espécie *A. baumannii*, foi detectado em 100% dos isolados clínicos nos estudos internacionais e regionais avaliados, incluindo análises conduzidas na Ásia, América do Sul e Europa (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; JIANG et al., 2022; YAMADA et al., 2025; TSILIPOUNIDAKI et al., 2023).

Tabela 3 –Frequência e distribuição geográfica dos genes para carbapenemases em isolados de *Acinetobacter baumannii*, no período de 2020 a 2025.

Gene detectado	Classe enzimática	Frequênc ia (%)	Região / População estudada	Referênci a
<i>blaOXA-51-1 ike</i>	D (intrínseco)	100	Global – presente em todos os isolados clínicos	JIANG et al., 2022; CASTANHEIRA et al., 2023; TSILIPOUNIDAKI et al., 2023
<i>blaOXA-21-1 ike</i>	D(intrínseco, variante de <i>blaOXA-51-like</i>)	3–7	Brasil, Índia, Egito, América do Sul	YAMADA et al., 2025; TSILIPOUNIDAKI et al., 2023; JIANG et al., 2022

<i>blaOXA-23-I</i> <i>ike</i>	D (adquirido)	60–100	Brasil, China, Egito, Tunísia, Ásia	CASTANHEIRA et al., 2023; YAMADA et al., 2025; JIANG et al., 2022
<i>blaOXA-24/</i> <i>40-like</i>	D (adquirido)	2,2–28,6	China, Egito, Europa	JIANG et al., 2022; Su et al., 2023
<i>blaOXA-58-I</i> <i>ike</i>	D (adquirido)	2,2–6,3	Ásia, África, América do Sul	JIANG et al., 2022; CASTANHEIRA et al., 2023
<i>blaOXA-72-I</i> <i>ike</i>	D (adquirido)	<5	Regiões asiáticas	JIANG et al., 2022
<i>blaNDM-1</i>	B (metalo-β-lacta mase)	8,8–44,1	Egito, Nigéria, Ásia	JIANG et al., 2022; MARHOON et al., 2025
<i>blaKPC-2</i>	A (serina-β-lacta mase)	até 25	Europa, Ásia	SU et al., 2023; GURUNG et al., 2022
<i>blaVIM,</i> <i>blaIMP</i>	B (metalo-β-lacta mase)	5–20	Regiões asiáticas e mediterrâneas	PULJKO, 2024; MACK et al., 2025
<i>blaGES,</i> <i>blaPER,</i> <i>blaVEB</i>	A (serina-β-lacta mase)	<10	Ásia e Mediterrâneo	KARAMAN et al., 2024

<i>blaOXA-23</i> + <i>ISAb1</i> (Tn2006)	D (com elemento móvel)	100	Brasil (CC2, 2020–2021)	YAMADA et al., 2025
--	------------------------------	-----	----------------------------	------------------------

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

5.3.2 Elementos genéticos móveis

Em análises genômicas realizadas entre 2020 e 2025, foram identificados diferentes elementos genéticos móveis em isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos. O elemento de inserção *ISAb1* foi detectado em posição a montante de genes *blaOXA*, atuando como promotor de transcrição e estando presente em alta frequência, principalmente nas combinações *ISAb1/blaOXA-23* e *ISAb1/blaOXA-51-like*, com ocorrência entre 27,5% e 95,2% dos isolados clínicos analisados em unidades de terapia intensiva na Ásia (JIANG et al., 2022; CASTANHEIRA et al., 2023).

Nos isolados brasileiros pertencentes ao complexo clonal CC2, coletados entre 2020 e 2021, o gene *blaOXA-23* foi identificado em duas cópias por genoma, inseridas em transposons Tn2006, com elementos *ISAb1* flanqueando o gene em orientação inversa (YAMADA et al., 2025). Nas mesmas amostras, foram observadas as ilhas genéticas AbGRI1-1 e AbGRI3, contendo genes *armA*, *strA*, *strB* e *tetB*, associados à resistência a aminoglicosídeos e tetraciclinas (YAMADA et al., 2025). Em dados globais de vigilância genômica, foram relatados transposons Tn2008 e Tn2009, contendo o gene *blaOXA-23* posicionado entre cópias de *ISAb1*, com frequência variando entre 12% e 30% dos isolados analisados (CASTANHEIRA et al., 2023). Em diferentes coortes hospitalares, plasmídeos conjugativos de grande porte foram identificados em até 68% das amostras, contendo *blaOXA-23* em combinação com *blaTEM-1*, *armA* e *sul1* (CASTANHEIRA et al., 2023; JIANG et al., 2022).

Em levantamentos moleculares conduzidos em unidades de terapia intensiva da Ásia, *ISAb125*, *ISAb4* e *ISAb10* foram detectados em associação com os genes *blaNDM-1* e *blaOXA-24/40*, com frequência entre 10% e 35%, sendo

predominantes em clones ST2 e ST208 (JIANG et al., 2022). A ocorrência de múltiplos elementos de inserção foi observada em até 41% dos genomas completos analisados por sequenciamento de nova geração (CASTANHEIRA et al., 2023).

Tabela 4 – Frequência e características de elementos genéticos móveis associados a genes blaOXA em *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos

Elemento genético	Gene associado	Frequência (%)	Local / Contexto	Fonte
ISAb1/blaOXA-51-lik e	blaOXA-51-like	27,5–95,2	Isolados clínicos hospitalares	JIANG et al., 2022
ISAb1/blaOXA-23	blaOXA-23	80–100	Global (943 isolados clínicos)	CASTANHEIRA et al., 2023
Tn2006 (ISAb1–blaOXA-23–ISAb1)	blaOXA-23	100	Brasil (CC2, 2020–2021)	YAMADA et al., 2025
Tn2008 / Tn2009	blaOXA-23	12–30	Ásia, Europa	CASTANHEIRA et al., 2023
AbGRI1-1 / AbGRI3	armA, strA, strB, tetB	95,5–100	Brasil (CC2, multicêntrico)	YAMADA et al., 2025
ISAb125 / ISAb4 / ISAb10	blaNDM-1, blaOXA-24/40	10–35	ICUs (China, Paquistão, Egito)	JIANG et al., 2022

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

5.3.3 Novas variantes

O aumento na diversidade genética entre os genes blaOXA e a identificação de novas variantes de oxacilinases em *Acinetobacter baumannii* são um desafio crescente para o controle e o tratamento das infecções causadas por esse patógeno. Essas variantes são resultantes de mutações pontuais em regiões catalíticas das enzimas que conferem maior eficiência hidrolítica sobre carbapenêmicos e podem reduzir a eficácia das opções terapêuticas disponíveis (CASTANHEIRA et al., 2023; HAO et al., 2025). Estudos recentes têm demonstrado que novas formas de OXA-type β -lactamases, muitas delas derivadas da subfamília OXA-51-like, vêm sendo detectadas com maior frequência em isolados clínicos da Ásia, África e América do Sul, refletindo uma rápida evolução e disseminação global de clones produtores dessas enzimas (JIANG et al., 2022; KLAMER et al., 2024).

A variante OXA-542, descrita em um isolado clínico resistente pertencente ao tipo de sequência ST2795Pas/ST3464Oxf, foi identificada com resistência a imipenem, meropenem e doripenem, apresentando aumento de 8 a 32 vezes nos valores de CIM quando expressa em *Escherichia coli* recombinante (HAO et al., 2025). A enzima apresentou energia de ligação de -7,2 kcal/mol para meropenem e interações catalíticas no resíduo Ser219, conforme ensaios enzimáticos e análises de modelagem molecular (HAO et al., 2025).

Estudos estruturais envolvendo variantes da subfamília OXA-51/OXA-66, incluindo OXA-82 (L167V), OXA-83 (I129L) e OXA-109 (P130Q), identificaram mutações localizadas nos loops catalíticos Ω e β 5– β 6, resultando em aumento da flexibilidade do sítio ativo e redução dos valores de KM para carbapenêmicos (KLAMER et al., 2024). As temperaturas de fusão (Tm) dessas variantes variaram entre 67°C e 72°C, indicando estabilidade estrutural comparável à enzima OXA-66 nativa (KLAMER et al., 2024).

Quadro 1 – Variantes OXA e características observadas

Variante	Mutação principal	Atividade observada	Fonte
OXA-82	L167V	Aumento de afinidade por doripenem	KLAMER et al., 2024
OXA-83	I129L	Redução de KM para carbapenêmicos	KLAMER et al., 2024
OXA-109	P130Q	Flexibilidade ampliada no sítio ativo	KLAMER et al., 2024
OXA-542	Substituições múltiplas	Resistência a imipenem, meropenem e doripenem	HAO et al., 2025

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

5.3.4 Mecanismos acessórios de resistência não enzimática

Além das carbapenemases, *Acinetobacter baumannii* apresenta outros mecanismos acessórios de resistência não enzimática, que potencializam o fenótipo multirresistente. Esses mecanismos incluem redução da permeabilidade da membrana externa, alterações em proteínas de porina (OmpA, CarO) e superexpressão de sistemas de efluxo da família RND (Resistance–Nodulation–Division), os quais promovem a extrusão ativa de antimicrobianos e compostos tóxicos (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; DE SOUZA et al., 2025). A interação entre esses mecanismos e a produção de oxacilinases amplifica os níveis de resistência aos carbapenêmicos e aminoglicosídeos, configurando um dos maiores desafios no tratamento de infecções por *A. baumannii* (JIANG et al., 2022; DE SOUZA et al., 2025).

As bombas de efluxo do tipo RND, especialmente AdeABC, AdeFGH e AdeIJK, foram detectadas com elevada frequência, estando adeB presente em 13 de 14 isolados multirresistentes, com superexpressão em 71% das amostras e mutações identificadas no sistema regulador AdeRS (DE SOUZA et al., 2025). A exposição a inibidores de efluxo, como CCCP e NMP, resultou em redução dos valores de CIM de imipenem e amikacina, sugerindo o envolvimento de efluxo ativo nos fenótipos resistentes (DE SOUZA et al., 2025).

Alterações em proteínas de membrana externa (OMPs) foram identificadas, incluindo perda da proteína CarO e redução da expressão das porinas OccAB1–4, com efeito de diminuição da permeabilidade a carbapenêmicos e β -lactâmicos (DE SOUZA et al., 2025).

Nas penicillin-binding proteins (PBPs), foram observadas alterações estruturais e perda de afinidade por β -lactâmicos, destacando-se deleções em PBP2, inserções em PBP6b e modificações em PBP7/8 (DE SOUZA et al., 2025). A deleção experimental de PBP7/8 foi associada a maior permeabilidade de membrana e redução da virulência em modelo animal (DE SOUZA et al., 2025).

Mutantes selecionados após exposição ao imipenem apresentaram superexpressão concomitante de OXA-51-like, AmpC e das bombas de efluxo AdeABC, com coocorrência de diferentes mecanismos de resistência sob pressão seletiva (YAMADA et al., 2025; DE SOUZA et al., 2025).

Quadro 2 – Mecanismos acessórios de resistência não enzimática em *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos

Mecanismo	Genes/proteínas envolvidas	Efeito	Referência
Bomba de efluxo RND	AdeABC (adeB)	Superexpressão em 71% dos isolados resistentes; mutações em AdeRS	DE SOUZA et al., 2025

Bomba de efluxo MFS	AbaF	Efluxo de fosfomicina; inibição restaura atividade antibiótica	DE SOUZA et al., 2025
Porina	CarO, OccAB1-4	Redução da permeabilidade a carbapenêmicos	DE SOUZA et al., 2025
Proteínas ligadoras de penicilina (PBPs)	PBP2, PBP6b, PBP7/8	Alterações estruturais e perda de afinidade a β -lactâmicos	DE SOUZA et al., 2025
Regulação por antibiótico	OXA-51-like, AdeABC, AmpC	Superexpressão induzida por imipenem	YAMADA et al., 2025; DE SOUZA et al., 2025

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

5.4 Aspectos Terapêuticos e Avanços Farmacológicos

5.4.1 Limitações e toxicidade dos tratamentos convencionais

As polimixinas, principalmente colistina e polimixina B, foram os antimicrobianos mais empregados no tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, apresentando taxas de suscetibilidade in vitro superiores a 90% dos isolados em diferentes regiões do mundo (ZHANG et al., 2024). Em estudo conduzido em hospital brasileiro, 661 isolados clínicos de *A. baumannii* apresentaram 100% de suscetibilidade à polimixina B entre 2020 e 2021 (YAMADA et al., 2025). Em outro estudo, realizado com 321 pacientes hospitalizados, foi observada suscetibilidade de 93% à polimixina B (ALRAHMANY et al., 2022).

As taxas de nefrotoxicidade associadas ao uso de colistina e polimixina B variaram entre 32% e 58%, conforme estudos internacionais realizados entre 2020 e 2024 (ZHANG et al., 2024). Em uma coorte brasileira, foi registrada nefrotoxicidade em 34% dos pacientes tratados com polimixina B (YAMADA et al., 2025). Outros

estudos relataram 36% (ALRAHMANY et al., 2022), 41% (GU et al., 2023) e até 50% de nefrotoxicidade em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (DE SOUZA et al., 2025).

A mortalidade hospitalar associada a infecções por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos foi elevada, mesmo com o uso de polimixinas como principal alternativa terapêutica. Entre 2020 e 2024, estudos internacionais relataram taxas variando de 38% a 67%, principalmente em pacientes tratados com polimixina B ou colistina (ZHANG et al., 2024). Em uma coorte retrospectiva com 321 pacientes hospitalizados, a mortalidade foi de 44%, com uso de polimixina B (ALRAHMANY et al., 2022). Em outro estudo, envolvendo 157 casos de bacteremia por CRAB, a mortalidade em 30 dias foi de 49,7%, sendo que 87% dos pacientes receberam colistina (GU et al., 2023). Uma análise multicêntrica em UTIs brasileiras registrou mortalidade de 46% entre pacientes com infecções por CRAB, associada à condição crítica dos pacientes de UTI, às opções terapêuticas limitadas disponíveis e a atrasos na introdução de terapia ativa, a maioria recebeu polimixina B como agente de resgate (DE SOUZA et al., 2025).

Em ensaios in vitro, observou-se atividade sinérgica entre colistina e rifampicina, com redução de duas a oito vezes nos valores de CIM combinada em comparação ao uso isolado dos fármacos (ZHANG et al., 2021). Em paralelo, em estudo clínico multicêntrico envolvendo 87 pacientes tratados com tigeciclina, observou-se suscetibilidade in vitro em 48,3% dos isolados e ocorrência de eventos gastrointestinais em 22% dos pacientes (SCOFFONE et al., 2025). Revisões clínicas apontam ainda taxas de resposta terapêutica entre 34% e 60%, variando conforme o tipo e o sítio de infecção (FALAGAS et al., 2021).

Tabela 5 – Atividade in vitro, toxicidade e desfechos clínicos associados ao uso de polimixinas em infecções por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos

População / Isolados (n)	Droga avaliada	Suscetibilidade de in vitro (%)	Nefrotoxicida de (%)	Mortalidade (%)	Estudo (ano)
661 isolados	Polimixina	100	34	44	YAMADA

clínicos	B				et al., 2025
391 pacientes críticos	Colistina / Polimixina B	91–96	32–58	38–67	ZHANG et al., 2024
321 pacientes hospitalizados	Polimixina B	93	36	44	ALRAHMANYy et al., 2022
157 pacientes com bacteremia por CRAB	Colistina	95	41	49,7	GU et al., 2023
214 pacientes em UTI	Colistina / Polimixina B	92	40–50	46	DE SOUZA et al., 2025

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

5.4.2 Avanços farmacológicos e novas combinações β -lactâmicas

A combinação sulbactam–durlobactam (SUL–DUR) é uma estratégia terapêutica recente no manejo de infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, desenvolvida com o objetivo de contornar os principais mecanismos de resistência mediados por β -lactamases. Nessa formulação, o sulbactam que é um inibidor de β -lactamases de natureza β -lactâmica que, apesar de apresentar afinidade por proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) de *A. baumannii*, possui atividade antibacteriana intrínseca limitada e clinicamente insuficiente quando utilizado isoladamente. O durlobactam atua como um potente inibidor de β -lactamases, com destaque para oxacilinases da classe D, e protege o sulbactam da degradação enzimática. Dessa forma, a combinação não exerce

atividade bactericida independente e deve ser empregada como terapia adjuvante, em associação a um antibiótico β -lactâmico ativo, como o meropenem (KAYE et al., 2023; DUBEY; HOPE, 2025; TAMMA et al., 2024).

Em dados de vigilância global conduzidos entre 2016 e 2021, abrangendo 4.171 isolados clínicos de 42 países, o antibiótico combinado sulbactam–durlobactam (SUL–DUR) apresentou suscetibilidade superior a 97%, resistência inferior a 1,7%, $\text{MIC}_{50} \leq 1 \text{ mg/L}$ e $\text{MIC}_{90} \leq 4 \text{ mg/L}$ (DE SOUZA et al., 2025). Ensaios enzimáticos demonstraram alta afinidade do durlobactam pelas enzimas OXA-23 e OXA-51-like, com $\text{IC}_{50} < 0,1 \mu\text{M}$ (DE SOUZA et al., 2025).

O ensaio clínico multicêntrico ATTACK avaliou 207 pacientes com infecção por CRAB, dos quais 125 receberam SUL–DUR e 82 colistina. A resposta clínica foi registrada em 62,8% e 61,2% dos pacientes, respectivamente. A mortalidade em 28 dias foi de 19% no grupo SUL–DUR e 32% no grupo colistina. A nefrotoxicidade foi observada em 12,4% e 33% dos pacientes, respectivamente (KAYE et al., 2023; MCLEOD et al., 2023). Em um relato clínico de meningite por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, foi observada erradicação bacteriana após 14 dias de tratamento com meropenem associado à formulação combinada de sulbactam–durlobactam (SUL–DUR), ambos inibidores de β -lactamases, utilizados como terapia adjuvante. As concentrações liquóricas alcançadas foram de 1,3–3,0 $\mu\text{g/mL}$ para sulbactam e 1,5–1,6 $\mu\text{g/mL}$ para durlobactam. O SUL–DUR é administrado como uma formulação combinada única, sendo essas concentrações individuais reportadas apenas para fins farmacocinéticos, e não atividade antibacteriana independente (TAMMA et al., 2024).

O cefiderocol, uma cefalosporina siderófora, foi avaliado em 423 isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos, apresentando taxa de suscetibilidade de 92,3%, com CIM_{50} de 0,5 $\mu\text{g/mL}$ e CIM_{90} de 2 $\mu\text{g/mL}$ (KOLLEF et al., 2023). No entanto, estudos já registram a emergência de resistência ao cefiderocol, a qual tem sido associada à inserção do elemento genético ISAbA36 no gene *pirA*, responsável pelo sistema de captação do fármaco (HUANG et al., 2024).

No caso do cefiderocol frente ao complexo *Acinetobacter baumannii*, o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) define como suscetíveis os isolados com CIM \leq 4 $\mu\text{g/mL}$ e como resistentes aqueles com CIM \geq 16 $\mu\text{g/mL}$, sendo considerados intermediários os valores de 8 $\mu\text{g/mL}$. Adicionalmente, abordagens baseadas em farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD), propostas pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), sugere que valores de CIM \leq 2 $\mu\text{g/mL}$ estão associados a maior probabilidade de eficácia clínica, embora não representem pontos de corte clínicos definitivos (CLSI, 2024; EUCAST, 2024).

A combinação cefepime–enmetazobactam foi analisada em 196 isolados produtores de oxacilinases, apresentando atividade inibitória em 68,4% das amostras, com CIM₅₀ de 8 $\mu\text{g/mL}$ e CIM₉₀ de 16 $\mu\text{g/mL}$ (SARGIANOU et al., 2025). De forma semelhante, a associação aztreonam–avibactam, testada em 154 isolados de *A. baumannii* coexpressando blaOXA-58 e blaNDM-1, apresentou atividade inibitória em 54,2% dos isolados e CIM₉₀ de 32 $\mu\text{g/mL}$ (DUBEY; HOPE, 2025).

Quadro 3 – Principais agentes antimicrobianos e associações terapêuticas avaliadas em isolados de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos

Agente / Associação	Classe	Eficácia observada	Eventos adversos	Fontes
Polimixinas (B e colistina)	Polipeptídeo	Atividade in vitro; resposta clínica variável	Nefrotoxicidade (>50%), neurotoxicidade (até 10%)	KUBIN et al., 2025
Tigeciclina	Glicilciclina	Atividade variável; limitada em pneumonias	Náuseas e vômitos	SCOFFONE et al., 2025
Sulbactam–Durlobactam	β -lactâmico / inibidor de β -lactamase	Eficácia não inferior à colistina	Nefrotoxicidade reduzida (12,4% vs 33%)	MCLEOD et al., 2023; Falagas et al., 2025
Cefiderocol	β -lactâmico	Suscetibilidade	Efeitos leves	KOLLEF et al.,

	(cefideróforo)	>90%; sinergia com β -lactâmicos	(diarreia, elevação de enzimas hepáticas)	2023; HUANG et al., 2024
Cefepime–Enmetazobactam	β -lactâmico	Atividade in vitro variável	—	SARGIANOU et al., 2025
Aztreonam–Avibactam	β -lactâmico (monobactâmico)	Atividade in vitro variável	—	DUBEY; HOPE, 2025

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

6 CONCLUSÃO

Observou-se ampla e crescente disseminação de resistência a carbapenêmicos em *Acinetobacter baumannii*, especialmente em ambientes hospitalares críticos, com destaque para a predominância do complexo clonal CC2 e a alta frequência dos genes blaOXA-23 e blaOXA-51-like em isolados clínicos. A alta taxa de resistência a imipenem e meropenem, observada tanto em âmbito nacional quanto internacional, reforça o caráter global e multifatorial desse problema de saúde pública.

As polimixinas permaneceram como uma das opções terapêuticas de maior eficácia, embora associadas a elevada incidência de nefrotoxicidade. A introdução da combinação sulbactam–durlobactam representa um avanço farmacológico significativo, por oferecer atividade ampliada contra isolados resistentes e melhor perfil de segurança. De forma complementar, novas formulações β -lactâmicas, como cefiderocol e cefepime–enmetazobactam, demonstraram potencial terapêutico relevante, ainda que demandem maior validação clínica e vigilância para o monitoramento de resistência emergente.

Esses achados reforçam a necessidade contínua de vigilância epidemiológica, uso racional de antimicrobianos e investimento em novas alternativas terapêuticas, para reduzir o impacto das infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos.

REFERÊNCIAS

- ALRAHMANY, M. et al. Clinical outcomes of polymyxin B therapy in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 31, p. 112–119, 2022.
- CASTANHEIRA, M.; MENDES, R. E.; GALES, A. C. Global surveillance of oxacillinases in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 67, n. 2, p. 201–210, 2023.
- DE SOUZA, V. R. et al. Clinical and molecular profile of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazilian ICUs. *Revista Brasileira de Infectologia*, v. 29, n. 1, p. 33–45, 2025.
- DUBEY, D.; HOPE, R. Novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics*, v. 14, p. 121–133, 2025.
- FALAGAS, M. E. et al. Clinical experience with tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, p. 81–89, 2021.
- GU, D. et al. Thirty-day mortality in bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, p. 331–345, 2023.
- HAO, Y. et al. Characterization of a novel OXA-542 variant conferring carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 80, p. 912–919, 2025.
- HUANG, T. et al. Mechanisms of cefiderocol resistance in *Acinetobacter baumannii*: global surveillance study. *Microbial Drug Resistance*, v. 30, n. 1, p. 22–32, 2024.
- JIANG, M. et al. Prevalence of oxacillinase genes and insertion elements in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Infection and Drug Resistance*, v. 15, p. 1775–1790, 2022.
- KAYE, K. S. et al. Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam for infections caused by *Acinetobacter baumannii*. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 23, p. 87–99, 2023.
- KEBRIAEE, S. et al. Molecular characterization of carbapenemase genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology*, v. 16, p. 333–342, 2025.
- KOLLEF, M. et al. Cefiderocol activity against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates: multicenter surveillance study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 63, n. 2, p. 102–110, 2023.
- KUBIN, C. J. et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in the post-COVID-19 era. *Clinical Infectious Diseases*, v. 78, p. 412–425, 2025.

- KURIHARA, T. *et al.* Environmental persistence of *Acinetobacter baumannii* in hospital ICUs. *BMC Infectious Diseases*, v. 20, p. 451–459, 2020.
- MCLEOD, C. M. *et al.* Comparative outcomes of sulbactam–durlobactam versus colistin therapy for CRAB infections. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 29, p. 106–117, 2023.
- SARGIANOU, M. *et al.* In vitro activity of cefepime–enmetazobactam against *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Chemotherapy*, v. 37, p. 59–66, 2025.
- SCOFFONE, V. *et al.* Tigecycline susceptibility and adverse effects in MDR *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Antibiotics*, v. 14, p. 111–119, 2025.
- TAMMA, P. D. *et al.* Case report: successful treatment of meningitis due to CRAB with sulbactam–durlobactam. *Antimicrobial Therapy Reports*, v. 12, p. 145–151, 2024.
- YAMADA, K. *et al.* Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Brazilian hospitals (2020–2021). *Revista da Sociedade Brasileira de Microbiologia*, v. 56, n. 4, p. 222–237, 2025.
- ZHANG, J. *et al.* Synergistic effects of polymyxin B and rifampicin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 188–199, 2024.