



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CIDADE UNIV. PROF. JOSÉ ALOÍSIO DE CAMPOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA - DBI**

GABRIELA LUIZA SANTOS VIEIRA

***Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE: AVANÇOS E DESAFIOS DA ÚLTIMA
DÉCADA**

**SÃO CRISTÓVÃO
2025**

GABRIELA LUIZA SANTOS VIEIRA

***Acinetobacter baumannii* multirresistente: avanços e desafios da última década**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de
Sergipe (UFS), como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof. Dra. Ana Andréa Teixeira
Barbosa

SÃO CRISTÓVÃO

2025

GABRIELA LUIZA SANTOS VIEIRA

***Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE: AVANÇOS E DESAFIOS DA ÚLTIMA DÉCADA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe (UFS), como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

São Cristóvão, 07 de abril de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora

Prof^a. Dr^a. Ana Andréa Teixeira Barbosa
Universidade Federal de Sergipe

Membro da banca examinadora (1)

Prof^a. Dr^a. Maíra Pompeu Martins
Universidade Federal de Sergipe

Membro da banca examinadora (2)

Prof^o. Dr^o. Flávio Henrique Ferreira Barbosa
Universidade Federal de Sergipe

Dedico esse trabalho aos meus pais, Daniel e Edna Vieira, e aos meus irmãos Felipe, Daniela e Pedro.

Agradecimentos

Agradeço a todos que acompanharam minha trajetória durante a graduação, principalmente os meus familiares por serem minha base, fonte de força e segurança, tudo que sou e serei é graças a vocês e por vocês.

Aos meus companheiros inseparáveis da universidade, Kauan e Mariana, que deixaram essa fase mais leve e descontraída, é sempre uma honra partilhar momentos únicos com vocês.

Aos amigos que encontrei ao longo da vida: Maria Eduarda, Luana, Jhennyfer, Fernando, Guilherme e Ricardo pelas vivências e memórias formadas que jamais serão esquecidas.

À minha orientadora, Ana Andréa, por ter sido uma excelente professora e por ter repassado com maestria seus ensinamentos e o amor pela microbiologia. Serei eternamente grata pela paciência, compreensão e disponibilidade durante o tempo em que fui sua aluna, monitora, estagiária e iniciante científica.

Ao laboratório de bacteriologia, do Departamento de Morfologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS), pelo suporte, amizades e dedicação dos professores durante a minha formação. E uma menção especial à Luciana, técnica que sempre esteve presente e tornou-se indispensável, por quem sempre terei um carinho enorme.

"I'mma keep running

'Cause a winner doesn't quit on themselves"

– Beyoncé e Kendrick Lamar

RESUMO

Acinetobacter baumannii é um patógeno nosocomial com alta prevalência, especialmente em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs). Sua resistência antimicrobiana é uma preocupação constante nesses ambientes, exigindo atenção e estratégias eficazes para controle e tratamento. Em 2017, diante dos desafios que esse microrganismo representa para os profissionais de saúde, a Organização Mundial da Saúde o classificou como um patógeno de prioridade crítica por ser resistente a carbapenem. *A. baumannii* mostra-se cada vez mais persistente e propenso a proliferação em ambiente hospitalar, além de também estar presente em amostras ambientais, como solo e água e em alimentos. Diversos mecanismos de resistência a antibióticos têm sido associados a esse patógeno, incluindo a produção de β -lactamases, bombas de efluxo e a formação de biofilmes, que comprometem a eficácia dos antibióticos. Além disso, o uso abusivo e a prescrição excessiva de antibióticos, como os carbapenêmicos, têm contribuído significativamente para a seleção de linhagens resistentes. *A. baumannii* representa um sério problema para a saúde pública devido ao seu perfil de resistência a múltiplos antibióticos, o que torna o tratamento das infecções causadas por essa bactéria mais difícil. O objetivo deste trabalho é demonstrar a resistência a antibióticos em *Acinetobacter baumannii* e suas implicações para a saúde pública, por meio de uma revisão literária abrangente dos últimos dez anos. Esse trabalho abordará os desafios do tratamento das infecções causadas por essa bactéria, além de sua crescente disseminação em ambientes hospitalares e comunitários. Também serão discutidos os genes de resistência identificados e as principais estratégias para o controle desse patógeno, incluindo medidas de vigilância, uso racional de antimicrobianos e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Genes; Terapia antimicrobiana; Vigilância epidemiológica; Disseminação ambiental.

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is a highly prevalent nosocomial pathogen, especially in intensive care units (ICUs). Its antimicrobial resistance is a constant concern in these settings, requiring attention and effective strategies for control and treatment. In 2017, given the challenges that this microorganism poses to healthcare professionals, the World Health Organization classified it as a critical priority pathogen due to its resistance to carbapenems. *A. baumannii* has shown itself to be increasingly persistent and prone to proliferation in hospital environments, in addition to also being present in environmental samples, such as soil and water, and in food. Several antibiotic resistance mechanisms have been associated with this pathogen, including the production of β -lactamases, efflux pumps, and the formation of biofilms, which compromise the efficacy of antibiotics. In addition, the abusive use and overprescription of antibiotics, such as carbapenems, have significantly contributed to the selection of resistant strains. *A. baumannii* represents a serious public health problem due to its resistance profile to multiple antibiotics, which makes the treatment of infections caused by this bacterium more difficult. The objective of this work is to demonstrate antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* and its implications for public health, through a comprehensive literature review of the last ten years. This work will address the challenges of treating infections caused by this bacterium, in addition to its increasing dissemination in hospital and community settings. The resistance genes identified and the main strategies for controlling this pathogen will also be discussed, including surveillance measures, rational use of antimicrobials and the development of new therapeutic approaches.

Keywords: Genes; Antimicrobial therapy; Epidemiological surveillance; Environmental dissemination.

Listas de abreviaturas e siglas

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*

AAC: Acetiltransferases

ANT: Nucleotidiltransferases

APH: Fosfotransferases

DNA: Ácido desoxirribonucleico

GC1: Clone 1 disseminado globalmente

IMP: Imipenemase

KPCs: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

MBLs: Metallo- β -lactamases

MDR: Resistente a múltiplos medicamentos

NDM: New Delhi metallo- β -lactamase

OMS: Organização Mundial da Saúde

OMVs: Vesículas de membrana externa

OXAs: Oxacilinases

PEtN: Fosfoetanolamina

RND: Resistance-Nodulation-Division

UFS: Universidade Federal de Sergipe

UTIs: Unidades de terapia intensiva

VIM: Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase

Lista de figuras

Figura 1: Processo de seleção dos artigos para a realização da monografia.....	5
Figura 2: Disseminação ambiental de <i>A. baumannii</i>	8
Figura 3: Avanços terapêuticos no combate a <i>A. baumannii</i>	18

Lista de quadros

Quadro 1: Principais genes de resistência a antibióticos associados a *A. baumannii*..
11

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. Objetivo Geral.....	3
2.2. Objetivos específicos.....	3
3. METODOLOGIA.....	4
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
4.1. Prevalência de <i>A. baumannii</i> resistente a antibióticos em diferentes ambientes.....	6
4.2. Principais mecanismos de resistência a antibióticos em <i>Acinetobacter baumannii</i>	9
4.3. Opções terapêuticas e perspectivas de inovação no combate à resistência antimicrobiana em <i>Acinetobacter baumannii</i> : desafios e direções futuras.....	14
4.4. Impactos da resistência de <i>A. baumannii</i> na saúde pública.....	18
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

1. INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana representa um desafio crescente e alarmante na medicina moderna, colocando em risco a eficácia dos tratamentos antimicrobianos e, consequentemente, a saúde pública global. Esse fenômeno ocorre devido a seleção de linhagens bacterianas capazes de resistir à ação dos antibióticos que normalmente seriam eficazes para erradicar as bactérias (OMS, 2021). Eles não só postergam a duração e a gravidade das infecções, como também elevam os custos associados ao tratamento e à gestão das doenças (Borg et al., 2020).

O primeiro antibiótico utilizado na medicina foi descoberto em 1928 por Alexander Fleming, que observou que um fungo do gênero *Penicillium* produzia uma substância capaz de impedir o crescimento da *Staphylococcus aureus*. Em 1940, doze anos após sua descoberta, a penicilina foi utilizada pela primeira vez na medicina humana (Tan & Tatsumura, 2015). No entanto, devido ao uso indiscriminado deste medicamento, as primeiras linhagens resistentes à penicilina passaram a ser isoladas a partir de 1960 (Costa & Silva Júnior, 2017).

O uso excessivo e inapropriado de antibióticos continua sendo uma das principais causas da disseminação da resistência. A prescrição imprópria, o uso não indicado e a automedicação são fatores que contribuem para a disseminação da resistência (Laxminarayan et al., 2020).

Diante da emergência em nível de saúde pública relacionada à resistência a antibióticos, a Organização Mundial da Saúde (OMS), visando auxiliar nas medidas de intervenção necessárias na saúde pública mundial, publicou uma lista de patógenos bacterianos prioritários. Nessa lista, os patógenos são categorizados em grupos de crítica, alta ou média prioridade de acordo com o potencial de resistência à drogas e a gravidade da doença que causam. Entre os patógenos, está a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem, liderando o grupo crítico (OMS, 2017). Em 2024 a OMS realizou alterações nas colocações dos patógenos na lista de acordo com a importância clínica atual deles, o grupo crítico tornou-se composto por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem, seguido por *Escherichia coli* resistente a cefalosporina e por último, *A. baumannii* resistente a carbapenem.

A. baumannii foi classificado como um patógeno de prioridade crítica pela OMS devido ao surgimento de linhagens resistentes a carbapenêmicos, antibióticos beta-lactâmicos. Essas linhagens representam um risco significativo para a saúde pública, pois estão associadas a altas taxas de mortalidade em pacientes infectados,

resultando em opções limitadas de tratamento. A resistência se deve à capacidade das carbapenemases em quebrar ligações químicas de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenêmicos, inviabilizando seu efeito terapêutico (Almeida et al., 2023).

A. baumannii é uma bactéria Gram-negativo, com forma cocobacilar, encapsulada e aeróbica, caracterizada por não fermentar a glicose (Shi J. et al., 2024). De distribuição cosmopolita, essa bactéria é conhecida por sua resistência a condições de baixa umidade e pela capacidade de persistir em superfícies e instrumentos hospitalares, tornando-se um grande desafio para o controle de infecções (Ahuatzin-Flores et al., 2024). Além disso, a seleção frequente de linhagens resistentes aos antibióticos usados em seu controle torna o tratamento e manejo dessa bactéria um desafio significativo para a saúde pública (Ahuatzin-Flores et al., 2024). Por ser um microorganismo oportunista, causa infecções quando o hospedeiro está com baixa imunidade, sendo responsável por cerca de 80% da pneumonia hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica (Mohd Sazilly Lim et al., 2021). Mas também, pode afetar feridas, infecções supurativas e em casos raros causar meningite, endocardite e infecções oculares (Bush & Vazquez-Pertejo, 2022).

Diante do cenário alarmante da resistência a antibióticos em *A. baumannii*, é fundamental compreender suas implicações para a saúde pública. As infecções causadas por esse patógeno, especialmente em ambientes hospitalares, têm se tornado cada vez mais difíceis de tratar, comprometendo os resultados clínicos e aumentando a morbidade e mortalidade (Queiroz et al., 2022). Portanto, esta revisão literária visa abordar os mecanismos de resistência e as estratégias de controle deste patógeno, contribuindo para o desenvolvimento de políticas de saúde que enfrentam essa crescente ameaça e garantam a segurança do paciente em todo o mundo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Verificar o perfil de resistência a antibióticos em *Acinetobacter baumannii* e suas implicações para a saúde pública por meio de uma revisão da literatura científica publicada na última década.

2.2. Objetivos específicos

1. Analisar a epidemiologia da resistência em *A. baumannii*, com ênfase na disseminação de cepas multirresistentes em ambientes hospitalares e na comunidade.
2. Descrever os principais mecanismos de resistência a antibióticos exibidos por *A. baumannii*, incluindo a produção de enzimas, alterações na membrana externa e modificações do alvo ao antibiótico.
3. Avaliar o impacto clínico da resistência aos antibióticos no tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*, incluindo o tratamento da morbidade e mortalidade.
4. Explorar as estratégias atuais e emergentes para combater a resistência aos antibióticos em *A. baumannii*, como o uso racional de antibióticos, o desenvolvimento de novos antimicrobianos e terapias alternativas.
5. Analisar os impactos da resistência de *A. baumannii* na saúde pública, incluindo custos, mortalidade, e morbidade associados a infecções causadas por essa bactéria.

3. METODOLOGIA

Este trabalho constitui uma revisão bibliográfica dos trabalhos científicos publicados nos últimos dez anos (2014-2024) sobre *Acinetobacter baumannii*. A análise foi feita com base em artigos científicos publicados em revistas internacionais, disponíveis nas plataformas PubMed, ScienceDirect e SciELO. Os termos de pesquisa utilizados nessas bases foram: “resistance, resistance mechanisms, antibiotic, polymyxin, carbapenems, beta-lactams, biofilms, penicillin e antimicrobial”, combinados com *Acinetobacter baumannii*. Foram incluídos estudos experimentais, revisões sistemáticas, artigos de revisão, estudos clínicos, e relatos de casos (Figura 1).

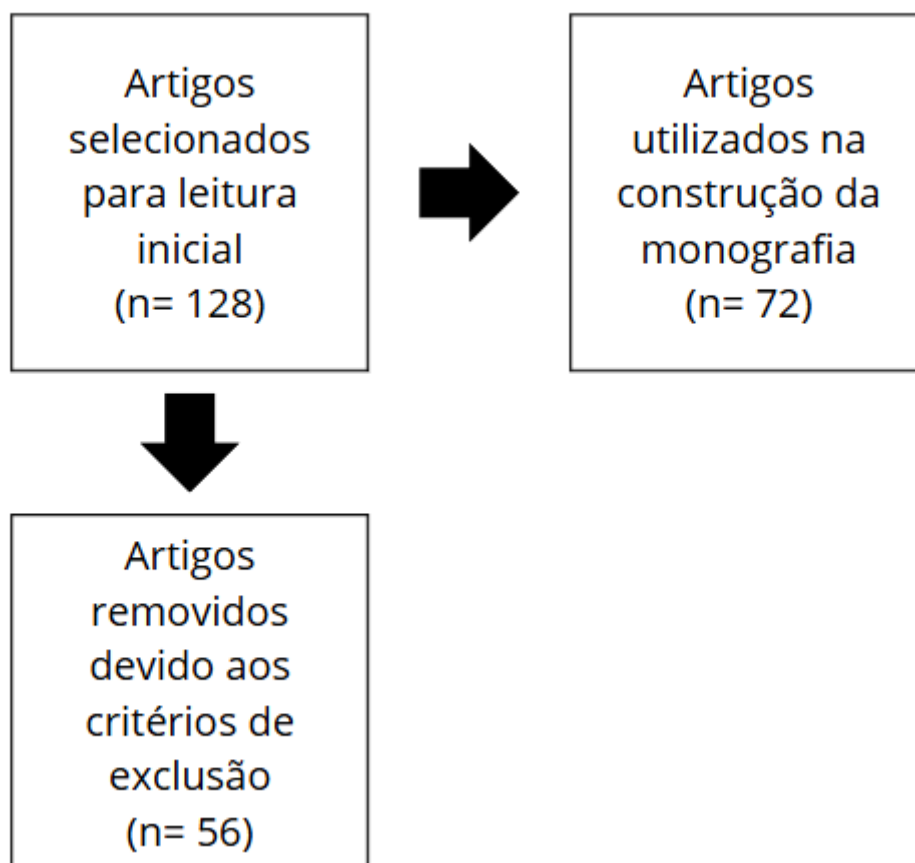
Após a busca inicial, os artigos foram filtrados pela leitura dos títulos e resumos para avaliar a relevância do tema. Em seguida, foi feita uma leitura completa dos artigos selecionados, extraindo informações essenciais sobre os mecanismos de resistência, prevalência de linhagens resistentes, e estratégias de controle de infecção. Foram excluídos artigos não originais, que não forneçam dados pertinentes a temática ou incoerentes. Esses critérios ajudaram a garantir que a revisão incluísse apenas os artigos mais relevantes e de alta qualidade, proporcionando uma visão abrangente e com fontes seguras sobre a resistência de *Acinetobacter baumannii* na última década.

Os dados extraídos foram organizados e sintetizados de acordo com os temas centrais do estudo. Para a interpretação dos achados, foram realizadas análises qualitativas, utilizando abordagens como:

- Análise temática, para identificar e agrupar os principais temas nos estudos, como mecanismos de resistência, genes, disseminação em ambientes comunitários e hospitalares e as estratégias de enfrentamento clínico;
- Análise de conteúdo voltada para a categorização das informações, permitindo uma compreensão e organização dos dados sobre o patógeno;
- Análise de tendências, examinando a literatura científica ao longo de 10 anos para analisar como as estratégias terapêuticas e as políticas de saúde pública evoluíram em resposta a essas tendências;
- Análise crítica, avaliando a qualidade metodológica dos estudos científicos revisados através da identificação de áreas onde a pesquisa é limitada ou inconsistente.

Essas análises qualitativas contribuíram para uma compreensão ampla e crítica sobre a resistência antimicrobiana em *Acinetobacter baumannii*, suas implicações na prática clínica e os desafios enfrentados por profissionais de saúde.

Figura 1: Processo de seleção dos artigos para a realização da monografia.



Fonte: formulado pela autora.

Para a construção desta figura, foram analisados, selecionados e contabilizados os artigos publicados sobre *A. baumannii* que eram pertinentes ao tema.

Os critérios de exclusão adotados nesta revisão foram estabelecidos para assegurar a qualidade e a relevância dos estudos analisados. Foram excluídos artigos que não apresentavam aderência ao tema central ou não abordavam dados relevantes sobre os mecanismos de resistência ou estratégias terapêuticas e de controle. Estudos com metodologia inconsistente, sem fundamentação adequada ou com conclusões pouco embasadas também não foram considerados. Esses critérios contribuíram para garantir que a seleção abrangesse apenas estudos diretamente relacionados à temática proposta.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Prevalência de *A. baumannii* resistente a antibióticos em diferentes ambientes

Inicialmente, *A. baumannii* era frequentemente associado a ambientes hospitalares, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), onde os pacientes estão mais suscetíveis a infecções nosocomiais (Ghajavand et al., 2015). Por ser um patógeno oportunista, os pacientes debilitados são acometidos por infecções graves, incluindo pneumonia, infecções do trato urinário, septicemia e infecções em feridas cirúrgicas (Ghajavand et al., 2015). A prevalência dessa bactéria nesse ambiente tem aumentado nas últimas décadas, devido a resistência a diversos antibióticos, tornando o tratamento dessas infecções um desafio crescente (Tacconelli et al., 2018).

Entretanto, esse patógeno passou a ser detectado com frequência cada vez maior em ambientes comunitários (Milligan et al., 2023; Figura 2). Em um trabalho realizado por Anane et al. (2019), *A. baumannii* resistente a cefalosporinas, foi isolado a partir de amostras de um matadouro em Mthatha na África do Sul, e o estudo revelou que 98% dos isolados foram resistentes a piperacilina/tazobactam e 70% a outras classes de antibióticos, como ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem e meropenem.

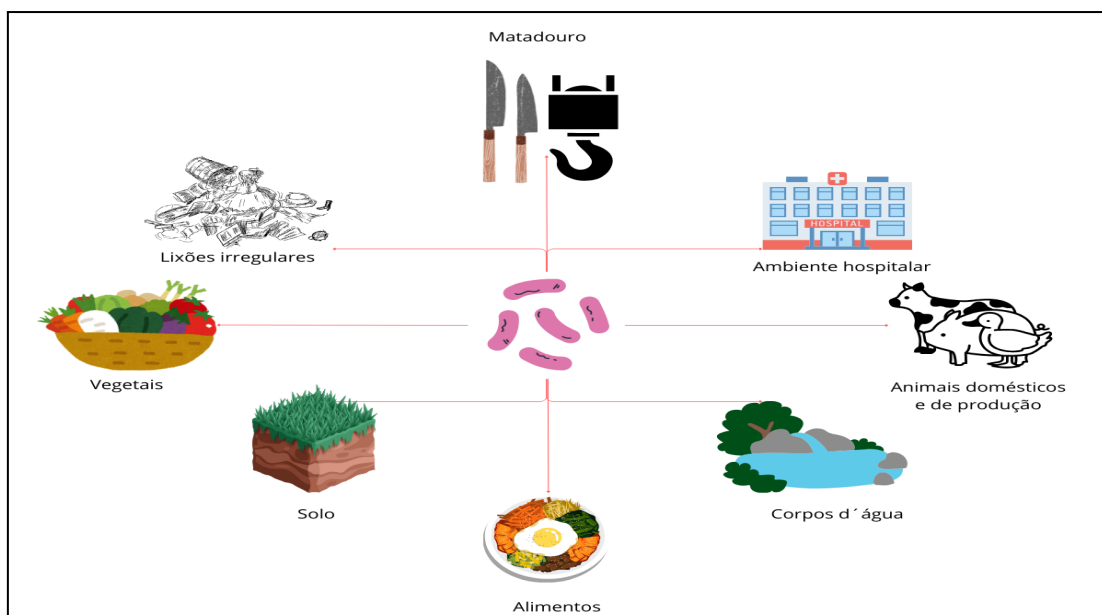
Em estudos recentes, Milligan et al. (2023) e Ahuatzin-Flores et al. (2024) investigaram a prevalência de *A. baumannii* em diferentes habitats, como: ambientes hospitalares, corpos d'água, solo, vegetais e alimentos. Os estudos foram realizados na África do Sul, Índia, Arábia Saudita e Japão e destacam a importância de monitorar essa bactéria como patógeno ambientalmente relevante, dado seu impacto potencial na saúde pública, no meio ambiente e as possíveis rotas de transmissão aos seres humanos. A detecção desta bactéria em águas residuais e em corpos d'água não tratadas aumenta a probabilidade de sua disseminação para o solo e plantas, representando um risco potencial para a saúde humana, especialmente devido à transferência de genes de resistência entre organismos aquáticos e humanos (Milligan et al., 2023). Apesar de ainda haver controvérsias a respeito da natureza exata dos reservatórios naturais do patógeno, os estudos indicam que, além de ambientes hospitalares, a presença de *Acinetobacter baumannii* em ambientes naturais pode ser uma fonte significativa de infecções, tornando essencial

o desenvolvimento de estratégias eficazes de controle e prevenção, tanto em hospitais quanto em comunidades (Milligan et al., 2023).

A prevalência de *Acinetobacter baumannii* tem sido amplamente relatada em diversas regiões, refletindo sua capacidade de persistir em diferentes ambientes e se disseminar com eficiência. Estudos identificaram até 41% de prevalência desse patógeno em amostras de solo na província do Cabo Oriental, África do Sul (Kanafani et al., 2024). Na Índia, cepas de *A. baumannii* em solo foram resistentes a uma variedade de antibióticos, como fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos (Kanafani et al., 2024). Além disso, em uma fazenda no Japão, o patógeno foi identificado em vegetais frescos e em saladas prontas para consumo, destacando possíveis rotas de transmissão para humanos (Kanafani et al., 2024).

Ademais, Hrenovic et al. (2017) realizaram o isolamento de três cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, provenientes de um lixão ilegal na Croácia. O local utilizado para o descarte de resíduos industriais entre 1955 e 1990, foi posteriormente abandonado e transformado em lixão ilegal. As cepas isoladas apresentaram resistência a carbapenêmicos, fluoroquinolonas, penicilinas inibidores de β -lactamase e aminoglicosídeos, enquanto permaneceram sensíveis à gentamicina, tobramicina e colistina (Hrenovic et al., 2017). A hipótese levantada pelos autores foi de que a origem dos isolados de *A. baumannii* no solo do lixão estava associada ao descarte ilegal de resíduos hospitalares no lixão (Hrenovic et al., 2017).

Figura 2: Disseminação ambiental de *A. baumannii*.



Fonte: formulado pela autora.

Legenda: A figura foi construída com base nos locais citados nos estudos mencionados no texto.

As cepas resistentes de origem animal apresentam um desafio no entendimento da disseminação de linhagens de *A. baumannii* resistentes devido à escassez de trabalhos publicados, especialmente em países em desenvolvimento. (Dickstein et al., 2018).

A. baumannii tem sido identificado como um patógeno nosocomial em ambientes veterinários, o que representa uma preocupação crescente, especialmente devido à resistência a antibióticos críticos (gentamicina, piperacilina, meropenem e carbapenêmicos) (Mateo-Estrada et al., 2022). A bactéria foi observada em isolados provenientes de animais domésticos, como cães e gatos, e de animais de produção criados em sistemas intensivos (Holmström et al., 2022). O uso inadequado e excessivo de antibióticos na medicina veterinária pode contribuir para a seleção de linhagens resistentes (Holmström et al., 2022). Um estudo recente analisou 21 cepas de *A. baumannii* isoladas de infecções em cães e gatos, identificando que 34,78% dos isolados apresentaram perfil multirresistente (Holmström et al., 2022). A presença de genes *blaVIM* e *blaIMP*, associados à resistência a carbapenêmicos, foi observada nessa bactéria, destacando a importância da vigilância microbiológica em ambientes veterinários para conter a disseminação de linhagens resistentes (Holmström et al., 2022). Além disso, há evidências de semelhanças genéticas entre as cepas oriundas de animais e de

humanos, sugerindo uma possível transmissão cruzada (Mateo-Estrada et al., 2022). A disseminação de linhagens resistentes em animais e o baixo número de opções terapêuticas disponíveis reforça a necessidade de vigilância e pesquisa urgentes, para minimizar os riscos à saúde pública (Holmström et al., 2022).

4.2. Principais mecanismos de resistência a antibióticos em *Acinetobacter baumannii*

Nos últimos dez anos foram publicados um total de 10.326 artigos, nas plataformas de busca como PubMed, ScienceDirect e SciELO, sobre *Acinetobacter baumannii*, dos quais 6.681 abordam a resistência a antibióticos e 1.574 exploram seus mecanismos de resistência. Os mecanismos de resistência podem ser categorizados em três grupos principais: i) a redução da permeabilidade da membrana, impedindo que o medicamento alcance seu alvo; ii) a proteção do alvo do antibiótico por meio de mutações genéticas; iii) a inativação dos antimicrobianos por processos de hidrólise (Kyriakidis et al., 2021). Vários genes de resistência têm sido associados a esse microrganismo, incluindo *bla*OXA-23 e *bla*OXA-24/40, como os principais determinantes da resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* (Kyriakidis et al., 2021). Além disso, linhagens resistentes têm sido isoladas tanto em ambientes hospitalares quanto comunitários ao redor do mundo (Quadro 1).

Esses mecanismos de resistência estão frequentemente associados à capacidade de *A. baumannii* de sobreviver e se propagar em ambientes hostis, como hospitais e comunidades. Nesse contexto, a resistência por redução da permeabilidade envolve modificações nas estruturas celulares que dificultam o acesso do fármaco ao alvo (Kuo et al., 2022). Entre os mecanismos relacionados à redução da permeabilidade em *A. baumannii*, destaca-se a alteração ou perda de porinas, proteínas essenciais para a passagem de moléculas através da membrana externa (Kuo et al., 2022). As mutações em porinas como *OmpA* e *OprD* dificultam a entrada de antibióticos, como os carbapenêmicos (Kuo et al., 2022). Além das porinas, Jiang et al (2020), descreveram que a modificação na camada lipídica de *A. baumannii* resultou na modificação de permeabilidade, dificultando a entrada de antibióticos como polimixinas. Ademais, a modificação da permeabilidade da membrana externa também tem sido associada à resistência à gentamicina (Castanheira et al., 2023).

Como a modificação na permeabilidade, as bombas de efluxo também contribuem para a resistência bacteriana impedindo que o medicamento alcance seu alvo. Uma vez que a droga entra no citoplasma da célula, as bombas de efluxo facilitam sua remoção para o meio externo antes de sua interação com a molécula alvo (Verma et al., 2021). A presença de bombas de efluxo em *A. baumannii*, como as do tipo *Resistance-Nodulation-Division* (RND), desempenha um papel crucial nesse processo, expulsando os antimicrobianos da célula e reduzindo sua eficácia terapêutica (Verma et al., 2021).

O sistema de efluxo AdeABC, composto pelos genes *adeA*, *adeB* e *adeC*, é um dos principais responsáveis pela resistência a antibióticos como aminoglicosídeos, tetraciclinas e carbapenêmicos (Higgins et al., 2021). O gene *adeA* codifica uma proteína de membrana multifuncional, *adeB* é responsável pela bomba de efluxo que expulsa antibióticos como aminoglicosídeos, e *adeC* codifica uma proteína de membrana externa, todos contribuindo para o mecanismo de resistência (Higgins et al., 2021). A modulação da expressão desses sistemas de efluxo é uma das estratégias que *A. baumannii* emprega para manter sua resistência, o que torna a investigação desses mecanismos essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (Higgins et al., 2021).

Em relação à proteção do alvo, mutações nos locais de ligação dos antibióticos impedem a ligação adequada dos fármacos, comprometendo sua ação bactericida (Riveros-Mckay et al., 2022). Genes como *gyrA* e *parC* estão frequentemente envolvidos nesse processo em *A. baumannii*, com mutações associadas à resistência a carbapenêmicos, quinolonas e outros antibióticos (Lee et al., 2016; Souza et al., 2022). A resistência à colistina em *A. baumannii* é principalmente atribuída a modificações no lipídio A, um componente do lipopolissacarídeo. Essas alterações afetam a interação com o medicamento por meio de modificações mediadas por mutações no sistema regulatório PmrAB, que promovem a adição de fosfoetanolamina (PEtN) e galactosamina ao lipídio A. Esse processo resulta na diminuição da eficácia do fármaco (Harding et al., 2017). Mutações nos ribossomos, especialmente nos genes *rpsL* e *rrs*, também reduzem a afinidade dos aminoglicosídeos pelos seus alvos (Lee et al., 2016).

Outro mecanismo de resistência importante em *A. baumannii* envolve a produção de enzimas que inativam os antibióticos, especialmente as betalactamases. Essas enzimas desempenham um papel fundamental na resistência

aos carbapenêmicos e a outros antibióticos beta-lactâmicos. A ação das betalactamases ocorre pela hidrólise do anel beta-lactâmico dos antibióticos, inativando-os antes que possam atingir seu alvo na bactéria (Rodrigues et al., 2021).

Quadro 1: Principais genes de resistência a antibióticos associados a *A. baumannii*.

Gene	Codifica	Confere Resistência a	Fonte	País onde foi isolada	Referência bibliográfica
<i>blaOXA-24</i>	Enzima	Carbapenêmicos	Hospitalar (humano)	Brasil, Índia, China, Egito, Itália, França e Reino Unido	VURAL et al., (2022)
<i>blaOXA-40</i>	Enzima	Carbapenêmicos	Hospitalar (humano)	Brasil, Índia, China, Egito, Itália, França e Reino Unido	VURAL et al., (2022)
<i>blaOXA-23</i>	Enzima	Carbapenêmicos	Hospitalar (humano)	Brasil, Índia, Itália, França e Reino Unido	VURAL et al., (2022)
<i>blaOXA-58</i>	Enzima	Carbapenêmicos	Hospitalar (humano)	Brasil, Índia, China e Egito	VURAL et al., (2022)
<i>blaNDM-1</i>	Enzima	Carbapenêmicos	Hospitalar (humano)	Índia	JONES et al., (2014)
VIM	Enzima	Beta-lactâmicos	Hospitalar (humano)	Coreia	THACHARODI et al., (2024)
IMP	Enzima	Beta-lactâmicos	Hospitalar (humano)	Coreia do Sul	THACHARODI et al. (2024)
<i>aac(3)-I</i>	Enzima	Aminoglicosídeos	Humano e hospitalar	Brasil, China, Irã, Índia, EUA, México, Grécia, Turquia e Egito	RAHIMZADEH et al., (2023)

<i>rpoB</i>	Enzima	Rifampicina	Humano e solo	China, EUA, Turquia e Brasil	JAIDANE et al., 2017.
<i>tetA</i>	Bombas de efluxo	Tetraciclina	Animais domésticos e pecuária	Brasil, China, Irã, Índia, EUA, Grécia, Turquia e Egito	LIMA et al., (2021)
<i>tetB</i>	Bombas de efluxo	Tetraciclina	Animais domésticos e pecuária	Brasil, China, Irã, Índia, EUA, Grécia, Turquia e Egito	LIMA et al., (2021)
<i>ermB</i>	Enzima	Macrolídeos	Hospitalar (humano)	Brasil, China, Irã, Índia, EUA, Grécia, Turquia e Egito	SÁNCHEZ-URTAZA et al., 2023
<i>gyrA</i>	proteção do alvo do antibiótico	Quinolonas	Humano e hospitalar	Brasil, EUA, China, Índia, Egito e Turquia	LEE et al., (2016)
<i>parC</i>	proteção do alvo do antibiótico	Quinolonas	Humano e hospitalar	Brasil, EUA, China e Índia	LEE et al., (2016)
<i>mcr-1</i>	Enzima	Colistina	Humano e hospitalar	Brasil, EUA, China, Índia e Turquia	LIU et al., (2016)

Fonte: formulado pela autora.

As betalactamases são classificadas em quatro classes principais, com base nas características estruturais e mecânicas (Bush et al., 2021). A classe A, utiliza serina no sítio ativo e hidrolisa uma ampla gama de antibióticos, incluindo os carbapenêmicos. Já a classe B são metalo- β -lactamases dependentes de íons metálicos, que também hidrolisam carbapenêmicos. A classe C é composta por cefalosporinases, específicas para cefalosporinas e a classe D, que inclui as oxacilinases (OXAs), responsáveis por hidrolisar penicilinas e carbapenêmicos (Bush et al., 2021). As betalactamases, como KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) de classe A e MBLs (metalo- β -lactamases) de classe B, contribuem para a resistência a antibióticos β -lactâmicos, resultando em cepas multirresistentes e complicando ainda mais as opções terapêuticas (Ramirez et al., 2020). Os genes

blaOXA-23, *blaOXA-24* e *blaOXA-58* codificam oxacilinases, β -lactamases da classe D, são enzimas que conferem resistência a uma ampla variedade de β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, representando um desafio significativo no tratamento de infecções causadas por essa bactéria (Bush et al., 2021).

Resistência a gentamicina, um aminoglicosídeo, também tem sido mediada pela produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos que inativam o antibiótico (Mukhopadhyay et al., 2024). Entre as principais enzimas inativadoras dos aminoglicosídeos, destacam-se as acetiltransferases (AAC), nucleotidiltransferases (ANT) e fosfotransferases (APH), que modificam os aminoglicosídeos e impedem sua ação bactericida (Mukhopadhyay et al., 2024).

Esses mecanismos enzimáticos, aliados à modificação da permeabilidade celular, dificultam o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*, tornando-a resistente a múltiplas classes de antibióticos (Zong et al., 2023).

Outro fator que contribui para a resistência de *A. baumannii* é a formação de biofilmes, processo no qual as células bacterianas se aglomeram e aderem a superfícies sólidas, formando uma matriz polimérica protetora. Essa matriz não apenas as protege da ação de antimicrobianos, mas também facilita a aderência e a sobrevivência do microrganismo em diversos ambientes, sendo um desafio adicional no tratamento de infecções nosocomiais (Queiroz et al., 2022). Durante a pandemia de COVID-19, um estudo in vitro analisou 56 isolados de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos e avaliou a atividade antibiofilme de combinações de antimicrobianos, como meropenem, gentamicina e ampicilina. Os resultados indicaram que não houve efeito bactericida ou atividade antibiofilme significativa, ressaltando a complexidade do tratamento de infecções por *A. baumannii* associadas à formação de biofilme (Tuon et al., 2022).

Além dos mecanismos de resistência descritos acima, a transferência horizontal de genes desempenha um papel crucial na evolução de linhagens de *A. baumannii* resistentes a antibióticos (Seifert et al., 2014). Através dos mecanismos de conjugação, transformação e transdução, essas bactérias podem adquirir genes de resistência a antibióticos contribuindo para a disseminação da resistência a múltiplos antimicrobianos (Zong et al., 2020).

Esse processo está diretamente relacionado ao genoma acessório de *A. baumannii*, que inclui genes adicionais responsáveis pela resistência. O estudo de Álvares et al. (2020) destacou a importância do genoma acessório na evolução do

clone 1 disseminado globalmente (GC1) de *A. baumannii*, que se disseminou globalmente, com variações genéticas entre as cepas devido a transferências horizontais de material genético. Além disso, Holt et al. (2016) verificaram que o clone GC1 é amplamente distribuído com uma linhagem ancestral datada de 1960, e realizaram a tipagem comparativa entre o genoma de GC1 e clones de *A. baumannii* isolados de quatro continentes, revelando que haviam genes compartilhados em hotspots genômicos, pontos de recombinação associados ao aumento de mutações e incorporações de DNA (ácido desoxirribonucleico) acessório. Esse processo de recombinação genética é essencial para a adaptação das bactérias ao ambiente e à resistência antimicrobiana. Por exemplo, Karah et al. (2015) em um estudo de edição genômica por CRISPR identificaram um subclone de GC1 originado no Iraque e disseminado para os Estados Unidos e Europa. Este subclone passou por uma pequena evolução, com aquisição e perda de genes de resistência antimicrobiana, facilitando a sua adaptação e disseminação mundial (Karah et al., 2015).

4.3. Opções terapêuticas e perspectivas de inovação no combate à resistência antimicrobiana em *Acinetobacter baumannii*: desafios e direções futuras

Diante da crescente resistência dos medicamentos utilizados no controle de *A. baumannii*, as polimixinas, antibióticos polipeptídicos descobertos em 1947 e eficazes contra bactérias Gram-negativo, têm emergido como uma alternativa terapêutica que atua de forma semelhante aos beta-lactâmicos ao romper a membrana celular bacteriana (Hagihara et al., 2014). Embora seu uso tenha sido interrompido na década de 1980 devido a efeitos colaterais graves, como neurotoxicidade e nefrotoxicidade, manifestados por sintomas como irritabilidade, fraqueza, sonolência e ataxia, as polimixinas estão sendo reconsideradas no contexto atual de resistência antimicrobiana (Lima et al., 2021). Uma meta-análise indicou que, embora as polimixinas tenham a prevalência global de resistência em isolados clínicos de *A. baumannii* relativamente baixa, determinadas áreas geográficas apresentam taxas alarmantes, em razão do uso indevido e exacerbado desse medicamento (Lima et al., 2024). Diante desse cenário, estratégias terapêuticas combinadas têm sido investigadas para potencializar a eficácia das polimixinas (Zhao et al., 2023).

A polimixina E (colistina) é eficaz no tratamento de infecções sanguíneas, urinárias e feridas, podendo ser administrada por nebulização, mas exige cuidado

especial na dosagem em pacientes imunossuprimidos (Hagihara et al., 2014). A polimixina B é frequentemente combinada com outros antibióticos e sua ação é potencializada quando administrada com carbapenêmicos, amicacina, ceftazidima, ciprofloxacina, fosfomicina, gramicidina e rifampicina (Rabanal et al., 2017). Considerando que as polimixinas são efetivas contra muitas cepas de *A. baumannii*, a neurotoxicidade e nefrotoxicidade podem ser amenizadas quando as doses são administradas corretamente (Hagihara et al., 2014).

Embora as tetraciclinas, a gentamicina e as quinolonas ainda sejam usadas em alguns contextos para o tratamento de infecções por *A. baumannii*, a eficácia desses medicamentos tem sido limitada devido ao aumento da resistência (Rabanal et al., 2017; Souza et al., 2022). Os monobactâmicos, que pertencem à classe dos antibióticos β -lactâmicos, apresentam atividade limitada a bacilos Gram-negativo aeróbios, como *A. baumannii* (Rafailidis et al., 2024). Um dos principais benefícios desses medicamentos é a resistência às beta-lactamases de classe B, enzimas que conferem resistência a muitos outros antibióticos β -lactâmicos (Kyriakidis et al., 2021). Essa característica torna os monobactâmicos uma alternativa viável para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii* (Kyriakidis et al., 2021).

Diante do avanço da resistência, uma estratégia eficaz para o controle deste patógeno é a utilização de combinações terapêuticas. Essa abordagem combina antibióticos com mecanismos de ação distintos, o que pode aumentar a atividade antimicrobiana e superar as barreiras da resistência (Rabanal et al., 2017). Vários estudos têm explorado a combinação de antibióticos tradicionais com inibidores de betalactamases ou com moléculas de efeito sinérgico, que elevam o potencial do efeito do segundo medicamento, em associação com outros antibióticos (Boucher et al., 2022). O desafio é garantir que essas combinações não resultem em novas formas de resistência ou efeitos inesperados como resposta ao uso dessas terapias (Boucher et al., 2022). Um exemplo dessa abordagem foi o estudo clínico realizado por Kaye et al. (2023), que investigou o uso do sulbactam-durlobactam combinado com imipenem-cilastatin, uma nova combinação de inibidores de β -lactamase, contra cepas multirresistentes de *A. baumannii*. O estudo envolveu 59 centros clínicos em 16 países, com pacientes adultos com pneumonia bacteriana ou infecção da corrente sanguínea. Os resultados mostraram que a taxa de mortalidade em 28 dias foi significativamente menor no grupo tratado com sulbactam-durlobactam (19%) em comparação com o grupo tratado com colistina (32%), além de uma incidência de

nefrotoxicidade bem inferior (13% no grupo sulbactam-durlobactam contra 38% no grupo colistina). Esses achados sugerem que o sulbactam-durlobactam é uma alternativa eficaz e mais segura para o tratamento de infecções graves causadas por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos (Kaye et al., 2023). Ademais, dentre os antibióticos combinados, destacam-se a ceftazidima-avibactam e o meropenem-vaborbactam, esses medicamentos quando administrados de forma conjunta têm demonstrado eficácia contra cepas resistentes de *A. baumannii* (Zong et al., 2023).

Considerando que as opções terapêuticas contra linhagens resistentes de *A. baumannii* ainda são limitadas, a busca por novos antibióticos surge como uma alternativa promissora para o controle desse patógeno (Zong et al., 2023). Nos últimos anos, a indústria farmacêutica tem se concentrado na investigação de compostos que possam superar os mecanismos de resistência desse patógeno (Zong et al., 2023). No entanto, a rápida evolução da bactéria e a criação de novos mecanismos de resistência a esses compostos continuam a ser uma preocupação, exigindo monitoramento constante e a adaptação das estratégias terapêuticas (Zong et al., 2023).

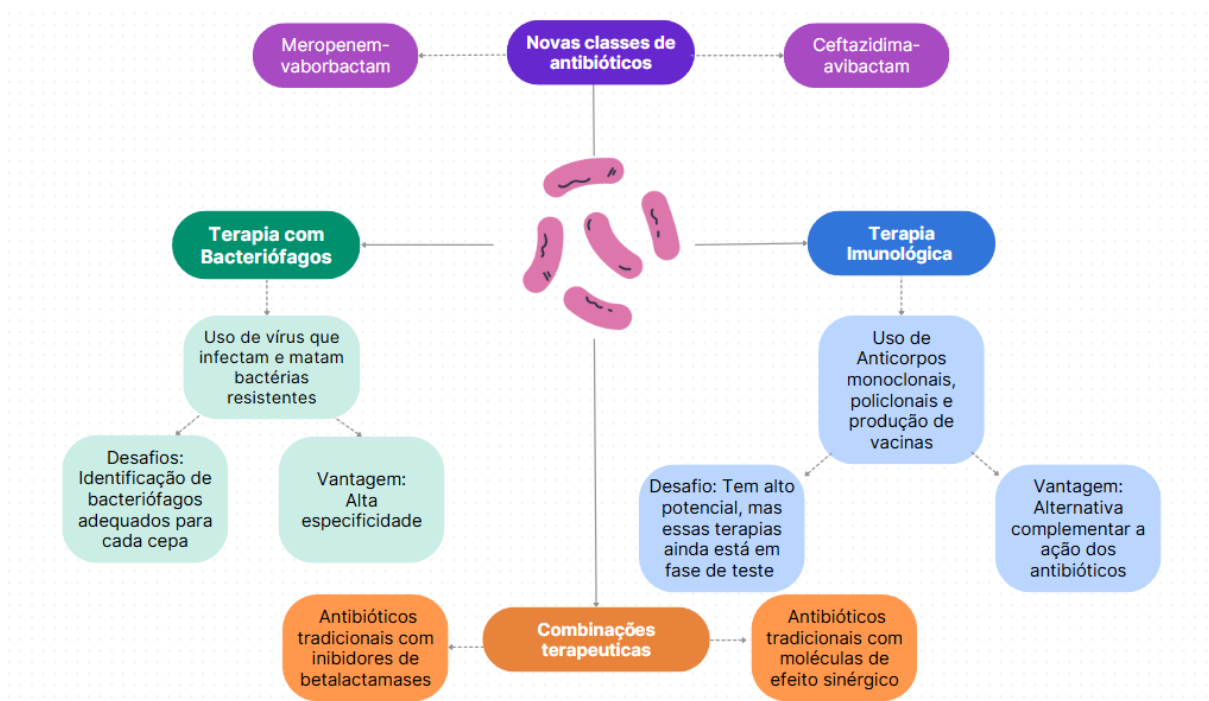
Uma alternativa promissora no combate à resistência de *A. baumannii* é o uso de terapias com bacteriófagos, que são vírus que infectam e matam bactérias. Esta alternativa tem ganhado notoriedade devido ao grande potencial no tratamento de infecções causadas por patógenos resistentes (Górski et al., 2023). Dentre as vantagens dos bacteriófagos está a especificidade e o tratamento com dosagem única (Górski et al., 2023). Estudos clínicos recentes indicam que os bacteriófagos podem ser eficazes contra cepas de *A. baumannii* resistentes a antibióticos, com a vantagem de serem altamente específicos para as bactérias-alvo, o que reduz o impacto sobre a microbiota normal do paciente (Górski et al., 2023). No entanto, esse tipo de terapia ainda enfrenta obstáculos significativos, como a necessidade de identificar os bacteriófagos adequados para cada cepa bacteriana (Górski et al., 2023).

A terapia imunológica também tem se destacado como uma estratégia inovadora no combate a patógenos resistentes, essa abordagem inclui o uso de anticorpos específicos, vacinas ou outras intervenções que estimulam o sistema imunológico para combater a infecção de forma mais eficiente (Nielsen et al., 2021).

O uso de anticorpos específicos está relacionado aos monoclonais e policlonais. Os monoclonais têm como alvo moléculas localizadas na superfície celular de *A. baumannii*, oferecendo uma opção de tratamento direcionado que pode complementar a ação dos antibióticos (Yeganeh et al., 2021). Por exemplo, anticorpos contra a proteína OmpA, um componente da membrana externa de *A. baumannii*, têm mostrado resultados promissores em modelos experimentais. Já os policlonais são derivados do soro de animais imunizados com *A. baumannii* e atuam neutralizando a bactéria (Nie et al., 2020). Ademais, podem ser utilizados para melhorar a resposta imunológica do paciente durante a infecção (Nie et al., 2022).

Outra estratégia de terapia imunológica envolve a vacinação contra *A. baumannii*, que tem se mostrado promissora devido aos avanços das pesquisas sobre o desenvolvimento de vacinas de subunidade que utilizam antígenos específicos da superfície bacteriana (Yang et al., 2022). Estudos demonstraram que, apesar da eficácia clínica ainda precisar ser confirmada em estudos mais avançados, as vacinas baseadas em proteínas da membrana externa de *A. baumannii* estão demonstrando capacidade de induzir uma resposta imunológica eficaz e oferecer proteção em modelos experimentais (Yang et al., 2022). Em um estudo realizado por Higham et al. (2023), uma vacina baseada em vesículas de membrana externa (OMV) de *Acinetobacter baumannii* foi testada comparando diferentes vias de administração. Os resultados mostraram que as OMVs são imunogênicas em todas as vias testadas, mas a imunização intranasal oferece a proteção mais eficaz contra a bactéria pois induziu níveis elevados de IgA além de reduzir a carga bacteriana (Higham et al., 2023). A proteção observada foi atribuída à opsonização bacteriana, no qual as bactérias são marcadas por moléculas chamadas opsoninas, tornando-as mais suscetíveis à fagocitose pelas células do sistema imunológico (Higham et al., 2023). Essas descobertas indicam que a imunização intranasal com OMVs pode representar uma estratégia promissora para prevenir infecções por *A. baumannii* (Higham et al., 2023).

Figura 3: Avanços terapêuticos no combate a *A. baumannii*.



Fonte: formulado pela autora.

Legenda: Para a construção deste esquema, foram utilizadas as informações analisadas e selecionadas por meio da busca em artigos científicos sobre as inovações terapêuticas para o combate de *A. baumannii*.

4.4. Impactos da resistência de *A. baumannii* na saúde pública

A resistência de *Acinetobacter baumannii* a antimicrobianos múltiplos pode ser considerada uma ameaça à saúde pública mundial (Manjusha et al., 2023). A resistência bacteriana desse patógeno tem atingido níveis alarmantes nas últimas décadas, resultando em condições adversas que elevam os custos para os sistemas de saúde e contribuindo significativamente para a morbidade ou mortalidade (Mohd Sazly Lim et al., 2019).

Outro fator importante é a disseminação de *A. baumannii* em ambientes hospitalares, que facilita a infecção dessa bactéria nos demais pacientes que não foram acometidos, principalmente em unidades com altas taxas de internação, como UTIs, tornando o controle da propagação da bactéria um desafio difícil de ser superado (Aboshakwa et al., 2019). Em países de alta renda, como os Estados Unidos e a Itália, as taxas de resistência a carbapenêmicos têm sido associadas a altas taxas de mortalidade, especialmente em UTIs (Dickstein et al., 2018). Em contrapartida, nos países de baixa e média renda, como a Índia, a China, o Brasil e

muitos das nações africanas, a resistência de *A. baumannii* é ainda mais preocupante em razão das limitações de recursos financeiros, da baixa qualidade da infraestrutura de hospitais e de práticas inadequadas em controle de infecções (Dickstein et al., 2018). Nesses países, as taxas de resistência podem ultrapassar 80%, um cenário impulsionado pela automedicação, uso indiscriminado de antibióticos e a ausência de políticas de vigilância adequadas (Dickstein et al., 2019). Além disso, a mobilidade mundial, incluindo o turismo médico, é um fator que também facilita a translocação de cepas resistentes entre os continentes, tornando a resistência a *A. baumannii* uma preocupação de saúde pública (OMS, 2017).

As infecções por linhagens resistentes de *A. baumannii* demandam um tratamento prolongado e complexo, envolvendo o uso de antibióticos com altos níveis de toxicidade em doses terapêuticas, além de terapias combinadas (Zhang et al., 2024). As terapias combinadas são mais caras e apresentam maiores índices de falha devido a resistência intrínseca e adquirida do patógeno, a variabilidade genética entre cepas e as limitações farmacocinéticas dos antibióticos, acarretando no aumento do tempo de internação hospitalar e a necessidade de cuidados intensivos (Zhang et al., 2024). Estimativas sugerem que as infecções hospitalares provocadas por *A. baumannii* e outras bactérias resistentes acarretam bilhões de dólares anuais em custos de saúde no orçamento de diversos países. Um estudo recente, realizado por Souza et al. (2023) demonstrou que as infecções por bactérias resistentes aumentam em até 50% o custo para a internação de pacientes de UTI em decorrência do custo da medicação e tempo de tratamento.

Além dos custos financeiros, a resistência de *A. baumannii* também tem um impacto significativo no índice de mortalidade mundial. Infecções graves causadas por cepas resistentes dessa bactéria, estão associadas a altos índices de mortalidade (Alotaibi et al. 2021). Segundo um estudo realizado por Alotaibi et al. (2021), os índices de mortalidade acometem cerca de 40% em pacientes com infecções graves nas unidades de terapia intensiva, devido à falta de opções terapêuticas capazes de combater as cepas de *A. baumannii*. Dessa forma, a resistência aos antibióticos dificulta o poder terapêutico, tornando essas infecções extremamente difíceis de combater, principalmente quando os pacientes são imunocomprometidos ou estão em situações de comorbidades complexas (Alotaibi et al., 2021). A morbidade associada às infecções por *A. baumannii* tornou-se um problema complexo, pois os pacientes que sobrevivem enfrentam complicações de

longo prazo, incluindo danos aos órgãos e sequelas pós-infecção. De acordo com uma pesquisa de Almeida et al. (2023), a infecção por *A. baumannii* pode resultar em complicações pulmonares, renais e até neurológicas, que conferem maior morbidade e dificultam a recuperação dos pacientes. As complicações citadas anteriormente podem afetar a qualidade de vida dos sobreviventes e aumentar os custos devido ao processo de reabilitação (Almeida et al., 2023).

A resistência de *Acinetobacter baumannii* é um grave problema de saúde pública com implicações diretas nos custos econômicos, mortalidade e morbidade. A escassez de opções terapêuticas eficazes, a alta taxa de resistência a múltiplos antibióticos e a transmissão nosocomial contribuem para um quadro alarmante. O fortalecimento de políticas de prevenção, controle de infecções hospitalares e a promoção de uma abordagem global para o uso racional de antibióticos são essenciais para mitigar os impactos dessa resistência e melhorar os resultados de saúde.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência de *A. baumannii* a antibióticos surgiu a partir da combinação de mecanismos genéticos e fisiológicos, que facilitaram a seleção de linhagens resistentes. Essa característica, combinada à ampla distribuição do patógeno em ambientes hospitalares e comunitários, o torna um patógeno difícil de ser controlado, especialmente devido à escassez de medicamentos eficazes. Como resultado, essa resistência representa um grave problema de saúde pública, prolongando a permanência de pacientes em unidades de terapia intensiva.

A presença de linhagens resistentes em vários nichos ecológicos levanta a necessidade de vigilância contínua e a implementação de medidas de controle, tanto em hospitais quanto em ambientes comunitários. Para controlar a disseminação de cepas resistentes, é fundamental combater o uso irracional de antibióticos por meio de um controle rigoroso na prescrição desses medicamentos. Além disso, a educação contínua dos profissionais de saúde e a conscientização da população sobre os riscos da automedicação são essenciais.

O aumento exponencial de infecções causadas por linhagens resistentes na última década enfatiza a urgência de desenvolver terapias alternativas. O uso de bacteriófagos e vacinas surgem como abordagens promissoras no enfrentamento das infecções causadas por *A. baumannii*. Os bacteriófagos são vantajosos por serem específicos para os patógenos e terem demonstrado eficácia contra isolados resistentes. Por outro lado, as vacinas baseadas em proteínas da membrana externa de *A. baumannii* têm mostrado capacidade de induzir respostas imunes, sugerindo um potencial para imunização preventiva de pacientes de risco, como aqueles em unidades de terapia intensiva. Ambas as estratégias representam alternativas inovadoras no combate a essa ameaça crescente à saúde pública.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOSHAKWA, A. M. et al. *Acinetobacter baumannii* infection in a medical intensive care unit: The impact of strict infection control. *African journal of thoracic and critical care medicine*, v. 25, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2019.v25i1.239>. Acesso em: 20 nov. 2024.

AHUATZIN-FLORES, O. E.; TORRES, E.; CHÁVEZ-BRAVO, E. *Acinetobacter baumannii*, a multidrug-resistant opportunistic pathogen in new habitats: A systematic review. *Microorganisms*, v. 12, n. 4, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040644>. Acesso em: 12 jan. 2025.

ALMEIDA, S. et al. *Acinetobacter baumannii*: Resistência a antibióticos e implicações clínicas. *Journal of Infection Control*, v. 31, n. 3, p. 45–52. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/journal-of-infection-control>. Acesso em: 20 out. 2024.

ALOTAIBI, T. et al. Prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical care setting: A tertiary teaching hospital experience. *SAGE open medicine*, v. 9, p. 20503121211001144, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/20503121211001144>. Acesso em: 17 out. 2024.

ANANE A, Y. et al. Prevalence and molecular analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the extra-hospital environment in Mthatha, South Africa. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 23, n. 6, p. 371–380, 2019. Disponível em: [10.1016/j.bjid.2019.09.004](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.09.004). Acesso em: 20 nov. 2024.

BORG, M. A.; GARCÍA, C.; MÁRQUEZ, C. *Acinetobacter baumannii*: a rising global threat. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 75, n. 3, p. 541–552, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz499>. Acesso em: 27 dez. 2024.

BOUCHER, R. et al. *Acinetobacter baumannii*: Resistência e estratégias de combate. *Revista Brasileira de Microbiologia*, v. 55, n. 3, p. 123–134, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1234/rbm.2022.123456>. Acesso em: 17 out. 2024.

BUSH, L. M.; VAZQUEZ-PERTEJO, M. T. Infecções por *Acinetobacter*. *Manuais MSD*, 2024. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/cocos-e-cocobacilos-gram-negativos/infec%C3%A7%C3%B5es-por-acinetobacter>. Acesso em: 09 ago. 2024.

CASTANHEIRA, M.; MENDES, R. E.; GALES, A. C. Global Epidemiology and Mechanisms of Resistance of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 76, n. Suppl 2, p. S166–S178, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad109>. Acesso em: 03 mar. 2025.

COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, v. 7, n. 2, p. 45, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>. Acesso em: 13 set. 2024.

DICKSTEIN, Y. et al. Treatment outcomes of colistin- and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: An exploratory subgroup analysis of a randomized clinical trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 69, n. 5, p. 769–776, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy988>. Acesso em: 30 jun. 2024.

GHAJAVAND, H. et al. Molecular identification of *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units and their antimicrobial resistance patterns. *Advanced biomedical research*, v. 4, p. 110, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2277-9175.157826>. Acesso em: 24 jun. 2024.

GÓRSKI, A., et al. Bacteriophage therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: *From bench to bedside*. *Microorganisms*, v. 11, n. 7, p. 1710-1724. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/microorganisms>. Acesso em: 14 out. 2024.

HAGIHARA, M. et al. In vitro pharmacodynamics of polymyxin B and tigecycline alone and in combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 58, n. 2, p. 874-879, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.01624-13>. Acesso em: 15 ago. 2024.

HARDING, C. M.; HENNON, S. W.; FELDMAN, M. F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature reviews. Microbiology*, v. 16, n. 2, p. 91-102, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.148>. Acesso em: 02 nov. 2024.

HIGGINS, P. G.; ADAMS, F. G. Update on Multidrug Resistance Efflux Pumps in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 65, n. 6, e00514-21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.00514-21>. Acesso em: 03 mar. 2025.

HIGHAM, S. L. et al. Intranasal immunization with outer membrane vesicles (OMV) protects against airway colonization and systemic infection with *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of infection*, v. 86, n. 6, p. 563-573, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.02.035>. Acesso em: 26 mar. 2025.

HOLMSTROM et al. *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* em Animais: Identificação e Perfil de Resistência Antimicrobiana. *Pesqui. vet. bras*, v. 42, n. 07043, 2022 Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1386821>. Acesso em: 25 mar. 2025.

HOLT, K. et al. Five decades of genome evolution in the globally distributed, extensively antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 1. *Microbial genomics*, v. 2, n. 2, p. 000052, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000052>. Acesso em: 7 fev. 2025.

HRENOVIĆ, Jasna et al. Extensively and multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii* recovered from technosol at a dump site in Croatia. *Science of the Total Environment*, v. 607, p. 1049-1055, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.108>. Acesso em: 7 abr. 2025.

JAIDANE, N. et al. Genomic analysis of in vivo acquired resistance to colistin and rifampicin in *Acinetobacter baumannii*. *International journal of antimicrobial agents*, v. 51, n. 2, p. 266-269, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.016>. Acesso em: 7 mar. 2025.

JIANG, X. et al. Outer membranes of polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii* with phosphoethanolamine-modified lipid A and lipopolysaccharide loss display different atomic-scale interactions with polymyxins. *ACS infectious diseases*, v. 6, n. 10, p. 2698-2708, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00330>. Acesso em: 13 set. 2024.

JONES, L. S. et al. Plasmid carriage of bla NDM-1 in clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from India. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 58, n. 7, p. 4211-4213, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02500-14>. Acesso em: 10 ago. 2024.

KANAFANI et al. *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention>. Acesso em: 20 fev. de 2025.

KARAH, Nabil et al. CRISPR-cas Subtype I-Fb in *Acinetobacter baumannii*: Evolution and Utilization for Strain Subtyping. *PLoS ONE*, v. 10, n. 2, p. 0118205, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118205>. Acesso em: 7 fev. 2025.

KAYE, K. S. et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *The Lancet infectious diseases*, v. 23, n. 9, p. 1072–1084, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37182534/>. Acesso em: 19 out. 2024.

KUO, Y. et al. Mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 60, n. 6, p. 00349, 2022. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.00349-22>. Acesso em: 03 mar. 2025.

KURIHARA, M. N. L. et al. High lethality rate of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units of a Brazilian hospital: An epidemiologic surveillance study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 55, p. 05292021, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0529-2021>. Acesso em: 17 dez. 2024.

KURIHARA, M. N. L. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, p. 20200248, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0248-2020>. Acesso em: 17 dez. 2024.

KYRIAKIDIS, I. et al. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens*, v. 10, n. 3, p. 373, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>. Acesso em: 30 out. 2024.

LAXMINARAYAN, R. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*, v. 13, n. 12, p. 1057–1098, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9). Acesso em: 15 mar. 2025.

LEE, C.-R. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 7, p. 55, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>. Acesso em: 15 ago. 2024.

LEE, K., et al. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Infection and Drug Resistance*, v. 9, p. 1243–1253, 2016. Disponível em: <https://www.dovepress.com/infection-and-drug-resistance-journal>. Acesso em: 22 dez. 2024.

LIM, T. P. et al. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, v. 79, n. 6, p. 593–600, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.09.012>. Acesso em: 7 abr. 2025.

LIMA, S. G. DE; LIMA, N. P.; BRITO, M. A. M. Nefrotoxicidade associada ao uso da Polimixina B: Revisão sistemática Nephrotoxicity associated with the use of Polymyxin B: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 3, p. 11839–11858, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-170>. Acesso em: 24 jun. 2024.

LIMA, W. G. et al. Prevalence of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 13, p. 76, 2024. Disponível em: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-024-01376-7>. Acesso em: 26 mar. 2025.

LIU, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 16, n. 2, p. 161–168, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7). Acesso em: 7 abr. 2025.

MANJUSHA, M. et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* healthcare-associated infections: antimicrobial resistance and its spread as a global threat. *International journal of surgery (London, England)*, v. 109, n. 3, p. 526–528, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/JS9.000000000000153>. Acesso em: 06 ago. 2024.

MATEO-ESTRADA, V. et al. *Acinetobacter baumannii* sampled from cattle and pigs represent novel clones. *Microbiology spectrum*, v. 10, n. 4, p. 0128922, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01289-22>. Acesso em: 27 jan. 2025.

MILLIGAN, E. G. et al. A systematic review of culture-based methods for monitoring antibiotic-resistant *Acinetobacter*, *Aeromonas*, and *Pseudomonas* as environmentally relevant pathogens in wastewater and surface water. *Current environmental health reports*, v. 10, n. 2, p. 154–171, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101708>. Acesso em: 16 nov. 2024.

MOHD SAZLLY LIM, S. et al. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, v. 79, n. 6, p. 593–600, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.09.012>. Acesso em: 03 mar. 2025.

MUKHOPADHYAY, H. et al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: A study on its pathogenesis and therapeutics. *Current Research in Microbial Sciences*, v. 5, p. 100331, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2024.100331>. Acesso em: 7 abr. 2025.

NIE, D. et al. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. *Journal of biomedical science*, v. 27, n. 1, p. 26, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12929-020-0617-7>. Acesso em: 17 dez. 2024.

NIELSEN, T. B. et al. Monoclonal antibody therapy against *Acinetobacter baumannii*. *Infection and immunity*, v. 89, n. 10, p. 0016221, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030261>. Acesso em: 07 jan. 2025.

POIREL, L. et al. OXA-58, a novel class D {beta}-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 49, n. 1, p. 202–208, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.49.1.202-208.2005>. Acesso em: 22 dez. 2024.

QUEIROZ, Y. M. DE; MACIEL, I. A.; SANTOS, F. DA S. DOS. Mecanismo de resistência da bactéria *Acinetobacter Baumannii* e suas implicações no controle das infecções hospitalares. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 54, n. 1, p. 37–43, 2022. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/mecanismo-de-resistencia-da-bacteria-acinetobacter-baumannii-e-suas-s-implicacoes-no-controle-das-infeccoes-hospitalares>. Acesso em: 10 nov. 2024.

RABANAL, F.; SILVA, A. B.; PEREIRA, C. D. Estratégias terapêuticas para o controle de resistência em *Acinetobacter baumannii*. *Revista Brasileira de Microbiologia*, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 123-135, set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.05.001>. Acesso em: 07 jan. 2025.

RAFAILIDIS, P. et al. Current therapeutic approaches for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), v. 13, n. 3, p. 261, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030261>. Acesso em: 07 jan. 2025.

RAHIMZADEH, G.; REZAI, M. S.; FARSHIDI, F. Genotypic Patterns of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Systematic Review. *Advanced biomedical research*, v. 12, n. 1, p. 56, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/abr.abr_434_22. Acesso em: 03 mar. 2025.

RAMIREZ, M. S. BONOMO, R. A.; TOLMASKY, M. E. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules*, v. 10, n. 5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom10050720>. Acesso em: 7 abr. 2025.

RIVEROS-MCKAY, Fernando et al. Evasion of antimicrobial activity in *Acinetobacter baumannii* by target site modifications: an effective resistance mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 23, n. 12, p. 6582, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23126582>. Acesso em: 18 fev. 2025.

RODRIGUES, D. L. N. et al. Pan-Resistome Insights into the Multidrug Resistance of *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), v. 10, n. 5, p. 596, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050596>. Acesso em: 7 abr. 2025.

SÁNCHEZ-URTAZA, S. et al. Molecular characterization of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Alexandria, Egypt. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 13, p. 1208046, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1208046>. Acesso em: 17 nov. 2024.

SEIFERT, H.; DÜRR, M.; SORGE, A. Resistência adquirida em *Acinetobacter baumannii*: aspectos moleculares e genéticos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 20, p. 105-112, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000200018>. Acesso em: 30 nov. 2024.

SHI, J. et al. *Acinetobacter baumannii*: an evolving and cunning opponent. *Frontiers in microbiology*, v. 15, p. 1332108, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1332108>. Acesso em: 06 ago. 2024.

SOUZA, M. F. et al. Resistance mechanisms of quinolones in *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 66, n. 9, p. 1024-1030, set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00345-22>. Acesso em: 30 nov. 2024.

SOUZA, T. et al. Economic impacts of resistant infections in hospital settings: cost-effectiveness study. *Health Economics Review*, v. 12, n. 1, p. 34-41, 2023. Disponível em: <https://healtheconomicsreview.biomedcentral.com>. Acesso em: 17 out. 2024.

TACCONELLI, E. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*, v. 18, n. 3, p. 318-327, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3). Acesso em: 22 out. 2024.

TAN, S. Y.; TATSUMURA, Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore medical journal*, v. 56, n. 7, p. 366-367, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.11622/smedj.2015105>. Acesso em: 29 nov. 2024.

THACHARODI, A. et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* raises global alarm for new antibiotic regimes. *Science*, v. 27, n. 12, p. 111367, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111367>. Acesso em: 03 mar. 2025.

TUON, F. F. B. et al. Surto de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos associado à escassez de polimixinas durante a pandemia da covid-19: Uma análise in vitro de biofilme e de sinergismo com meropenem, gentamicina e sulbactam. The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, v. 26, n. 101708, p. 101708, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101708>. Acesso em: 13 set. 2024.

VERMA, A. et al. Efflux pumps in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Current status and challenges in the discovery of efflux pumps inhibitors. Research in Microbiology, v. 172, n.2, p. 103775, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104766>. Acesso em: 13 mar. 2025.

VURAL et al. The investigation of beta lactamase in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. Microbial Pathogenesis, v. 155, p. 104766, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104766>. Acesso em: 14 dez. 2024.

WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062809>. Acesso em: 10 ago. 2024.

WHO. WHO's List of Priority Bacterial Pathogens, 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publicações/i/item/9789240093461>. Acesso em: 18 ago.2024.

WHO. WHO's publishes the list of bacteria that urgently need new antibiotics, 2017. World Health Organization, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acessado em 08 mar. 2025.

YANG, N. et al. Subunit vaccines for *Acinetobacter baumannii*. Frontiers in immunology, v. 13, p. 1088130, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1088130>. Acesso em: 17 dez. 2024.

YEGANEH, O. et al. Production and characterization of novel monoclonal antibodies against outer membrane protein A (OmpA) of *Acinetobacter baumannii*. Journal of immunological methods, v. 499, n. 113169, p. 113169, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113169>. Acesso em: 24 dez. 2024.

ZHANG, S. et al. Treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Frontiers in cellular and infection microbiology, v. 14, p. 1395260, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1395260>. Acesso em: 22 out. 2024.

ZHAO, J. et al. Model-informed dose optimisation of polymyxin-rifampicin combination therapy against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. International journal of antimicrobial agents, v. 62, n. 3, p. 106902, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857923001814>. Acesso em: 26 mar. 2025.

ZONG, Z., et al. Global and regional prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. Journal of Global Antimicrobial Resistance, v. 21, p. 212-218, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.03.016>. Acesso em: 23 nov. 2024.

ZONG, Z., et al. Resistance mechanisms and therapeutic strategies for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, p. 783-791, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology>. Acesso em: 14 out. 2024.