



C A P Í T U L O 7

ACINETOBACTER BAUMANNII: UM PATÓGENO MULTIRRESISTENTE EMERGENTE DE RELEVÂNCIA CLÍNICA MUNDIAL

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0342511097>

Isaac Moura Araújo

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/4804278307317640>

Leandro Marques Correia

Laboratório de Química, Universidade Federal do Cariri – UFCA
<http://lattes.cnpq.br/7115185393957046>

Alisson Justino Alves da Silva

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/6999167726496993>

Nathaly Mendonça de Moraes

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/5708398586272554>

Lucas dos Santos Sá

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/1596856697909046>

Paula Patrícia Marques Cordeiro

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/8260867018895839>

Cícero Leonardo de Moraes Pinto

Universidade Regional do Cariri-URCA
<https://lattes.cnpq.br/6523814006214402>

Ronaldo Silva Duarte

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/0474178219467974>

Maria Raquel da Silva Duarte

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/9768584655210330>

Maria Aparecida Santiago da Silva
Universidade Estadual do Ceará,
<https://lattes.cnpq.br/6681407067336003>

Júlio César Silva
Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/3229244558123314>

Luís Pereira de Moraes
Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/3425970032144286>

RESUMO: *Acinetobacter baumannii* é um patógeno Gram-negativo multirresistente, classificado pela OMS como de prioridade crítica devido à sua alta adaptabilidade e potencial de causar infecções hospitalares graves. Sua estrutura celular, incluindo cápsula polissacarídica, vesículas de membrana externa e sistema de secreção tipo VI, contribui para virulência, evasão imune e resistência ambiental. Os mecanismos de resistência envolvem produção de β -lactamases, como carbapenemases OXA, bombas de efluxo, alteração de porinas, modificação de alvos e aquisição de genes por elementos genéticos móveis, além da formação de biofilmes que aumentam a tolerância a antibióticos e desinfetantes. A virulência também se apoia em fatores como a proteína OmpA e sideróforos como a acinetobactina, que favorecem colonização e invasão tecidual. A persistência em superfícies e dispositivos médicos torna o controle hospitalar desafiador. Frente à limitação terapêutica, alternativas como fagoterapia, peptídeos antimicrobianos, inibidores de quorum sensing, nanotecnologia e reposicionamento de fármacos têm mostrado resultados promissores, embora ainda em estudo. O enfrentamento de *A. baumannii* exige uma abordagem integrada, combinando inovação terapêutica, protocolos rigorosos de higiene, vigilância epidemiológica e uso racional de antimicrobianos, de modo a conter sua disseminação e reduzir o impacto da resistência antimicrobiana.

PALAVRAS-CHAVE: resistência a múltiplas drogas; biofilme; terapia fágica

ACINETOBACTER BAUMANNII: AN EMERGING MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGEN OF GLOBAL CLINICAL RELEVANCE

ABSTRACT: *Acinetobacter baumannii* is a multidrug-resistant Gram-negative pathogen, classified by the WHO as a critical priority due to its high adaptability and ability to cause severe hospital-acquired infections. Its cellular structure, including a polysaccharide capsule, outer membrane vesicles, and type VI secretion system, contributes to virulence, immune evasion, and environmental resistance. Resistance mechanisms include the production of β -lactamases such as OXA-type

carbapenemases, efflux pumps, porin alterations, target modifications, and acquisition of resistance genes via mobile genetic elements, as well as biofilm formation that increases tolerance to antibiotics and disinfectants. Virulence is also supported by factors such as OmpA protein and siderophores like acinetobactin, which promote colonization and tissue invasion. Persistence on surfaces and medical devices makes hospital control challenging. Given the limited therapeutic options, alternatives such as phage therapy, antimicrobial peptides, quorum sensing inhibitors, nanotechnology, and drug repurposing have shown promising results, although they remain under investigation. Combating *A. baumannii* requires an integrated approach combining therapeutic innovation, strict hygiene protocols, epidemiological surveillance, and rational antimicrobial use to contain its spread and mitigate the impact of antimicrobial resistance.

KEYWORDS: multidrug resistance; biofilm; phage therapy

BIOLOGIA E ESTRUTURA DE ACINETOBACTER BAUMANNII

Acinetobacter baumannii é uma bactéria Gram-negativa, cocobacilar, aeróbia estrita e não fermentadora, pertencente à família Moraxellaceae. Seu genoma, altamente plástico, contribui significativamente para sua capacidade de adaptação a ambientes adversos e à aquisição de resistência antimicrobiana (Lee *et al.*, 2016). A parede celular dessa bactéria possui uma membrana externa rica em lipopolissacarídeos (LPS), um peptidoglicano delgado e uma membrana interna, característica comum das bactérias Gram-negativas (Fivenson *et al.*, 2023). Sua estrutura celular confere resistência natural a diversos fatores ambientais, como a dessecação e a exposição à radiação UV, facilitando sua sobrevivência prolongada em superfícies hospitalares (Wang; Trent; Davies, 2019).

A morfologia cocobacilar de *A. baumannii* pode apresentar variações conforme as condições ambientais, incluindo formato filamentoso sob estresse ou presença de antibióticos (Khan *et al.*, 2022). Essa plasticidade morfológica é acompanhada por mudanças fenotípicas adaptativas, como a modulação da composição lipídica da membrana para manter a integridade celular em condições extremas. A cápsula polissacarídica que envolve a célula atua como importante fator de virulência, contribuindo para a evasão do sistema imune e resistência à fagocitose. Essa cápsula também desempenha papel na adesão a superfícies inertes e tecidos, favorecendo a colonização e formação de biofilmes (Guan *et al.*, 2020).

Um aspecto notável da estrutura de *A. baumannii* é sua habilidade de formar vesículas de membrana externa (OMVs), que atuam como veículos de comunicação intercelular e de transferência de fatores de virulência e resistência. Essas vesículas transportam proteínas, DNA, RNA e enzimas hidrolíticas, desempenhando papel

crucial na patogênese e na resistência antimicrobiana. Além disso, essas OMVs contribuem para a modulação da resposta imune do hospedeiro, desencadeando a liberação de citocinas inflamatórias (Collins; Brown, 2021).

Outro componente importante da estrutura é o sistema de secreção tipo VI (T6SS), um mecanismo molecular semelhante a uma seringa que permite a injeção direta de efetores tóxicos em células eucarióticas ou bactérias concorrentes. Esse sistema desempenha papel na competição interbacteriana e na virulência durante infecções hospitalares. Estudos demonstram que cepas altamente virulentas de *A. baumannii* expressam genes associados ao T6SS em níveis elevados, sugerindo uma correlação entre a estrutura secretora e o potencial patogênico (Chen *et al.*, 2024).

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS E AMBIENTAIS

A. baumannii é um dos exemplos mais preocupantes de patógenos multirresistentes (MDR), sendo capaz de sobreviver a múltiplas classes de antibióticos. Essa resistência é multifatorial, envolvendo mecanismos intrínsecos, adquiridos e adaptativos (Kim; Yun; Park, 2022). Um dos mecanismos centrais é a produção de β -lactamases, especialmente as carbapenemases, que hidrolisam os antibióticos β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos. Entre essas enzimas, destacam-se as oxacilinasas do tipo OXA (OXA-23, OXA-24/40, OXA-58), codificadas por genes frequentemente associados a elementos genéticos móveis como transposons e plasmídeos (Bedenić *et al.*, 2025).

Além das β -lactamases, *A. baumannii* expressa bombas de efluxo de múltiplas drogas, como as pertencentes à família RND (Resistance-Nodulation-cell Division), incluindo AdeABC, AdeIJK e AdeFGH. Essas bombas transportam antibióticos para fora da célula, reduzindo sua concentração intracelular e diminuindo sua eficácia. A regulação dessas bombas pode ser ativada por mutações nos genes reguladores ou por sinalização ambiental, contribuindo para a adaptação da bactéria em ambientes hospitalares com alta pressão seletiva de antibióticos. Em alguns casos, a superexpressão dessas bombas também confere resistência cruzada a desinfetantes e biocidas (Pagdepanichkit; Tribuddharat; Chuanchuen, 2016).

Outro mecanismo relevante é a modificação de porinas da membrana externa, como a perda ou alteração da CarO, uma porina envolvida na entrada de carbapenêmicos. A ausência ou modificação dessa proteína impede a penetração dos antibióticos, contribuindo para a resistência, especialmente aos carbapenêmicos como o meropenem e o imipenem. Paralelamente, a modificação do alvo antibiótico é outro fator importante: alterações nas enzimas penicilina-binding proteins (PBPs) podem reduzir a afinidade pelos β -lactâmicos, enquanto mutações nos genes do ribossomo ou da DNA girase conferem resistência à tigeciclina e às fluoroquinolonas, respectivamente (Gopikrishnan; Doss, 2023).

Por fim, *A. baumannii* também apresenta competência natural para a captação de material genético do ambiente, fenômeno denominado transformação natural. Essa habilidade permite a incorporação de genes de resistência a partir de outras bactérias, inclusive de espécies distintas, por meio de conjugação ou captação direta do DNA extracelular (Gopikrishnan; Doss, 2023). Estudos genômicos indicam que a plasticidade genômica de *A. baumannii*, somada à presença de ilhas genômicas de resistência e integrons, facilita a emergência de clones altamente resistentes, como o clone internacional I (IC1) e o clone II (IC2), ambos associados a surtos hospitalares em escala global (Morgado *et al.*, 2023).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM *ACINETOBACTER BAUMANNII*

A formação de biofilmes é uma das estratégias mais importantes de *Acinetobacter baumannii* para colonizar superfícies bióticas e abióticas, como dispositivos médicos (cateteres, tubos endotraqueais), tecidos epiteliais, e materiais inertes em ambientes hospitalares. O biofilme é uma estrutura tridimensional composta por células bacterianas envoltas em uma matriz extracelular de polissacarídeos, proteínas e DNA extracelular, que fornece proteção contra fatores ambientais adversos e agentes antimicrobianos (Gopikrishnan; Doss, 2023). A formação do biofilme em *A. baumannii* envolve múltiplas fases: adesão inicial, formação de microcolônias, maturação e dispersão. Vários genes estão envolvidos nesse processo, incluindo *bap* (biofilm-associated protein), *ompA* (outer membrane protein A), e genes que codificam pili do tipo I e tipo IV, que promovem adesão e mobilidade superficial (Ronish *et al.*, 2019).

O gene *bap*, por exemplo, codifica uma proteína de grande porte que contribui para a adesão célula-célula e estabilidade da matriz do biofilme. A deleção ou supressão deste gene reduz significativamente a capacidade de formação de biofilmes *in vitro*, evidenciando seu papel essencial (Tiwari; Patel; Tiwari, 2018). Já a proteína OmpA tem múltiplas funções, incluindo adesão a células epiteliais humanas, indução de apoptose e participação na arquitetura do biofilme. Essa proteína também atua na modulação da resposta imune do hospedeiro e na interação com componentes da matriz extracelular, como fibronectina e colágeno (Barati *et al.*, 2024). Além disso, o sistema *csuA/BABCDE*, que codifica componentes de fímbria tipo I, é crucial para a adesão inicial às superfícies, um passo determinante na transição do estado planctônico ao estado sésil (Lee; Choi; Oh, 2020).

Do ponto de vista clínico, a capacidade de formar biofilmes confere a *A. baumannii* uma resistência aumentada a desinfetantes, antibióticos e à ação do sistema imunológico. Bactérias em biofilmes podem sobreviver a concentrações

de antibióticos até 1000 vezes maiores do que suas contrapartes planctônicas (Trubenová *et al.*, 2022). Essa proteção se deve tanto à barreira física da matriz quanto à presença de células em estado de dormência ou persistência, metabolicamente inativas, que são refratárias à ação de antimicrobianos convencionais. Isso torna infecções associadas a biofilmes extremamente difíceis de erradicar, frequentemente necessitando de remoção de dispositivos infectados ou terapia antibiótica prolongada com combinações de agentes (Stojowska-Swędryńska; Kuczyńska-Wiśnik; Laskowska, 2023).

A sobrevivência ambiental de *A. baumannii* também está fortemente relacionada à sua robusta estrutura de biofilme e à sua capacidade de resistir à dessecação, temperatura e pH extremos. Estudos demonstraram que essa bactéria pode persistir por semanas em superfícies secas, como camas hospitalares, maçanetas, cortinas e equipamentos médicos, favorecendo sua transmissão cruzada em ambientes clínicos. A tolerância ao estresse ambiental é mediada por sistemas de resposta ao estresse oxidativo, produção de enzimas antioxidantes, e alterações na composição lipídica da membrana. Esses fatores tornam *A. baumannii* um patógeno extremamente adaptável ao ambiente hospitalar e contribuem para sua ampla disseminação e manutenção de reservatórios inertes de infecção (Ching *et al.*, 2019).

VIRULÊNCIA E EVASÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO EM ACINETOBACTER BAUMANNII

A virulência de *Acinetobacter baumannii* é multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores estruturais, enzimáticos e mecanismos regulatórios que conferem a essa bactéria a capacidade de colonizar o hospedeiro, causar danos teciduais e evitar a eliminação pelo sistema imunológico. Um dos principais fatores associados à virulência é a presença de proteínas de membrana externa, como OmpA (outer membrane protein A), que além de facilitar a adesão e formação de biofilmes, também pode induzir apoptose em células epiteliais e células imunes, por meio da interação com mitocôndrias e ativação da via de caspases. OmpA também atua na modulação da resposta imune inata, reduzindo a ativação de macrófagos e neutrófilos, o que favorece a persistência bacteriana (Liao *et al.*, 2025).

Outros fatores de virulência incluem sideróforos como a acinetobactina, que são moléculas quelantes de ferro responsáveis por sequestrar esse elemento essencial do ambiente ou do hospedeiro. A privação de ferro é uma estratégia do hospedeiro para limitar o crescimento bacteriano, mas *A. baumannii* contorna isso utilizando sistemas de captação altamente eficientes (Sheldon; Skaar, 2020). A produção de acinetobactina aumenta a competitividade da bactéria no interior do hospedeiro e também está associada à sua capacidade de causar septicemia. Além disso, enzimas

como fosfolipases, proteases e hemolisinas contribuem para a invasão tecidual, destruição celular e disseminação no organismo, exacerbando o quadro infeccioso (Knauf *et al.*, 2022).

A evasão do sistema imunológico é outro aspecto crítico da patogenicidade de *A. baumannii*. Essa bactéria apresenta mecanismos de resistência à fagocitose, à ação de peptídeos antimicrobianos e ao sistema complemento (Costa; Monteiro; Azeredo, 2018). A cápsula polissacarídica desempenha papel central nesse processo, pois interfere na opsonização e reconhecimento por fagócitos. Cepas capsuladas apresentam maior resistência à lise por complemento e sobrevivem melhor na corrente sanguínea. Além disso, *A. baumannii* expressa proteínas de superfície que mimetizam componentes do hospedeiro, dificultando a detecção pelo sistema imune. Estudos demonstram que essa bactéria pode modificar sua superfície lipídica, como a estrutura do lipopolissacarídeo (LPS), reduzindo o reconhecimento por Toll-like receptors (TLRs), especialmente o TLR4, e enfraquecendo a resposta inflamatória (Lou *et al.*, 2025).

Outro ponto importante é a capacidade de modular a resposta inflamatória por meio da liberação de vesículas de membrana externa (OMVs – outer membrane vesicles). Essas vesículas carregam toxinas, enzimas e material genético que interagem com células do hospedeiro, alterando sua resposta imune (Kim *et al.*, 2023). OMVs podem induzir apoptose, ativar ou suprimir vias inflamatórias e até mesmo funcionar como veículo para transferência horizontal de genes de resistência. Essa estratégia é particularmente relevante na cronicidade das infecções, permitindo que *A. baumannii* persista por longos períodos em nichos anatômicos protegidos da ação de células imunes e antimicrobianos. Em conjunto, esses mecanismos fazem de *A. baumannii* um patógeno altamente adaptado à vida intracelular facultativa e à persistência em ambientes hostis (Oyejobi *et al.*, 2022).

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM *ACINETOBACTER BAUMANNII*

A resistência antimicrobiana em *Acinetobacter baumannii* é um dos fatores mais preocupantes para a saúde pública global. Essa bactéria tem a capacidade de acumular múltiplos mecanismos de resistência e de sobreviver a praticamente todas as classes de antibióticos disponíveis. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos como um patógeno crítico, devido à escassez de opções terapêuticas eficazes. A resistência pode ser mediada por enzimas inativadoras, alterações nos alvos antibacterianos, bombas de efluxo, diminuição da permeabilidade da membrana externa e aquisição de elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e ilhas genômicas. Essa plasticidade genômica permite a rápida adaptação ao ambiente hospitalar, rico em pressões seletivas (Nowak; Paluchowska, 2016).

Um dos principais mecanismos de resistência envolve a produção de β -lactamases, especialmente as oxacilinas da classe D (OXA), que conferem resistência aos carbapenêmicos. Genes como *bla_OXA-23*, *bla_OXA-24/40*, *bla_OXA-58*, *bla_OXA-143* e *bla_OXA-235* estão amplamente disseminados em isolados clínicos. Essas enzimas são frequentemente associadas a elementos móveis, o que facilita sua disseminação horizontal entre cepas. Além disso, β -lactamases de classes A (como a PER-1) e B (metalobetalactamases como NDM-1, VIM e IMP) também têm sido encontradas em isolados multirresistentes, ampliando ainda mais o espectro de resistência. A presença de múltiplas β -lactamases em uma mesma cepa contribui para o fenótipo XDR (extensively drug-resistant), tornando o tratamento extremamente difícil (Tafreshi; Babaekhou; Ghane, 2019).

As bombas de efluxo, especialmente aquelas da família RND (resistance-nodulation-cell division), como a AdeABC, AdeFGH e AdeIJK, também desempenham papel fundamental na resistência de *A. baumannii*. Elas conferem resistência a uma ampla gama de antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, tetraciclina, fluoroquinolonas e cloranfenicol. A superexpressão desses sistemas está frequentemente associada a mutações nos genes reguladores, como *adeRS* e *adeL*, que levam à desregulação da expressão e ao aumento da extrusão de antibióticos do interior celular. O uso prolongado de antibióticos em ambiente hospitalar exerce uma pressão seletiva que favorece cepas com bombas de efluxo hiperativas. Além disso, a presença dessas bombas pode estar relacionada à resistência cruzada com desinfetantes e biocidas, o que dificulta o controle ambiental do patógeno (Xie *et al.*, 2025).

Outro mecanismo importante é a alteração da permeabilidade da membrana externa, geralmente por meio da perda ou modificação de porinas, como a CarO. Essas proteínas atuam como canais para entrada de antibióticos, e sua perda impede que agentes hidrofílicos, como os carbapenêmicos, alcancem seus alvos intracelulares. As mutações nos genes que codificam essas porinas ou sua regulação negativa têm sido observadas em isolados resistentes a imipeném e meropenem (Gopikrishnan; Doss, 2023). Além disso, *A. baumannii* pode modificar os alvos antibacterianos, como a topoisomerase II (*gyrA*) e a topoisomerase IV (*parC*), conferindo resistência a fluoroquinolonas. Também há relatos de mutações na subunidade 16S do RNA ribossomal (rRNA), associadas à resistência a aminoglicosídeos, especialmente a amicaína e a gentamicina (Kakuta *et al.*, 2020).

A aquisição de elementos genéticos móveis contribui significativamente para a disseminação da resistência. Plasmídeos conjugativos, integrons e transposons carregando genes de resistência são frequentemente encontrados em cepas hospitalares. O integron de classe 1, por exemplo, pode carregar cassetes gênicos múltiplos com resistência a sulfonamidas, β -lactâmicos, aminoglicosídeos e cloranfenicol. A presença da *AbaR1*, uma ilha de resistência genômica contendo

mais de 45 genes associados à resistência antimicrobiana, é outro exemplo de como *A. baumannii* pode acumular resistência de forma complexa e robusta. O biofilme, por sua vez, atua como uma barreira física contra antibióticos, dificultando a penetração e favorecendo a persistência das infecções crônicas (Sabbagh *et al.*, 2021).

Em resumo, *Acinetobacter baumannii* representa um modelo de sucesso adaptativo frente à pressão antibiótica moderna. Sua capacidade de adquirir, expressar e modular diversos mecanismos de resistência, aliada à sua persistência no ambiente hospitalar e ao seu potencial de causar infecções severas, faz dele um patógeno de alto risco e um enorme desafio para o controle de infecções e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Lucidi *et al.*, 2024).

BIOFILME E PERSISTÊNCIA EM AMBIENTE HOSPITALAR

A capacidade de formar biofilme é um dos fatores críticos que conferem a *Acinetobacter baumannii* uma vantagem significativa na colonização de superfícies hospitalares e na persistência em ambientes clínicos. O biofilme é uma estrutura complexa composta por comunidades bacterianas embebidas em uma matriz extracelular de polissacarídeos, proteínas e DNA extracelular, que protege os microrganismos contra agressões externas, incluindo desinfetantes e antibióticos (Ching *et al.*, 2019). Em *A. baumannii*, a formação de biofilme está diretamente relacionada à sua virulência, resistência a antibióticos e capacidade de causar infecções crônicas, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou com dispositivos médicos implantados, como cateteres, respiradores e próteses (Eze; Chenia; El Zowalaty, 2018).

Vários fatores genéticos regulam a formação de biofilme em *A. baumannii*, sendo a proteína Bap (*biofilm-associated protein*) um dos elementos-chave. Bap é uma proteína de superfície que facilita a adesão bacteriana a superfícies abióticas e à matriz extracelular. Estudos demonstram que cepas clínicas com expressão elevada de Bap formam biofilmes mais robustos e persistentes. Além de Bap, genes como *csuE*, envolvidos no sistema de pili tipo I (CSU pili), desempenham papel crucial na adesão inicial às superfícies. A regulação desses genes é mediada por sistemas de dois componentes, como BfmRS, que respondem a estímulos ambientais e controlam a expressão de fatores de virulência e biofilme (Rezania *et al.*, 2022).

O biofilme formado por *A. baumannii* apresenta resistência significativamente aumentada aos antibióticos, muitas vezes exigindo concentrações até 1000 vezes superiores às necessárias para eliminar células planctônicas (Khan *et al.*, 2020). Essa resistência não se deve apenas à barreira física imposta pela matriz extracelular, mas também à presença de células persistentes, uma subpopulação bacteriana metabolicamente inativa ou com metabolismo reduzido que sobrevive à exposição

a antibióticos. Essas células são particularmente problemáticas em infecções recorrentes, pois podem reativar seu metabolismo após a interrupção do tratamento antimicrobiano, levando à recidiva da infecção (Choudhary *et al.*, 2015).

No ambiente hospitalar, *A. baumannii* demonstra uma notável resistência à dessecação e aos desinfetantes comumente utilizados. A bactéria pode sobreviver em superfícies secas por dias ou até semanas, colonizando equipamentos médicos, mesas cirúrgicas, camas hospitalares e até as mãos de profissionais de saúde (Tipton *et al.*, 2018). A formação de biofilme em superfícies inertes facilita essa persistência prolongada, permitindo a manutenção de reservatórios infecciosos. Além disso, há evidências de que o biofilme protege *A. baumannii* contra o sistema imune do hospedeiro, dificultando a fagocitose e promovendo a disseminação sistêmica da bactéria em infecções invasivas, como pneumonia associada à ventilação mecânica, bacteremias e infecções de feridas cirúrgicas (Malheiros Borges *et al.*, 2024; Shin; Eom, 2020).

A formação de biofilme também tem implicações importantes no controle e prevenção de infecções hospitalares (Vatansever *et al.*, 2025). Métodos convencionais de desinfecção podem ser insuficientes para erradicar completamente os biofilmes maduros, exigindo a adoção de protocolos mais rigorosos, com agentes antimicrobianos específicos ou estratégias físico-químicas complementares, como a utilização de luz ultravioleta, vapores de peróxido de hidrogênio ou nanomateriais antibiofilme (Ghorbanzadeh *et al.*, 2020). Recentemente, pesquisas têm explorado o uso de inibidores de quorum sensing (sinalização celular bacteriana) e enzimas degradadoras da matriz extracelular como alternativas promissoras para a prevenção e remoção de biofilmes de *A. baumannii* em ambientes clínicos (Markowska *et al.*, 2024).

Portanto, o biofilme é um dos pilares que sustentam a resistência e a patogenicidade de *A. baumannii* em ambientes hospitalares. A sua compreensão detalhada é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e estratégias de controle de infecção. O desafio consiste não apenas em eliminar a bactéria em sua forma planctônica, mas também em desestabilizar e remover o biofilme, combatendo a persistência bacteriana e reduzindo a incidência de infecções nosocomiais severas (Grygiel *et al.*, 2024).

TERAPIAS ALTERNATIVAS E NOVAS ABORDAGENS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII

Com o crescimento alarmante da resistência antimicrobiana apresentada por *Acinetobacter baumannii*, especialmente contra antibióticos de última linha como os carbapenêmicos e colistina, há uma necessidade urgente de estratégias

terapêuticas alternativas. A pesquisa científica tem se voltado para novas abordagens que fogem da lógica tradicional dos antibióticos, focando em agentes que atuam em alvos específicos da fisiologia bacteriana, na modulação da resposta imune do hospedeiro ou na interrupção da formação de biofilme. Estas abordagens prometem reduzir a pressão seletiva sobre as bactérias e mitigar o surgimento de resistência (Yadav *et al.*, 2025).

Uma das abordagens mais promissoras é o uso de bacteriófagos, vírus que infectam especificamente bactérias. A fagoterapia tem demonstrado eficácia significativa contra cepas multirresistentes de *A. baumannii*, inclusive aquelas resistentes à colistina. Fagolíticos específicos têm sido desenvolvidos para atacar o envelope externo da bactéria, rompendo sua parede celular e inibindo a proliferação. Além disso, a especificidade dos fagos reduz os efeitos colaterais no microbioma humano. Estudos clínicos recentes demonstraram sucesso no tratamento de infecções de difícil manejo com combinações personalizadas de fagos, inclusive em infecções pulmonares e feridas traumáticas. No entanto, desafios ainda existem quanto à padronização, regulamentação e estabilidade dos fagos, bem como sua rápida neutralização pelo sistema imune (Grygiel *et al.*, 2024).

Outra linha de pesquisa em expansão envolve o uso de peptídeos antimicrobianos (AMPs), pequenas moléculas naturais ou sintéticas que imitam os mecanismos de defesa dos organismos contra infecções. Diversos AMPs têm sido testados contra *A. baumannii*, demonstrando ação bactericida rápida e independência de mecanismos tradicionais de resistência (Shadangi; Singh; Rana, 2025). Muitos desses peptídeos atuam por lise da membrana citoplasmática, levando à morte celular imediata. Além disso, alguns AMPs apresentam sinergismo com antibióticos convencionais, como a tigeciclina, o que pode permitir a redução das doses necessárias e, consequentemente, dos efeitos tóxicos. Pesquisas com peptídeos como LL-37, indolicidina e peptídeos derivados de insetos e anfíbios têm mostrado resultados encorajadores (Mishra *et al.*, 2018; Pradhan *et al.*, 2017).

A inibição do sistema de quorum sensing (QS) tem emergido como uma estratégia inovadora para impedir a virulência e a formação de biofilme. O QS é um mecanismo de comunicação bacteriana mediado por autoindutores, que regula comportamentos coletivos como a produção de toxinas, motilidade e biofilme. Inibidores de quorum sensing (QSI) podem impedir a coordenação entre as células de *A. baumannii*, tornando-as mais vulneráveis à ação do sistema imune e aos antimicrobianos. Substâncias como furanonas sintéticas, derivados de plantas (como flavonoides) e compostos inspirados em produtos naturais marinhos têm sido testadas com sucesso na inibição do QS e redução do biofilme em modelos *in vitro* e *in vivo* (Zhong; He, 2021).

Além disso, abordagens nanotecnológicas têm mostrado grande potencial no enfrentamento das infecções por *A. baumannii*. O uso de nanopartículas metálicas (prata, óxido de zinco, ouro), lipossomos e nanocarreadores poliméricos permite o direcionamento preciso de antimicrobianos e peptídeos antimicrobianos para as células bacterianas, melhorando a biodisponibilidade e reduzindo efeitos adversos. As nanopartículas de prata, por exemplo, demonstraram atividade antibacteriana robusta contra cepas de *A. baumannii* multirresistentes, inclusive em biofilmes maduros. Há também esforços para combinar fármacos convencionais com nanomateriais funcionalizados, a fim de romper a barreira do biofilme e facilitar a penetração dos antimicrobianos (Antunes Filho; Pizzorno Backx; Foguel, 2024).

Por fim, outra estratégia emergente é o reposicionamento de fármacos (drug repurposing), ou seja, o uso de medicamentos aprovados para outras doenças com atividade antibacteriana não previamente explorada. Drogas como metformina, sertralina, tamoxifeno e clorpromazina têm demonstrado efeitos adjuvantes na sensibilização de *A. baumannii* a antibióticos, inclusive com inibição de bombas de efluxo ou alteração da permeabilidade da membrana. Essas abordagens têm a vantagem de se basear em moléculas já aprovadas clinicamente, o que reduz o tempo e custo de desenvolvimento de novos tratamentos (Grimsey *et al.*, 2020).

Essas alternativas, embora ainda em fases de desenvolvimento ou testes clínicos, representam uma nova fronteira no combate a *Acinetobacter baumannii*. Elas não apenas ampliam o arsenal terapêutico disponível, mas também oferecem a possibilidade de tratamentos mais personalizados e eficazes, fundamentais frente ao avanço da resistência bacteriana global. No entanto, a integração dessas abordagens na prática clínica ainda requer ensaios clínicos robustos, padronização de protocolos e avaliação do custo-benefício em sistemas de saúde reais (Marino *et al.*, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acinetobacter baumannii representa hoje um dos maiores desafios da medicina contemporânea no que diz respeito ao controle de infecções hospitalares e ao combate à resistência antimicrobiana (Khalif; Alkalifawi, 2025). Seu perfil adaptativo notável, capacidade de sobreviver em ambientes adversos e arsenal de mecanismos de resistência conferem-lhe uma posição de destaque entre os patógenos classificados como “prioridade crítica” pela Organização Mundial da Saúde (Yadav *et al.*, 2025). Ao longo desta revisão, evidenciou-se que o entendimento profundo da biologia, patogenicidade e estratégias de evasão de *A. baumannii* é essencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e medidas de controle robustas (Naseef Pathoor *et al.*, 2025).

Os mecanismos de resistência apresentados por *A. baumannii* são multifacetados e altamente eficientes. A combinação de bombas de efluxo, produção de β -lactamases, modificação de alvos antibacterianos e aquisição de genes via elementos genéticos móveis torna a atuação de muitos antibióticos ineficaz. Essa resistência intrínseca e adquirida não só limita as opções terapêuticas, como também força a utilização de antibióticos mais tóxicos e com menor margem terapêutica, como a colistina. Ademais, sua habilidade de formar biofilmes e persistir em superfícies hospitalares por períodos prolongados contribui para sua disseminação e recalcitrância frente às estratégias de desinfecção (Naseef Pathoor *et al.*, 2025).

Frente a esse cenário, estratégias alternativas têm emergido como uma esperança realista para superar a resistência de *A. baumannii*. O uso de bacteriófagos, peptídeos antimicrobianos, nanotecnologia, inibidores de quorum sensing e o reposicionamento de fármacos demonstram resultados encorajadores. Contudo, essas abordagens ainda enfrentam obstáculos regulatórios, de padronização e custo, sendo necessárias pesquisas adicionais para validar sua eficácia clínica e viabilidade de implementação em larga escala. O desenvolvimento de terapias baseadas em múltiplos alvos, que combinam agentes tradicionais com adjuvantes que inibem resistência, representa uma linha promissora de investigação translacional (Kumar *et al.*, 2023).

É igualmente importante destacar o papel das medidas preventivas e de controle, como protocolos rigorosos de higienização, vigilância epidemiológica ativa, isolamento de pacientes colonizados e a implementação de programas de uso racional de antimicrobianos (stewardship) (Saliba *et al.*, 2023). A contenção de *A. baumannii* não se limita à pesquisa laboratorial, mas exige um esforço multidisciplinar que una profissionais de saúde, pesquisadores, gestores e formuladores de políticas públicas. Investimentos em educação continuada, infraestrutura hospitalar adequada e incentivos à pesquisa básica e clínica são fundamentais nesse processo (Draschkow *et al.*, 2023).

Portanto, o enfrentamento de *Acinetobacter baumannii* demanda uma resposta científica robusta, integrada e urgente. Diante da crescente escassez de antibióticos eficazes, apenas a combinação de conhecimento microbiológico aprofundado, inovação terapêutica e políticas públicas comprometidas será capaz de frear o avanço deste patógeno tão versátil e perigoso. A luta contra *A. baumannii* é, em última instância, parte do enfrentamento global à crise da resistência antimicrobiana, uma das maiores ameaças à saúde pública do século XXI (Allison *et al.*, 2017).

REFERÊNCIAS

ALLISON, Devin *et al.* Synthesis and antimicrobial studies of novel derivatives of 4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl) benzoic acid as potent anti-Acinetobacter baumannii agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 387–392, 2017.

ANTUNES FILHO, Sérgio; PIZZORNO BACKX, Bianca; FOGUEL, Débora. Green nanotechnology in phytosynthesis and its efficiency in inhibiting bacterial biofilm formation: implications for medicine. **Biofouling**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 645–659, 2024.

BARATI, Hamideh *et al.* Anti-OmpA antibodies as potential inhibitors of Acinetobacter baumannii biofilm formation, adherence to, and proliferation in A549 human alveolar epithelial cells. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 186, p. 106473, 2024.

BEDENIĆ, Branka *et al.* Evolution of β -lactam antibiotic resistance in proteus species: from extended-spectrum and plasmid-mediated AmpC β -lactamases to Carbapenemases. **Microorganisms**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 508, 2025.

CHEN, Ziduo *et al.* Refined egoist: The toxin–antitoxin immune system of T6SS. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 196, p. 106991, 2024.

CHING, Carly *et al.* Lon protease has multifaceted biological functions in Acinetobacter baumannii. **Journal of bacteriology**, [s. l.], v. 201, n. 2, p. 10–1128, 2019.

CHOUDHARY, Geetika S *et al.* Human granulocyte macrophage colony-stimulating factor enhances antibiotic susceptibility of Pseudomonas aeruginosa persister cells. **Scientific reports**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 17315, 2015.

COLLINS, Shannon M; BROWN, Angela C. Bacterial outer membrane vesicles as antibiotic delivery vehicles. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 12, p. 733064, 2021.

COSTA, Ana Rita; MONTEIRO, Rodrigo; AZEREDO, Joana. Genomic analysis of Acinetobacter baumannii prophages reveals remarkable diversity and suggests profound impact on bacterial virulence and fitness. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 15346, 2018.

DRASCHKOW, Dejan *et al.* Using XR (extended reality) for behavioral, clinical, and learning sciences requires updates in infrastructure and funding. **Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 317–323, 2023.

EZE, Emmanuel C; CHENIA, Hafizah Y; EL ZOWALATY, Mohamed E. Acinetobacter baumannii biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. **Infection and drug resistance**, [s. l.], p. 2277–2299, 2018.

FIVENSON, Elayne M *et al.* A role for the Gram-negative outer membrane in bacterial shape determination. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 120, n. 35, p. e2301987120, 2023.

GHORBANZADEH, Abdollah *et al.* Ex vivo comparison of antibacterial efficacy of conventional chemomechanical debridement alone and in combination with light-activated disinfection and laser irradiation against *Enterococcus faecalis* biofilm. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, [s. l.], v. 29, p. 101648, 2020.

GOPIKRISHNAN, Mohanraj; DOSS, C George Priya. Molecular docking and dynamic approach to screen the drug candidate against the Imipenem-resistant CarO porin in *Acinetobacter baumannii*. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 177, p. 106049, 2023.

GRIMSEY, Elizabeth M *et al.* Chlorpromazine and amitriptyline are substrates and inhibitors of the AcrB multidrug efflux pump. **MBio**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 10–1128, 2020.

GRYGIEL, Ilona *et al.* Comprehensive approaches to combatting *Acinetobacter baumannii* biofilms: from biofilm structure to phage-based therapies. **Antibiotics**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1064, 2024.

GUAN, Lijun *et al.* Molecular pathogenesis of the hyaluronic acid capsule of *Pasteurella multocida*. **Microbial pathogenesis**, [s. l.], v. 149, p. 104380, 2020.

KAKUTA, Naoki *et al.* A novel mismatched PCR-restriction fragment length polymorphism assay for rapid detection of *gyrA* and *parC* mutations associated with fluoroquinolone resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Annals of Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 27–32, 2020.

KHALIF, Omar I; ALKALIFAWI, Esam J. Green-Synthesized Zinc Oxide Nanoparticles for *Acinetobacter baumannii* Control: A Review of Plant-Based Approaches. **Cureus**, [s. l.], v. 17, n. 5, 2025.

KHAN, Fazlurrahman *et al.* Antibiotics application strategies to control biofilm formation in pathogenic bacteria. **Current pharmaceutical biotechnology**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 270–286, 2020.

KHAN, Fazlurrahman *et al.* Filamentous morphology of bacterial pathogens: regulatory factors and control strategies. **Applied Microbiology and Biotechnology**, [s. l.], v. 106, n. 18, p. 5835–5862, 2022.

KIM, Jeong Yeon *et al.* Gram-negative bacteria's outer membrane vesicles. **Infection & Chemotherapy**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 1, 2023.

KIM, Su-Hyun; YUN, Sohyeon; PARK, Woojun. Constitutive phenotypic modification of lipid A in clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. **Microbiology spectrum**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. e01295-22, 2022.

KNAUF, Gregory A *et al.* Acinetobactin-mediated inhibition of commensal bacteria by *Acinetobacter baumannii*. **Msphere**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e00016-22, 2022.

KUMAR, Vikram *et al.* Antibiotic adjuvants: Synergistic tool to combat multi-drug resistant pathogens. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 1293633, 2023.

LEE, Yong-Woon *et al.* Complete genome of the multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain KBN10P02143 isolated from Korea. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 111, n. 5, p. 355–358, 2016.

LEE, Eun Kyung; CHOI, Chul Hee; OH, Man Hwan. Zur-regulated lipoprotein A contributes to the fitness of *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 67–77, 2020.

LIAO, Chongbing *et al.* Human neutrophil α -defensin HNP1 interacts with bacterial OmpA to promote *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. **Nature Communications**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 5629, 2025.

LOU, Liyan *et al.* VCPIP1 potentiates innate immune responses by non-catalytically reducing the ubiquitination of IRAK1/2. **Cell Reports**, [s. l.], v. 44, n. 7, 2025.

LUCIDI, Massimiliano *et al.* Pathogenicity and virulence of *Acinetobacter baumannii*: factors contributing to the fitness in healthcare settings and the infected host. **Virulence**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 2289769, 2024.

MALHEIROS BORGES, Kellen Christina *et al.* Promising New Targets for the Treatment of Infections Caused by *Acinetobacter baumannii*: A Review. **Current Drug Targets**, [s. l.], v. 25, n. 14, p. 971–986, 2024.

MARINO, Andrea *et al.* Unveiling the secrets of *Acinetobacter baumannii*: resistance, current treatments, and future innovations. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 13, p. 6814, 2024.

MARKOWSKA, Kinga *et al.* Understanding quorum-sensing and biofilm forming in anaerobic bacterial communities. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 23, p. 12808, 2024.

MISHRA, Awdhesh Kumar *et al.* Tryptophan-rich and proline-rich antimicrobial peptides. **Molecules**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 815, 2018.

MORGADO, Sérgio M *et al.* Outbreak of high-risk XDR CRAB of international clone 2 (IC2) in Rio Janeiro, Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 34, p. 91–98, 2023.

NASEEF PATHOOR, Naji *et al.* From resistance to treatment: the ongoing struggle with *Acinetobacter baumannii*. **Critical Reviews in Microbiology**, [s. l.], p. 1–22, 2025.

NOWAK, Pawel; PALUCHOWSKA, Paulina. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance—role of carbapenemases. **Folia histochemica et cytobiologica**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 61–74, 2016.

OYEJOBI, Greater Kayode *et al.* *Acinetobacter baumannii*: More ways to die. **Microbiological Research**, [s. l.], v. 261, p. 127069, 2022.

PAGDEPANICKIT, Sirawit; TRIBUDDHARAT, Chanwit; CHUANCHUEN, Rungtip. Distribution and expression of the Ade multidrug efflux systems in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **Canadian journal of microbiology**, [s. l.], v. 62, n. 9, p. 794–801, 2016.

PRADHAN, Biswaranjan *et al.* Comparative efficacy analysis of anti-microbial peptides, LL-37 and indolicidin upon conjugation with CNT, in human monocytes. **Journal of Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 44, 2017.

REZANIA, Niloofar *et al.* Investigation the effects of silver nanoparticles and gold nanoparticles on expression of *bap* and *csu* genes in biofilm formation of *Acinetobacter baumannii*. **Iranian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 510, 2022.

RONISH, Leslie A *et al.* The structure of PilA from *Acinetobacter baumannii* AB5075 suggests a mechanism for functional specialization in *Acinetobacter* type IV pili. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 294, n. 1, p. 218–230, 2019.

SABBAGH, Parisa *et al.* Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens. **Iranian journal of basic medical sciences**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 136, 2021.

SALIBA, Rindala *et al.* Limiting the spread of Multidrug-resistant Bacteria in Low-to-Middle-Income countries: one size does not fit all. **Pathogens**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 144, 2023.

SHADANGI, Sucharita; SINGH, Aditi; RANA, Soumendra. Deciphering the Mechanism of Action of a Short, Synthetic Designer AMP Against Gram-Negative Bacteria. **Biopolymers**, [s. l.], v. 116, n. 3, p. e70019, 2025.

SHELDON, Jessica R; SKAAR, Eric P. *Acinetobacter baumannii* can use multiple siderophores for iron acquisition, but only acinetobactin is required for virulence. **PLoS pathogens**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. e1008995, 2020.

SHIN, Da-Seul; EOM, Yong-Bin. Antimicrobial and antibiofilm activities of *Clostridium butyricum* supernatant against *Acinetobacter baumannii*. **Archives of Microbiology**, [s. l.], v. 202, n. 5, p. 1059–1068, 2020.

STOJOWSKA-SWĘDRZYŃSKA, Karolina; KUCZYŃSKA-WIŚNIK, Dorota; LASKOWSKA, Ewa. New strategies to kill metabolically-dormant cells directly bypassing the need for active cellular processes. **Antibiotics**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 1044, 2023.

TAFRESHI, Niloofar; BABAEKHOUE, Laleh; GHANE, Maryam. Antibiotic resistance pattern of *Acinetobacter baumannii* from burns patients: increase in prevalence of blaOXA-24-like and blaOXA-58-like genes. **Iranian journal of microbiology**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 502, 2019.

TIPTON, Kyle A *et al.* Role of capsule in resistance to disinfectants, host antimicrobials, and desiccation in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 62, n. 12, p. 10–1128, 2018.

TIWARI, Vishvanath; PATEL, Varsha; TIWARI, Monalisa. In-silico screening and experimental validation reveal L-Adrenaline as anti-biofilm molecule against biofilm-associated protein (Bap) producing *Acinetobacter baumannii*. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 107, p. 1242–1252, 2018.

TRUBENOVÁ, Barbora *et al.* Population genetics, biofilm recalcitrance, and antibiotic resistance evolution. **Trends in microbiology**, [s. l.], v. 30, n. 9, p. 841–852, 2022.

VATANSEVER, Cansu *et al.* Evaluating the Antibiofilm Effects of Antibiotics on *Staphylococcus* Species from Pediatric Hematology–Oncology Patients. **Microbial Drug Resistance**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 178–188, 2025.

WANG, Xun; TRENT, M Stephen; DAVIES, Bryan W. Desiccation tolerance assays for *Acinetobacter baumannii*. *In: ACINETOBACTER BAUMANNII: METHODS AND PROTOCOLS*. [s. l.]: Springer, 2019. p. 189–194.

XIE, Lulin *et al.* Contribution of RND superfamily multidrug efflux pumps AdeABC, AdeFGH, and AdelJK to antimicrobial resistance and virulence factors in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* AYE. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], p. e01858–24, 2025.

YADAV, Bipin *et al.* Environmental and clinical impacts of antibiotics' sub-minimum inhibitory concentrations on the development of resistance in acinetobacter baumannii. **Science of The Total Environment**, [s. l.], v. 979, p. 179521, 2025.

ZHONG, Shan; HE, Songzhe. Quorum sensing inhibition or quenching in Acinetobacter baumannii: the novel therapeutic strategies for new drug development. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 12, p. 558003, 2021.