

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Paula Araujo de Souza

**SEQUENCIAMENTO GENÔMICO E ANÁLISE FILOGENÉTICA DE CEPAS DE  
*Acinetobacter baumannii*: UMA ABORDAGEM COMPARATIVA**

Rio de Janeiro

2022

Paula Araujo de Souza

**SEQUENCIAMENTO GENÔMICO E ANÁLISE FILOGENÉTICA DE CEPAS DE  
*Acinetobacter baumannii*: UMA ABORDAGEM COMPARATIVA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadoras: Dra. Maria Helena S. V. Bôas

Dra. Karyne Rangel

Colaborador: Dr. Marcelo de Freitas Lima

Rio de Janeiro

2022

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Souza, Paula Araujo de

Sequenciamento genômico e análise filogenética de cepas de *Acinetobacter baumannii*: uma abordagem comparativa. / Paula Araujo de Souza. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2022.

173 f.: il.; tab.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2022.

Orientadoras: Dra. Maria Helena S. V. Bôas e Dra. Karyne Rangel

1. *Acinetobacter baumannii*. 2. CC15. 3. CC79. 4. Filogenética. 5. Análise comparativa  
I. Título.

Genomic sequencing and phylogenetic analysis of *Acinetobacter baumannii* strains: a comparative approach

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001."

Paula Araujo de Souza

**SEQUENCIAMENTO GENÔMICO E ANÁLISE FILOGENÉTICA DE CEPAS DE  
*Acinetobacter baumannii*: UMA ABORDAGEM COMPARATIVA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Verônica Viana Vieira (Doutor)  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Marcelo Luiz Lima Brandão (Doutor)  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Paulo Baio (Doutor)  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**ORIENTADORAS**

---

Maria Helena Simões Villas Bôas (Doutor)  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Karyne Rangel Carvalho (Doutor)  
Fundação Oswaldo Cruz

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por permitir mais uma conquista e por sempre me dar forças para superar qualquer desafio.

Ao meu pai Paulo que nunca duvidou da minha capacidade.

À minha mãe Sandra pelo apoio integral, paciência e auxílio emocional em todas as etapas da minha vida.

À toda minha família por acreditarem em mim.

Às minhas orientadoras e ao meu colaborador por sempre estarem à disposição para me ajudar, elucidar minhas dúvidas e atender aos meus questionamentos da melhor forma.

Ao Eduardo que durante todo esse tempo teve muita paciência e dedicação para compartilhar seus conhecimentos sobre bioinformática comigo, sempre muito solícito e atencioso.

À banca avaliadora por estar disponível e ter aceitado o convite gentilmente.

Enfim, sou grata por todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

## RESUMO

Entre a diversidade de micro-organismos patogênicos Gram-negativos envolvidos nas infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), *Acinetobacter baumannii* surge como um patógeno altamente problemático para muitas instituições a nível mundial. Esse micro-organismo é um motivo de preocupação por conta da sua alta prevalência em epidemias justificada por sua capacidade de adquirir resistência aos antimicrobianos. No Brasil, cepas de *A. baumannii* inseridas nos complexos clonais (CC) 79 e 15 se destacam, sendo responsáveis por diversos surtos, tornando-se muito persistentes no ambiente hospitalar. A partir disso, este estudo teve como objetivo realizar uma análise filogenética comparando as cepas dos tipos de sequências (ST)79/CC79 e ST15/CC15 isoladas em anos distintos na tentativa de elucidar os fatores que tornam esses clones tão prevalentes e de difícil erradicação. Com essa finalidade, foram estudadas 25 cepas, onde quatro (49349, 49353, 49366 e 49367) isoladas de 2007 a 2010, foram analisadas mais detalhadamente e 21 foram utilizadas para conferir robustez à árvore filogenética. Foi realizada a análise de *multilocus sequence typing* (MLST) para o estudo do perfil epidemiológico molecular das 25 cepas e sequenciamento do genoma completo das quatro cepas para caracterização genética da resistência, virulência e presença de elementos genéticos móveis. A análise por MLST através do esquema Pasteur identificou 14 ST diferentes e 10 CC. Enquanto pelo esquema Oxford foram verificados 16 ST e 14 CC. Genes que codificam resistência à cefalosporinas, aos carbapenêmicos, à estreptomicina e à espectinomicina foram comuns a todas as cepas. Na busca por genes de virulência, foram identificados 40 genes, onde 31 deles foram comuns as quatro cepas. Os quatro principais genomas estudados apresentaram os elementos genéticos móveis analisados (ilhas genômicas, sequências de inserção e prófagos), porém não foram observadas diferenças marcantes entre as cepas pertencentes ao mesmo CC e isoladas em períodos diferentes, demonstrando que esses clones são um problema alarmante desde muito tempo. Foram identificadas ilhas genômicas onde estavam inseridos genes de resistência e virulência. A sequência de inserção (SI) IS<sub>Saba1</sub> foi encontrada associada ao gene *bla*<sub>OXA-23</sub> em todas as quatro cepas. Prófagos foram identificados nas quatro principais cepas, porém não foram verificados genes de resistência ou virulência nessas regiões.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*, CC15, CC79, filogenética, análise comparativa, cepas clínicas.

## ABSTRACT

Among the diversity of Gram-negative pathogenic microorganisms involved in healthcare-associated infections (HAI), *Acinetobacter baumannii* emerges as a highly problematic pathogen for many institutions worldwide. This microorganism is an issue because of its high prevalence in epidemics, justified by its ability to develop resistance to antimicrobials. In Brazil, strains of *A. baumannii* that belong to clonal complexes (CC) 79 and 15 stand out, being responsible for several outbreaks, becoming very persistent in the hospital environment. Based on this, this study aimed to accomplish a phylogenetic analysis comparing the strains of the ST79/CC79 and ST15/CC15 sequence types (ST) isolated in different years in an attempt to elucidate the factors that make these clones so prevalent and hard to eradicate. For that aim, 25 *A. baumannii* strains were studied, but four of them had a detailed analysis and the other 21 were used to give robustness to the phylogenetic tree. The multilocus sequence typing (MLST) analysis was performed to study the molecular epidemiological profile of the 25 strains and complete genome sequencing of the four strains for genetic characterization of the resistance, virulence and presence of mobile genetic elements. MLST analysis using the Pasteur scheme identified 14 different ST and 10 CC. While by the Oxford scheme, 16 ST and 14 CC were verified. Genes encoding resistance to cephalosporins, carbapenems, streptomycin, and spectinomycin were common to all strains. In the search for virulence genes, a total of 40 genes were identified, where 31 of them were common to the four strains. The four main genomes studied showed the mobile genetic elements analyzed (genomic islands, insertion sequences and prophages), but no significant differences were observed between strains belong to the same CC and isolated in different years, demonstrating that these clones are an alarming problem for a long time. Genomic islands were identified, where resistance and virulence genes were inserted. The insertion sequence (SI) IS<sub>Saba1</sub> was found associated with the *bla*<sub>oxa-23</sub> gene in all of four strains. Prophages were identified in the four main strains, but no resistance or virulence genes were found in these regions.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, CC15, CC79, phylogenetics, comparative analysis, clinical strains.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Esquema da técnica do pirosequenciamento.....	36
Figura 2	Diagrama construído a partir do programa PHYLOViZ <i>online</i> indicando a distribuição entre as ST de acordo com o esquema Pasteur.....	53
Figura 3	Diagrama construído a partir do programa PHYLOViZ <i>online</i> indicando a distribuição entre as ST de acordo com o esquema Oxford.....	54
Figura 4	Mapa interativo realizado através do IslandViewer que apresenta uma demonstração gráfica das Ilhas genômicas encontradas na cepa 49349 de <i>A. baumannii</i> . As ilhas destacadas na cor vermelha foram previstas por pelo menos um método do programa, em azul as ilhas genômicas previstas pelo método IslandPath-DIMOB.....	58
Figura 5	Mapa interativo realizado através do IslandViewer que apresenta uma demonstração gráfica das Ilhas genômicas encontradas na cepa 49353 de <i>A. baumannii</i> . As ilhas destacadas na cor vermelha foram previstas por pelo menos um método do programa, em azul as ilhas genômicas previstas pelo método IslandPath-DIMOB, por fim, em laranja as ilhas genômicas previstas por pelo SIGI-HMM.....	59
Figura 6	Mapa interativo realizado através do IslandViewer que apresenta uma demonstração gráfica das Ilhas genômicas encontradas na cepa 49366 de <i>A. baumannii</i> . As ilhas destacadas na cor vermelha foram previstas por pelo menos um método do programa, em azul as ilhas genômicas previstas pelo método IslandPath-DIMOB, por fim, em laranja as ilhas genômicas previstas por pelo SIGI-HMM.....	59
Figura 7	Mapa interativo realizado através do IslandViewer que apresenta uma demonstração gráfica das Ilhas genômicas encontradas na cepa 49367 de <i>A. baumannii</i> . As ilhas destacadas na cor vermelha foram previstas por pelo menos um método do programa, em azul as ilhas genômicas previstas pelo método IslandPath-DIMOB, por fim, em laranja as ilhas genômicas previstas por pelo SIGI-HMM.....	60



Figura 8	Pontuação necessária para cada classificação de regiões de prófagos pelo PHASTER.....	64
Figura 9	Informações sobre as regiões de prófagos identificadas no genoma da cepa 49353 através do PHASTER.....	65
Figura 10	Informações sobre as regiões de prófagos identificadas no genoma da cepa 49349 através do PHASTER.....	66
Figura 11	Informações sobre as regiões de prófagos identificadas no genoma da cepa 49366 através do PHASTER.....	66
Figura 12	Informações sobre as regiões de prófagos identificadas no genoma da cepa 49367 através do PHASTER.....	67
Figura 13	Regiões de prófagos identificadas na cepa 49349 de <i>A. baumannii</i> pelo ProphageHunter.....	67
Figura 14	Regiões de prófagos identificadas na cepa 49366 de <i>A. baumannii</i> pelo ProphageHunter.....	68
Figura 15	Regiões de prófagos identificadas na cepa 49367 de <i>A. baumannii</i> pelo ProphageHunter.....	68
Figura 16	Árvore filogenética, visualizada por meio do programa iTOL, comparando as 25 cepas de <i>A. baumannii</i> , as quais foram codificadas por cores de acordo com os seus CC, mais as três cepas que formam o grupo externo.....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados das 25 cepas de <i>A. baumannii</i> , referente à data de isolamento, sítio de coleta e hospital de origem.....	46
Tabela 2	Informações sobre as métricas da anotação das cepas de <i>A. baumannii</i> realizada pelo programa Prokka.....	50
Tabela 3	Resultados do <i>multilocus sequence typing</i> (MLST) referente as 25 cepas de <i>A. baumannii</i> considerando os esquemas Oxford e Pasteur, realizado com os programas mlst e PHYLOViZ <i>online</i> .....	51
Tabela 4	Apresentação da presença/ausência dos genes que codificam resistência para cada antimicrobiano referente às quatro cepas de <i>A. baumannii</i> , feita a partir dos dados obtidos pelo programa ABRicate.....	56
Tabela 5	Sequências de inserção identificadas pelo programa ISfinder adjacentes à genes que conferem resistência à estreptomicina, à espectinomicina, à cefalosporina e aos carbapenêmicos em cepas de <i>A. baumannii</i> .....	63
Tabela A-1	Genes de resistência a antimicrobianos identificados na cepa 49349 de <i>A. baumannii</i> pelo ABRicate	150
Tabela A-2	Genes de resistência a antimicrobianos identificados na cepa 49353 de <i>A. baumannii</i> pelo ABRicate.....	150
Tabela A-3	Genes de resistência a antimicrobianos identificados na cepa 49366 de <i>A. baumannii</i> pelo ABRicate.....	151
Tabela A-4	Genes de resistência a antimicrobianos identificados na cepa 49367 de <i>A. baumannii</i> pelo ABRicate.....	151
Tabela B-1	Perfil de resistência de acordo com os genes identificados pelo ABRicate para as 21 cepas de <i>A. baumannii</i> .....	153
Tabela C-1	Genes de virulência identificados na cepa 49349 de <i>A. baumannii</i> pelo ABRicate.....	154
Tabela C-2	Genes de virulência identificados na cepa 49353 de <i>A. baumannii</i> pelo ABRicate.....	156

Tabela C-3	Genes de virulência identificados na cepa 49366 de <i>A. baumannii</i> pelo ABRicate.....	158
Tabela C-4	Genes de virulência identificados na cepa 49367 de <i>A. baumannii</i> pelo ABRicate.....	16
Tabela D-1	Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49349 de <i>A. baumannii</i> .....	162
Tabela D-2	Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49353 de <i>A. baumannii</i> .....	166
Tabela D-3	Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49366 de <i>A. baumannii</i> .....	169
Tabela D-4	Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49367 de <i>A. baumannii</i> .....	173

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

16S rRNA	Subunidade 16S do cido ribonucleico ribossmico
AAC	<i>Aminoglycoside acetyltransferase</i>
Acb	<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>
ADC	<i>Acinetobacter-derived cephalosporinases</i>
AMK	Amicacina
ANT	<i>Aminoglycoside nucleotidyltransferases</i>
APH	<i>Aminoglycoside phosphotransferases</i>
Ata	<i>Acinetobacter trimeric autotransportes adhesin</i>
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BAP	<i>Biofilm-associated proteins</i>
BET	$\beta$ -lactâmicos
BLAST	<i>Basic Local Alignment Search Tool</i>
CAR	Carbapenêmicos
CC	Complexo clonal
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDS	Sequências codificantes
CEF	Cefalosporina
CHDL	<i>Carbapenem-hydrolysing class D <math>\beta</math>-lactamases</i>
CHL	Cloranfenicol
COL	Colistina
CR-Ab	<i>Carbapenem-resistant A. baumannii</i>
DDBJ	<i>Data Bank of Japan</i>
DNA	cido desoxirribonucleico
EGM	Elementos genéticos móveis
EMA	<i>Aminoglycoside-modifying enzymes</i>
EMBL	<i>Embl Nucleotide Sequence Database</i>
EPI	Equipamentos de proteo individual
ESBL	<i>Extended spectrum <math>\beta</math>-lactamase</i>
EST	Estreptotricina

FLO	Florfenicol
GC	Guanina-citosina
GEN	Gentamicina
HFB	Hospital Federal de Bonsucesso
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
HMP	Hospital Municipal da Piedade
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INSDC	<i>International Nucleotide Sequence Database</i>
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
IS	Sequências de inserção
KAN	Canamicina
Kb	Kilobase
LBA	Líquido broncoalveolar
MAC	Macrolídeos
MALDI-TOF	<i>Matrix-assisted laser desorption/ionization - time of flight</i>
MBL	Metallo- $\beta$ -lactamase
MDR	Multidroga resistentes
MLST	<i>Multilocus Sequence Typing</i>
MLST-IP	<i>Multilocus Sequence Typing – Institute Pasteur</i>
MLST-OD	<i>Multilocus Sequence Typing – Oxford database</i>
MRSA	<i>S. aureus</i> resistente à metilina
NCBI	<i>National Center for Integrative Biomedical Informatics</i>
NDM-1	<i>New Delhi metallo-<math>\beta</math>-lactamase-1</i>
OMP	Proteínas de membrana externa
OmpA	Proteínas de membrana externa A
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	<i>Open reading frame</i>
OXA	Oxacilinas
PACE	<i>Proteobacterial antimicrobial compound efflux</i>
PAV	Pneumonias associadas ao uso de ventilação mecânica

PCR	Reação em cadeia pela polimerase
PDR	Pandroga resistentes
PCIRAS	Programa de Controle de IRAS
PNAG	Poli-(1-6)-N-acetilglucosamina
RNA	Ácido ribonucleico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RND	<i>Resistance Nodulation Division</i>
SNG	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>
SNP	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>
SPE	Espectinomicina
ST	<i>Sequence Types</i>
STE	Estreptomicina
SUL	Sulfonamida
SUS	Sistema Único de Saúde
TET	Tetraciclina
TIR	<i>Terminal inverted repeats</i>
TOB	Tobramicina
TRI	Trimetoprim
UTI	Unidade de tratamento intensivo
VFDB	<i>Virulence Factors of Bacterial Pathogens</i>

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	17
1.1 Características do gênero <i>Acinetobacter</i> .....	17
1.2 Importância clínica da espécie <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	20
1.3 Resistência a antimicrobianos.....	23
1.4 Elementos genéticos móveis .....	26
1.4.1 Transposons.....	27
1.4.2 Sequências de inserção .....	28
1.4.3 Integrons .....	29
1.4.4 Ilhas genômicas .....	30
1.4.5 Plasmídeos.....	31
1.5 Bacteriófagos .....	32
1.6 Características dos clones de <i>A. baumannii</i> prevalentes no Brasil .....	33
1.7 Sequenciamento genômico de segunda geração .....	35
1.8 Bioinformática .....	38
1.9 Análise filogenética.....	40
1.10 Justificativa e relevância .....	41
2. OBJETIVOS .....	44
2.1 Objetivo geral .....	44
2.2 Objetivos específicos.....	44
3. METODOLOGIA.....	45
3.1 Cepas bacterianas.....	45
3.2 Preparação do DNA e sequenciamento do genoma completo.....	45
3.3 Predição de genes e anotação funcional .....	46
3.4 Análise do <i>multilocus sequence typing</i> .....	47
3.5 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência.....	47
3.6 Identificação de elementos genéticos móveis.....	48
3.7 Filogenia.....	48
3.8 Aspectos éticos.....	49
4. RESULTADOS.....	50
4.1 Métricas da montagem e anotação dos genomas .....	50

<b>4.2 Análise do <i>multilocus sequence typing</i></b> .....	50
<b>4.3 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência</b> .....	55
4.3.1 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos .....	55
4.3.2 Identificação de genes de virulência .....	56
<b>4.4 Identificação de ilhas genômicas e elementos genéticos móveis</b> .....	58
4.4.1 Identificação de ilhas genômicas.....	58
4.4.2 Identificação das famílias de sequências de inserção.....	62
4.4.3 Identificação de prófagos pelo PHASTER.....	64
4.4.4 Identificação de prófagos pelo ProphageHunter .....	67
<b>4.5 Filogenia</b> .....	68
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	71
<b>5.1 Análise do <i>multilocus sequence typing</i></b> .....	71
<b>5.2 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência</b> .....	72
5.2.1 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos .....	72
5.2.2 Identificação de genes de virulência .....	75
<b>5.3 Identificação de elementos genéticos móveis</b> .....	81
5.3.1 Identificação de ilhas genômicas.....	81
5.3.2 Identificação das famílias de sequências de inserção.....	89
5.3.3 Identificação de prófagos pelo PHASTER e ProphageHunter.....	91
<b>5.4 Filogenia</b> .....	93
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	95
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	97
APÊNDICE A.....	150
APÊNDICE B.....	152
APÊNDICE C .....	154
APÊNDICE D .....	162



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Características do gênero *Acinetobacter*

O gênero *Acinetobacter* é composto por micro-organismos Gram-negativos, aeróbios, imóveis, não esporulados, não exigentes nutricionalmente, catalase-positivos e oxidase-negativos (HOWARD et al., 2012). Se apresentam na forma de bastonetes na fase de crescimento exponencial e de cocobacilos na fase estacionária de seu desenvolvimento (JUNG; PARK, 2015).

São encontrados amplamente na natureza, podendo ser isolados do solo, água, alimentos, dispositivos médicos e microbiota de animais (MOREIRA SILVA et al., 2012). Aproximadamente 25% dos adultos são colonizados por *Acinetobacter* spp., carregando essas bactérias na superfície da pele e em suas gargantas (FALAH; SHOKOOHIZADEH; ADABI, 2019).

Atualmente o gênero é composto por 74 espécies descritas válidas (PARTE et al., 2020). Foi inicialmente denominado como pertencente à família Neisseriaceae, porém em 1971 foi inserido na família Moraxellaceae com base no estudo de Baumann, Doudoroff e Stanier (1968). Possuem bom crescimento nos meios de cultura comumente usados na rotina laboratorial de microbiologia clínica (AL MASAUDI, 2018). Em ágar sangue formam colônias branco acinzentadas, enquanto em ágar MacConkey exibem coloração rosada em consequência da baixa oxidação da lactose (DOUGHARI et al., 2011).

A relevância de *Acinetobacter* spp. tem sido justificada por sua alta capacidade em adquirir genes de resistência e grande habilidade de adaptação em ambientes desfavoráveis, sendo apontado como um dos gêneros mais importantes de bactérias responsáveis pela elevada mortalidade e morbidade no âmbito hospitalar (LEE et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2017). Desta forma, as principais práticas para promover um melhor controle de cepas de *Acinetobacter* spp. multidroga resistentes (MDR) seria a adoção rígida de profilaxias padrão, como lavagem das mãos após contato com paciente, uso correto de equipamentos de proteção individual (EPI) quando houver risco de contato com sangue ou secreções, limpeza e desinfecção do local e uso cauteloso e racional de antimicrobianos (MATSUNAGA, 2012).

O complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (Acb) é composto por espécies de importância clínica, sendo elas: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter pittii* e *Acinetobacter nosocomialis* (NEMEC et al., 2011). Posteriormente, duas novas espécies, *Acinetobacter seifertii* e *Acinetobacter lactucae*, foram incluídas (NEMEC et al., 2015; COSGAYA et al., 2016). Todas essas espécies foram agrupadas nesse complexo por elas serem de difícil discriminação, devido à grande semelhança nas características fenotípicas, bioquímicas e similaridade genética (ALEGRÍA-PUIG et al., 2020).

*A. calcoaceticus* é raramente relacionada a patogenias (COSGAYA et al., 2016). Em contrapartida, *A. pittii* e *A. nosocomialis* são comumente associadas a infecções hospitalares e comunitárias (LIU et al., 2017). As duas novas espécies mencionadas anteriormente (*A. seifertii* e *A. lactucae*) também foram isoladas de amostras de origem clínica (NEMEC et al., 2015; COSGAYA et al., 2016). *A. baumannii* se destaca sendo a espécie mais prevalente relacionada a infecções, responsável por causar 80% das infecções e por isso tornou-se a mais relevante do grupo (CHUSRI et al., 2014; GARNACHO-MONTERO et al., 2015; SHARMA et al., 2017).

O complexo Acb emergiu como um problema hospitalar de alta prioridade, especialmente em unidades de tratamento intensivo (UTI), caracterizando a necessidade de muita atenção para as práticas de controle de infecções (CHEN et al., 2018). Contudo, os métodos convencionais de identificação são incapazes de distinguir as espécies inseridas nesse grupo, por decorrência da grande semelhança compartilhada entre elas (ALVAREZ-BUYLLA; CULEBRAS; PICAZO, 2012).

A identificação correta das espécies é de suma importância para promover o aprimoramento dos conhecimentos relativos à epidemiologia das infecções causadas por essas bactérias e melhorar o entendimento sobre o surgimento de espécies patogênicas (CHUANG et al., 2011; TOUCHON et al., 2014). Além disso, a importância se deve também às diferenças nos padrões de resistência antimicrobiana e resultados clínicos, onde a identificação incorreta pode levar ao uso inadequado de antimicrobianos, privando o paciente dos cuidados corretos e apropriados (FITZPATRICK et al., 2015).

O sequenciamento do gene *16S rRNA* é um dos métodos moleculares mais usados na caracterização de espécies bacterianas, já que além dessa região apresentar

regiões variáveis e conservadas, também é dotada de polimorfismos interespecíficos suficientes para a realização da identificação de diversas espécies (CLARRIDGE, 2004; HARMSSEN; KARCH, 2004; CUSTOVIC et al., 2014). Apesar de ser adequado para a identificação a nível de gênero *Acinetobacter*, não demonstra bons resultados quanto à diferenciação a nível de espécie, isso ocorre em razão da alta conservação desse gene apresentada por *Acinetobacter* spp., não viabilizando distinguir as espécies (WANG et al., 2014; SILVA et al. 2022).

Nesse contexto, a técnica de sequenciamento do gene *rpoB* pode ser considerada uma das mais precisas para a realização dessa identificação, pois é um gene conservado que possui alta variabilidade entre as espécies do gênero (GUNDI et al., 2009). O gene *rpoB* codifica a porção  $\beta$  da RNA polimerase, tem 4.089 pares de bases de comprimento, possuindo quatro regiões variáveis<sup>0</sup> que incluem duas regiões polimórficas e dois espaçadores flanqueadores delimitados por sequências conservadas (LA SCOLA et al., 2006). Outros genes também têm sido empregados na identificação de cepas inseridas nesse gênero, sendo eles os genes *ompA*, *recA* e *gyrB* (KARAH et al., 2011; McCONNELL et al., 2012; WANG et al., 2014; NAJAR PEERAYEH; KARMOSTAJI, 2015).

A técnica *matrix-assisted laser desorption/ionization - time of flight* (MALDI-TOF) pode permitir a identificação correta de espécies bacterianas intimamente relacionadas que são indistinguíveis por métodos fenotípicos convencionais, sendo uma metodologia amplamente aceita (ESPINAL et al., 2012; CHENG et al., 2016). Contudo, essa técnica apresenta limitações quanto ao seu banco de dados, pois o banco não cobre todas as espécies do gênero *Acinetobacter*, não incluindo as últimas espécies inseridas no complexo Acb (*A. seifertii* e *A. lactucae*) (MARI-ALMIRALL et al., 2017). Ainda que algumas tentativas de adaptar a técnica tenham sido realizadas, alguns resultados obtidos são controversos e instáveis (RIM et al., 2015).

Sendo assim, podemos concluir que a identificação das espécies do complexo Acb utilizando mais de uma técnica se faz necessária, devido à grande similaridade apresentada entre esses micro-organismos, já que uma identificação feita baseando-se apenas em uma técnica pode gerar resultados imprecisos e incorretos.

## 1.2 Importância clínica da espécie *Acinetobacter baumannii*

*A. baumannii* é apontado como uma grande ameaça à saúde pública mundial, especialmente em razão de seu elevado potencial em adquirir fenótipos de resistência a múltiplas drogas, viabilizando o aparecimento de cepas MDR ou até mesmo pandroga resistentes (PDR) (ROLAIN et al., 2013; GIAMMANCO et al., 2017). Esse micro-organismo tem emergido como um dos patógenos oportunistas mais relevantes associado a infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016). As IRAS representam um grande problema, pois são responsáveis por aumentar o tempo de hospitalização do paciente e elevar os custos do seu tratamento, podendo também ocasionar danos psicológicos ao enfermo e seus familiares (PADOVEZEI; FORTALEZA, 2014; PEREIRA et al., 2016).

Cepas de *A. baumannii* são comumente encontradas em UTI, local onde há grande pressão seletiva, favorecendo o surgimento de bactérias resistentes (SOARES et al., 2017; ZHAO et al., 2017). Dados da Rede Nacional de Monitoramento de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde, obtidos em 2016, destacaram *A. baumannii* como o patógeno mais frequente em pacientes internados em UTI (BRASIL, 2017). Mundialmente, aproximadamente 45% das cepas desse micro-organismo foram identificadas com MDR, e essa taxa aumenta para 70% se incluirmos apenas a América Latina e o Oriente Médio (GIAMMANCO et al., 2017). Essas taxas são aproximadamente quatro vezes maiores se comparadas a outros patógenos Gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (GIAMMANCO et al., 2017).

Em ambientes hospitalares, rotineiramente são realizadas limpezas e desinfecções, porém podemos perceber que *A. baumannii* se adaptou a esses fatores (WONG et al., 2017). A resistência à dessecação está relacionada a capacidade que cepas de *A. baumannii* apresentam em manter-se viáveis mesmo em condições de restrição de água (ANTUNES et al., 2011a; HARDING; HENNON, FELDMAN, 2018). Embora essa resistência seja multifatorial e ainda não esteja totalmente esclarecida, estudos observaram que a presença de biofilme contribui decisivamente para tal fato (ESPINAL; MARTÍ; VILA, 2012; SCOTT et al., 2014). O período em que essas bactérias conseguem se conservar varia entre as cepas, onde algumas conseguem permanecer

viáveis por quase 100 dias (GIANNOULI et al., 2013). Além disso, no trabalho de Juma, Manning e Forsythe (2016), foi verificada a persistência de *Acinetobacter* spp. em fórmula infantil, e cepas de *A. baumannii* permaneceram viáveis por 6 meses mesmo após dessecação.

No trabalho de Norton, Spilka e Godoy (2013) foi observado um aumento de aproximadamente 50 vezes das mutações durante os processos de dessecação e reidratação em cepas de *A. baumannii*, medida pelo aparecimento espontâneo de colônias resistentes à rifampicina, sugerindo a hipótese de que a resistência à dessecação poderia contribuir também para o fenótipo MDR desse patógeno. As mutações identificadas ocorreram principalmente nos genes *recA* e *rpoB* (NORTON; SPILKIA; GODOY, 2013).

A resistência à dessecação associada ao mecanismo de formação de biofilme favorece a colonização desse micro-organismo em equipamentos médicos e superfícies inanimadas, contribuindo para sua persistência no ambiente hospitalar e potencializando sua transmissão (CHAGAS et al., 2011; SCOTT et al., 2014; SCARCELLA; SCARCELLA; BERETTA, 2015). A taxa de formação de biofilme em cepas de *A. baumannii* correspondeu a 80-91% e essa característica está relacionada com diversos fatores de virulência (VARGA et al., 2012; QI et al., 2016; SUNG, 2018).

As enfermidades causadas por esse patógeno acometem principalmente pacientes imunocomprometidos, que passaram por cirurgias, aqueles submetidos a procedimentos terapêuticos agressivos e uso de antimicrobianos de amplo espectro ou que se encontram internados por um longo período (PEREZ et al., 2007; GAETTI-JARDIM JÚNIOR et al., 2014). Infecções por *A. baumannii* podem causar demora e retardo da cicatrização de feridas em pacientes queimados (TEKIN et al., 2014).

Infecções comunitárias causadas por *A. baumannii* já foram observadas, no entanto, foram relatadas somente em pacientes que sofrem de alguma comorbidade subjacente, como por exemplo, alcoolismo, diabetes mellitus, câncer, distúrbios pulmonares obstrutivos, entre outras (DEXTER et al., 2015).

A espécie *A. baumannii* pode ocasionar uma variedade de patologias e infecções hospitalares (MARI-ALMIRALL et al., 2017). Sendo constantemente relacionada com pneumonias associadas ao uso de ventilação mecânica (PAV), septicemias, infecções

do trato urinário e meningites pós-neurocirúrgicas (BASRI et al., 2015; BORK et al., 2015). A PAV se destaca como uma das infecções mais desafiadoras, ocasionando um aumento na taxa de mortalidade e morbidade, principalmente em pacientes inseridos em UTI (ERDEM et al., 2014). Fatores como longo período de internação e maior tempo de ventilação mecânica evidenciaram maior suscetibilidade a infecções (PHILIPPART et al., 2015).

Segundo Yoshimura et al. (2017), PAV causadas por micro-organismos Gram-negativos são significativamente mais severas do que aquelas causadas por Gram-positivos. Os Gram-negativos não fermentadores, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, são os mais associados a essa patologia (ZAVASCKI et al., 2010; TSAY, et al. 2021).

A terapia com imipenem antes era considerada padrão-ouro em tratamentos de PAV causada por *A. baumannii*, porém a resistência antimicrobiana que esse patógeno tem apresentado reduziu as alternativas terapêuticas, levando ao retorno do uso das polimixinas e tetraciclina (GARNACHO-MONTERO et al., 2003; CIGINSKIENE et al., 2019). A colistina é empregada como último recurso nesse contexto, devido a sua alta nefrotoxicidade e neurotoxicidade (GUILLAMET; KOLLEF, 2018).

Ao final do estudo retrospectivo realizado por Ju et al. (2018) com 78 pacientes diagnosticados com PAV causadas por *A. baumannii*, 29 pacientes foram a óbito após 30 dias na UTI. Esse estudo indica a urgência em otimizar o diagnóstico e terapia para essa infecção ocasionada por esse micro-organismo visto que as opções de tratamento são limitadas e apresentam alta toxicidades para os enfermos (ERDEM et al., 2020).

*A. baumannii* tem sido apontado como um dos principais patógenos associados à infecção secundária em pacientes com COVID-19, visto que estes indivíduos geralmente precisam de intubação endotraqueal e ventilação mecânica em razão à falha das vias aéreas, associado à sua capacidade de formar biofilme e colonizar dispositivos médicos, podendo sobreviver até 33 dias em superfícies secas (LIMA; BRITO; NIZER, 2020).

Um fato muito preocupante nesse contexto seria que os indivíduos acometidos pela COVID-19 grave, causada pelo SARS-CoV-2 (do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), geralmente manifestam os principais fatores de risco observados para PAV causada por *A. baumannii*, que são os sintomas de hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica, falência de órgãos e

baixo nível de oxigenação do sangue (HUANG et al., 2018; KARAKUZU et al. 2018; CIGINSKIENE et al., 2019).

No trabalho de Nebreda-Mayoral et al. (2022), *A. baumannii* foi incluído como um dos patógenos mais frequentes nas infecções adquiridas 48 horas após a admissão hospitalar de pacientes com COVID-19. Todas as cepas de *A. baumannii* foram MDR, sensíveis apenas à colistina. Esse micro-organismo foi então apontado pelos autores como um dos fatores preditivos de mortalidade em pacientes com COVID-19 devido a sua alta relevância no estudo. Além disso, Lescure et al. (2020) identificaram *A. baumannii* como o agente causador de PAV em um paciente infectado por SARS-CoV-2 e apesar do indivíduo ter recebido as medicações adequadas, o mesmo veio a óbito após 24 dias de internação.

### **1.3 Resistência a antimicrobianos**

A resistência a antimicrobianos configura uma grande preocupação mundial, podendo ser definida como um fenômeno natural decorrente da pressão seletiva exercida pelo uso dessas drogas, mas que tem sofrido uma expansão muito acelerada devido ao uso indiscriminado (MAGIORAKOS et al., 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Cepas de *A. baumannii* apresentam altos índices de resistência à maioria dos antimicrobianos, como os  $\beta$ -lactâmicos, os aminoglicosídeos, as quinolonas e ainda os carbapenêmicos, restringindo ainda mais as opções terapêuticas disponíveis (ARROYO et al., 2009; ROMANIN et al., 2019).

Foi observado que ocorreu um aumento na necessidade da utilização de leitos de UTI devido a pandemia do SARS-CoV-2, alarmando ainda mais os desafios previamente existentes nesse contexto, como é o exemplo das IRAS (BRAGA et al., 2020). Além dessas infecções apresentarem impacto sobre a mortalidade de pacientes, elas também desempenham um importante papel não só nas infecções secundárias em pacientes com COVID-19, mas também no surgimento de cepas bacterianas resistentes (BRAGA et al., 2020; PEREIRA, OLIVEIRA, SANTIAGO, 2021). No trabalho de Zhou et al. (2020) metade dos não sobreviventes ( $n = 27/54$ ) tiveram pelo menos uma infecção secundária e todos, exceto um, foram tratados com antimicrobianos.

Ainda que os antimicrobianos não sejam eficazes para o tratamento de COVID-19, eles são prescritos para pacientes acometidos por esse vírus, isso ocorre pois pode haver dificuldade de descartar coinfeção bacteriana e também porque funcionam como uma forma de prevenção devido a possibilidade de infecção bacteriana secundária durante a doença (ALHAZZANI et al. 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Contudo, isso tem levado a um uso excessivo de antimicrobianos, o que é considerado muito preocupante.

No trabalho de Perez et al. (2020) foi verificado um aumento nas infecções e colonizações por *Carbapenem-resistant A. baumannii* (CR-Ab) envolvendo principalmente pacientes em UTI, que se estendeu por várias unidades de um hospital situado em Nova Jersey durante a onda de casos de COVID-19.

Em consequência do aumento da resistência desse micro-organismo aos carbapenêmicos, foi verificada a necessidade da busca de alternativas para o tratamento dessas infecções, levando a reutilização da polimixina, acarretando o surgimento de cepas de *A. baumannii* resistentes a esse antimicrobiano (KO et al., 2007). Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu CR-Ab na lista das bactérias que constituem grande ameaça à saúde, incentivando a priorização de estudos e pesquisas sobre esse patógeno (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A resistência a antimicrobianos pode ser intrínseca ou adquirida, a intrínseca é consequência da genética, estrutura e fisiologia natural do micro-organismo (COX; WRIGHT, 2013), já a resistência adquirida é decorrente da mutação genética, transferência de genes mediada por bacteriófagos e/ou transferência de elementos genéticos móveis de outros micro-organismos (ARZANLOU; CHAI; VENTER, 2017). Dentro da resistência adquirida, os elementos genéticos móveis da célula são divididos em dois grupos principais, sendo eles, os plasmídeos e os elementos de transposição, onde este último se divide em transposons e sequências de inserção (IS) (FROST et al., 2005; KOONIN et al., 2020).

A transferência e reorganização gênica são responsáveis pelo surgimento de novas características patogênicas, novas vias metabólicas e resistência a antimicrobianos (BAQUERO, 2009). Além de possuir resistência intrínseca a diversos antimicrobianos, *A. baumannii* demonstra uma notável capacidade em adquirir novos



determinantes de resistência, possuindo rápida adaptação à pressão seletiva e elevada plasticidade genética que permite o acúmulo de múltiplos fatores, tornando-se MDR (ADAMS et al., 2010; ZAVASCKI et al., 2010; ROCHA et al., 2018).

Diferentes oxacilinases foram observadas em *A. baumannii*, essas enzimas agem na inativação de antimicrobianos carbapenêmicos e algumas cefalosporinas (WALTHER-RASMUSSEN; HOIBY, 2006; PAGANO; MARTINS; BARTH, 2016). Diversos grupos de  $\beta$ -lactamases da classe D que hidrolisam carbapênemicos (do inglês, *carbapenem-hydrolysing class D  $\beta$ -lactamases* – CHDL) já foram descritos em *A. baumannii*, onde podemos citar: OXA-23, OXA-24, OXA-51, OXA-58, OXA-143, OXA-235, OXA-231 (D224A), OXA-134, OXA-211, OXA-213, OXA-214, OXA-228, OXA-664 e suas variantes (POTRON; POIREL; NORDMANN, 2015; MALATHI; ANBARASU; RAMAIAH, 2017; SMITH et al., 2019; KOIRALA et al., 2020).

Genes que conferem resistência a várias classes de antimicrobianos podem ser encontrados em integrons na forma de cassetes gênicos (ROCA et al., 2012). Esses elementos representam um vetor muito importante para a multirresistência antimicrobiana principalmente para bactérias Gram-negativas e em menor grau para Gram-positivas (CAMBRAY; GUEROUT; MAZEL, 2010).

Cinco classes diferentes de integrons foram definidas de acordo com a sequência do gene codificador da integrase, sendo as classes 1, 2 e 3 frequentemente associadas a genes de resistência (GILLINGS, 2014; MAZEL 2006). Estudos anteriores apontam que os integrons de classe 1 e o *pool* de cassetes de genes coligados são um dos principais fatores que colaboram para a multirresistência apresentada pelas cepas de *A. baumannii* (ROBINSON et al., 2010; SALEHI et al., 2017).

Sequências de inserção e transposons também desempenham um papel importante na resistência antimicrobiana de *A. baumannii* (LEE et al., 2012; VILLALÓN et al., 2013). *ISAb1*, *ISAb2*, *ISAb3*, *ISAb4* e *IS18* são regularmente relacionados à expressão de genes de carbapenemases nesse micro-organismo (VILLALÓN et al., 2013). Diferentes transposons relacionados a genes de resistência já foram observados nesse patógeno, como por exemplo *Tn2006*, *Tn2007* e *Tn2008* associado ao gene *bla<sub>oxa-23</sub>* (MUGNIER et al., 2010).

O sequenciamento genômico tem contribuído para diversos avanços nos conhecimentos relativos à área, visto que viabilizou a ampliação da nossa capacidade de avaliar os determinantes de resistência a antimicrobianos (WANG et al., 2017). Um exemplo seria o estudo de Hornsey et al. (2011), que por meio da comparação do genoma de duas cepas de *A. baumannii* pertencentes à mesma linhagem epidêmica, coletados com uma semana de intervalo do mesmo paciente, detectou 18 *single-nucleotide polymorphism* (SNP). O estudo realizado por Li et al. (2015) conseguiu identificar dez diferentes ilhas de resistência do tipo *AbaR* em duas cepas de *A. baumannii* por meio da mesma ferramenta. Em outro estudo, uma ilha de resistência genômica do tipo *AbaR* foi identificada em uma cepa MDR de *A. baumannii* utilizando ferramenta de sequenciamento genômico (ZHOU et al., 2011).

#### **1.4 Elementos genéticos móveis**

Elementos genéticos móveis (EGM) são um tipo de material genético que pode se mover dentro de um genoma ou saltar entre genomas diferentes, ou seja, os fragmentos de DNA apresentam mobilidade intra-genoma e intergenomas (FROST et al., 2005; FOXMAN, 2012; XIE, 2021).

O movimento intergenomas pode ocorrer de três maneiras diferentes em procariotos, sendo eles: transformação, conjugação e transdução (THOMAS; NIELSEN, 2005). Na transformação o material genético livre é liberado por uma célula e é incorporado por outra. No processo de transdução ocorre a intermediação dessa transferência por um vírus. Já na conjugação o material genético é transferido pelo contato célula-célula (MADIGAN et al., 2010).

Os EGM podem variar de tamanho e cada um carrega um dado grupo de genes diferentes, onde geralmente um dos genes codifica uma transposase, a qual irá catalisar a movimentação do material genético, possibilitando diferentes combinações das sequências de nucleotídeos e permitindo deleções cromossômicas, assim como outros rearranjos (MADIGAN et al., 2010).

Os EGM têm uma participação muito importante nos processos evolutivos dos genomas, das patogenias, da resistência a antimicrobianos e das simbioses bacterianas,

sendo decisivos para o ritmo da evolução bacteriana (XIE, 2021). Estudos moleculares destacaram que a aquisição e disseminação dos genes que conferem resistência aos antimicrobianos, na maioria das vezes ocorrem em razão da ação de EGM (LAWRENCE; HENDRICKSON, 2003; PARTRIDGE et al., 2018).

#### 1.4.1 Transposons

Transposons são segmentos de DNA ou RNA que carregam genes associados à transposição e outros genes relacionados com outras funções, como por exemplo, genes que conferem resistências a antimicrobianos (MADIGAN et al., 2010). Esse elemento é caracterizado pela presença da enzima transposase e terminais com repetições invertidas (*terminal inverted repeats*, TIR) (CHARLESWORTH; SNIEGOWSKI; STEPHAN, 1994). Transposons não são moléculas de DNA independentes, eles se encontram sempre inseridos em cromossomos, plasmídeos, genomas virais, etc. (MADIGAN et al., 2010).

Esses elementos são agrupados em duas classes de acordo com o tipo intermediário de transposição. A classe 1 é composta pelos retrotransposons, os quais possuem intermediários de RNA (KIDWELL, 2002). Os retrotransposons propagam-se por meio da enzima transcriptase reversa, que desempenha a função de produzir um filamento DNA através de um RNA (SILVA, 2016). Já a classe 2 agrupa os transposons de DNA que não utilizam RNA intermediário e são caracterizados pela presença de TIR (WICKER et al., 2007).

A ativação dos transposons pode ocorrer quando as células são submetidas a condições ambientais de estresse físico ou químico, como por exemplo, radiações, temperaturas elevadas, restrição de água e presença de antimicrobianos (GOODIER; KAZAZIAN, 2008).

Os transposons, assim como as IS, tem capacidade de se mover para diversos locais diferentes no genoma. Enquanto os demais elementos usam recombinação específica do local para mover o material genético entre locais definidos (PARTRIDGE et al., 2018).

Quando a função do elemento se restringe apenas a transposição ele é classificado como uma IS, porém se o elemento carrear genes que codifiquem outras funções, como por exemplo genes que conferem resistência a antimicrobianos, ele é identificado como um transposon (WOODFORD, JOHNSON, 2005).

Muitos transposons já foram identificados em cepas de *A. baumannii* carreando genes de resistência (PAGANO; MARTINS; BARTH, 2016). Os transposons Tn2006, Tn2007 e Tn2008 são comumente relacionados ao gene *bla<sub>oxa-23</sub>*. No Tn2006, o gene *bla<sub>oxa-23</sub>* é flanqueada por duas cópias de IS*Aba1*. Os transposons Tn2006 e Tn2007 são semelhantes, porém Tn2008 apresenta somente uma cópia de IS*Aba1*. Por fim, o gene *bla<sub>oxa-23</sub>* em Tn2007 é flanqueado por IS*Aba4* (MUGNIER et al., 2010). Estudos apontam que Tn2006 é um dos determinantes mais frequentes na resistência aos carbapenêmicos, com alto potencial de disseminação entre cepas de *A. baumannii* (LEE et al., 2012).

#### 1.4.2 Sequências de inserção

Essas sequências são formadas pela enzima transposase, dois terminais com repetições invertidas e duas sequências repetidas diretas, sendo o tipo mais simples de transposons (SIGUIER et al., 2015). São pequenas, geralmente menores que 2 kilobase (kb), sendo identificadas em plasmídeos e cromossomos (SIGUIER et al., 2015; RAMOS, 2018).

As IS carregam o seu próprio promotor para transcrição de seu gene de transposase (RAMOS, 2018). Esses elementos podem ser classificados em famílias de acordo com a homologia da sequência de aminoácido da transposase, nas sequências das repetições terminais invertidas e no tamanho do sítio da sequência-alvo (MAHILLON; CHANDLER, 1998).

Essas sequências desempenham um importante papel na modulação da expressão gênica, podendo interromper o promotor de algum gene vizinho ou criar um promotor alternativo (MAHILLON; CHANDLER, 1998). Também podem promover deleções, inversões e duplicações de genes (MAHILLON; CHANDLER, 1998; TSUGE et al, 2005).

A presença de IS pode auxiliar a adaptação de patógenos a ambientes desfavoráveis, visto que a mesma possui influência direta no fenótipo de resistência das bactérias (VANDECRAEN et al., 2017). Por exemplo, as IS *ISAb1* ou *ISAb125* quando associadas ao gene *ampC* promovem a sua superexpressão, aumentando a resistência à cefalosporina de terceira geração em *A. baumannii* (SEGAL; NELSON; ELISHA, 2004; HAMIDIAN; HALL, 2013).

As IS desempenham um papel fundamental na resistência a antimicrobianos em *A. baumannii*, sendo *ISAb1*, *ISAb2*, *ISAb3*, *ISAb4* e *IS18* comumente relacionadas com a expressão de genes que conferem resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* (VILLALÓN et al., 2013). *ISAb1* funciona como uma sequência promotora a qual promove um aumento na expressão de genes de resistência, podendo também contribuir para a disseminação desses genes. Essa IS foi identificada associada aos genes *bla<sub>OXA-51</sub>*, *bla<sub>OXA-58</sub>*, *bla<sub>OXA-23</sub>* e *bla<sub>AmpC</sub>* em *A. baumannii* (PAGANO; MARTINS; BARTH, 2016).

As IS já foram relacionadas aos genes que codificam metalo- $\beta$ -lactamases, como por exemplo o gene *bla<sub>NDM</sub>*, que tem sido progressivamente relatado entre espécies do gênero *Acinetobacter* (BONNIN et al., 2012; DORTET; POIREL; NORDMANN, 2014; PILLONETTO et al., 2014; PAGANO et al., 2015). Estudos evidenciaram que o gene *bla<sub>NDM</sub>* está localizado entre duas cópias de *ISAb125*, formando o transposon composto *Tn125* (POIREL; BONNIN; NORDMANN, 2011). Esse gene pode se encontrar inserido em plasmídeos ou cromossomos, porém pesquisas apontam que a disseminação do gene *bla<sub>NDM</sub>* em sua maioria está associada a transferência horizontal e não à disseminação clonal (BONNIN et al., 2012; DORTET; POIREL; NORDMANN, 2014).

#### 1.4.3 Integrons

Integrons são elementos que integram coleções de genes (genes cassetes) por meio de uma recombinação sítio-específica, que através da ação dos promotores são capazes de garantir a expressão dos genes incorporados no cassete (LÉVESQUE et al., 1995; CAMBRAY; GUEROUT; MAZE et al., 2010). Esses elementos permitem que as

bactérias capturem genes que conferem resistência a antimicrobianos, desempenhando um importante papel na disseminação desses genes (MAZEL, 2006).

Os integrons não possuem habilidade de se mover sozinhos, eles precisam estar associados a outros EGM, como por exemplo, plasmídeos conjugativos e transposons, para que o material genético apresente mobilidade intra-genoma e intergenomas (MAZEL, 2006).

Esses elementos podem ser agrupados em cinco classes diferentes de acordo com a sequência do gene codificador da integrase que possuem. Todas as cinco classes podem estar relacionadas com a resistência aos antimicrobianos, porém as três primeiras classes são mais frequentemente associadas ao mecanismo de resistência (PARTRIDGE, 2011).

Diversos cassetes gênicos já foram descritos em *A. baumannii*, os quais continham vários genes de resistência, como por exemplo: o gene *aacA4* que confere resistência à amicacina, à netilmicina e à tobramicina; o gene *catB8* que codifica a resistência ao cloranfenicol; e o gene *aadA1* que é responsável pela resistência à estreptomicina (FOURNIER et al., 2006).

A maior parte dos genes que codificam metalo- $\beta$ -lactamases verificados em *A. baumannii* foi identificada inserida em integrons de classe 1 (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008; POTRON; POIREL; NORDMANN, 2015). Entretanto, apesar de diversos estudos sobre a prevalência de integrons de classe 1 nesse micro-organismo, pesquisas realizadas em países como Chile, Argentina e Brasil relataram um aumento na prevalência de integrons de classe 2 em cepas de *A. baumannii* na América Latina associados principalmente aos genes *dfrA1* e *aadA1*, que codificam resistência ao trimetoprim e estreptomicina, respectivamente (GONZALEZ et al., 1998; FONSECA et al., 2011; RAMIREZ et al., 2011; PAGANO et al., 2012).

#### 1.4.4 Ilhas genômicas

Ilhas genômicas são blocos adicionais de material genético que fazem parte dos cromossomos, diferente dos plasmídeos (MADIGAN et al., 2010). Nessas ilhas podem estar inseridos genes para funções especializadas como por exemplo: genes de

virulência, resistência a antimicrobianos, patogenicidade, simbiose ou metabolismo (DOBRINDT et al., 2004; SCHMIDT; HENSEL, 2004).

Esses elementos são adquiridos por meio de transferência horizontal e normalmente exibem a assinatura genômica do organismo doador (SOARES et al., 2012). Alguns dos genes identificados nas ilhas genômicas são novos, possuem função desconhecida, e não apresentam homólogos detectáveis em outras espécies (HSIAO et al., 2005).

Um elemento só é classificado como uma ilha genômica quando apresenta as seguintes características: (I) ausência nos genomas de espécies ou linhagens próximas, porém presentes nos genomas de várias espécies bacterianas; (II) tamanhos em média de 6 a 200 kb; (III) conteúdo de guanina-citosina (GC) e uso de códons difere do restante do genoma; (IV) são flanqueadas por repetições invertidas ou IS, (V) presença de genes que conferem mobilidade genética, como integrases, transposases e IS (HACKER; CORNIEL, 2001; SOARES et al., 2012; BELLANGER et al., 2014; LEE et al., 2016).

Diversas ilhas de resistência já foram identificadas em *A. baumannii*, tais como, AbaR1, AbaR3, AbaR5, AbaR6, AbaR7, AbaR8, AbaR9 e AbaR10 (PAGANO; MARTINS; BARTH, 2016). Essas ilhas de resistência já foram caracterizadas em muitos trabalhos carreando genes que conferem resistência aos antimicrobianos, como por exemplo o gene *bla<sub>OXA-23</sub>* e metais pesados (POST; WHITE; HALL, 2010; ZHU et al., 2013).

#### 1.4.5 Plasmídeos

Plasmídeos são elementos genéticos extracromossomais, formados por DNA fita dupla e embora a maioria possua a configuração circular, alguns são lineares (ERDONMEZ et al., 2014). Geralmente são bem menores que os cromossomos, apresentando menos de 5% do tamanho dos mesmos (CARATTOLI, 2014; SHINTANI; SANCHEZ; KIMBARA, 2015). Não possuem forma extracelular, existindo apenas de forma intracelular como material genético livre (MADIGAN et al., 2010).

Apesar dos plasmídeos serem dotados de um sistema de controle de replicação independente e possuírem a sua própria origem de replicação, eles dependem de enzimas cromossomicamente codificadas para a sua replicação (MADIGAN et al., 2010).

A maioria dos plasmídeos carregam genes que conferem resistência a antimicrobianos, logo, a sua aquisição é um fator muito importante para a rápida adaptação das bactérias (WEIN et al., 2019).

Nos trabalhos de Hamidian et al. (2014a) e Hamidian e Hall (2014), os plasmídeos RepAci6 pAb-G7-2 e pACICU2 foram identificados em *A. baumannii*, respectivamente. Esses plasmídeos estão intimamente relacionados e carregam o gene *aphA6* que confere resistência à canamicina e à amicacina em *TnaphA6*. No estudo realizado por Hamidian et al. (2014b), foi identificado o plasmídeo RepAci6, o qual carrega o gene *bla<sub>oxa-23</sub>* em *Tn2006*, inserido na ilha de resistência *AbaR4*.

## 1.5 Bacteriófagos

Bacteriófagos são vírus que infectam bactérias. A transdução mediada por esses vírus é muito importante no processo de transferência horizontal de EGM (DOKLAND, 2019). Os bacteriófagos relacionados a esse processo apresentam cauda, DNA dupla fita, estão incluídos na ordem Caudovirales e podem ainda ser classificados em três famílias diferentes de acordo com as características da sua cauda, sendo elas: Myoviridae (caudas contráteis), Siphoviridae (caudas longas e flexíveis) e Podoviridae (caudas curtas) (TOLSTOY; KROPINSKI; BRISTER, 2018).

Os bacteriófagos podem seguir dois ciclos de vida distintos, o ciclo lítico ou lisogênico. No ciclo lítico ocorre a replicação e liberação das partículas virais por meio da lise da célula procarionte (MADIGAN et al., 2010; COSTA; MONTEIRO; AZEREDO, 2018). Já no ciclo lisogênico, o genoma do vírus é integrado ao genoma da bactéria, sendo agora denominado prófago, o qual é replicado em sincronia com a célula hospedeira (MADIGAN et al., 2010; COSTA; MONTEIRO; AZEREDO, 2018).

O ciclo lítico pode ser reativado em resposta a estresses ambientais, resultando na excisão do prófago (HOWARD-VARONA et al., 2017). Durante a excisão, pode ocorrer erroneamente o empacotamento de regiões específicas do DNA do hospedeiro (transdução especializada), as quais podem ser inseridas com o virion em uma nova bactéria (CASJENS, 2003, CHIANG; PENADES; CHEN, 2019). Contudo, alguns



prófagos perdem essa capacidade de excisão e permanecem incluídos no genoma da célula hospedeira como prófagos “defeituosos” (LOH et al., 2020).

Devido ao seu potencial de transferir material genético entre micro-organismos, os prófagos desempenham um papel de grande relevância na evolução das espécies bacterianas (BALCAZAR, 2011). A presença de prófagos em genomas bacterianos pode contribuir para a patogenia desses micro-organismos, uma vez que alguns deles podem carrear genes que codificam resistência a antimicrobianos, fatores de virulência e proteção contra infecção por bacteriófagos (WANG, et al., 2010; ROSTAMI; NEMATI; POURAHMAD, 2021).

Desta forma, bactérias e prófagos compartilham interesses evolutivos alinhados, pois os prófagos podem fornecer características benéficas às bactérias e há um aumento da população do prófago em consequência da disseminação do hospedeiro (BOBAY; TOUCHON; ROCHA, 2014). Trabalhos anteriores relatam a importância dos prófagos na mobilidade de genes de resistência em cepas de *Staphylococcus aureus* e *P. aeruginosa* (ROLAIN et al., 2009; WINSTANLEY et al., 2009). Já foram identificados prófagos em *A. baumannii* carreando genes que codificam as enzimas OXA-23 e NDM-1, que conferem resistências aos carbapenêmicos e  $\beta$ -lactâmicos, respectivamente (COSTA; MONTEIRO; AZEREDO, 2018; LÓPEZ-LEAL et al., 2020). Apesar dos prófagos não serem a única via de surgimento e disseminação da resistência aos antimicrobianos, esses dados evidenciam a influência dos prófagos nesse processo.

## **1.6 Características dos clones de *A. baumannii* prevalentes no Brasil**

*A. baumannii* é destacado como um grande problema em ambientes relacionados a assistência à saúde, principalmente em razão da resistência aos carbapenêmicos apresentada pela maioria das cepas desse micro-organismo, frequentemente relacionada às oxacilinas, cujo relatos de surtos locais se encontram presentes desde os anos 90 (DALLA-COSTA et al., 2003; CARVALHO et al., 2009). A disseminação de *A. baumannii* resistente a essa classe de antimicrobiano se deve especialmente a propagação de linhagens clonais, onde cepas CR-Ab têm sido constantemente relatadas

na América do Sul, sendo os complexos clonais (CC) 1, CC15, CC79 e CC25 os mais predominantes (CAMARGO et al., 2020).

As carbapenemases inseridas nos grupos OXA-24/40, OXA-58 e OXA-143 são regularmente descritas em cepas clínicas de *A. baumannii* (MAAMAR et al., 2018). Os genes que codificam essas enzimas são normalmente associados com EGM, como por exemplo, IS (CHAN et al., 2014; NASROLAHEI et al., 2014). Além disso, a resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* também é frequentemente associada com o gene *bla<sub>oxa-23</sub>* (ZARRILLI et al., 2013). No Brasil, a maioria das cepas de *A. baumannii* resistentes a esses antimicrobianos foi relacionada com os CC1, CC79 e CC15 (CAMARGO et al., 2016). Tais CC têm sido observados em diversos estados do país, e sua vasta disseminação foi referida à produção de OXA-23 (VASCONCELOS et al., 2015).

Em 2003 um pulsotipo desse micro-organismo carreando o gene *bla<sub>oxa-23</sub>* foi observado em dois hospitais no sul do país (DALLA-COSTA et al., 2003). Em um trabalho realizado seis anos depois foi detectada a presença de cinco genótipos de *A. baumannii* portadores desse gene em oito hospitais no Rio de Janeiro (CARVALHO et al., 2009). É mais provável que a disseminação desse gene ocorra por EGM (CLÍMACO et al., 2013). No estudo efetuado por Grosso et al. (2011) foi identificado o gene *bla<sub>oxa-23</sub>* relacionado ao transposon Tn2006, em todas as cepas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos inseridas no trabalho.

O gene *bla<sub>oxa-72</sub>* é uma das variantes alélicas mais importantes dentro do grupo *bla<sub>oxa-24/40</sub>*, pois ele contribui para a resistência aos carbapenêmicos, mesmo na ausência de IS (WERNECK et al., 2010; FERNÁNDEZ-CUENCA et al., 2011; JIA et al., 2019). As primeiras cepas de *A. baumannii* carreando o gene *bla<sub>oxa-72</sub>* descritas no Brasil foram observadas no estado de São Paulo em 2011 (ANTONIO et al., 2011; WERNECK et al., 2011). Cinco anos depois, o gene *bla<sub>oxa-72</sub>* já havia sido detectado em outras cepas de *A. baumannii* nas regiões Nordeste e Sul do país, salientando as grandes chances de disseminação desse gene (CAVALCANTI et al., 2013; PAGANO et al., 2016). No trabalho realizado por Werneck et al. (2011), esse gene foi observado inserido em um plasmídeo, enfatizando ainda mais a sua capacidade de disseminação. O estudo realizado por Pagano et al. (2017) demonstrou que cepas desse patógeno carreando o gene *bla<sub>oxa-72</sub>*

descritas no Brasil pertenciam aos tipos de sequência (do inglês, *sequence types* - ST) 180(CC15) e 890(CC15), ST79 (CC79), ST730 (CC79) e ST891 (*singleton*).

O fato dos clones emergentes produtores de OXA-72 compartilharem a mesma origem filogenética com os clones portadores do gene *bla<sub>oxa-23</sub>* é alarmante, gerando muitas preocupações pois estes apresentaram alta habilidade de disseminação e alta prevalência em hospitais situados no nosso país (PAGANO et al., 2015).

No estudo de Silva et al. (2018), realizado com cepas de *A. baumannii* oriundas de pacientes de uma UTI adulto de um hospital situado em nosso país, houve predominância dos genótipos ST1, ST15, ST25 e ST79 identificados por meio da técnica de *multilocus sequence typing* (MLST). O ST79 (CC79) possui grande relevância, apresentando elevada persistência e alta disseminação, sendo responsável por infecções hospitalares, estando relacionado a diversos fatores de risco e altas taxas de mortalidade em pacientes de UTI (SILVA et al., 2018). No Brasil já foram relatados diversos surtos em diferentes regiões causados por esse clone considerado de alto risco, sendo observado principalmente nas regiões Sudeste e Centro-Oeste (CARDOSO et al., 2016; TURANO et al., 2016; RODRIGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018).

Foi observada a disseminação de CC15 e CC79 de *A. baumannii* MDR em estados distintos do país, onde o CC15 foi relatado no Distrito Federal e em oito estados brasileiros (Alagoas, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Santa Catarina e Mato Grosso do Sul) pertencentes a quatro diferentes regiões geográficas do Brasil (CHAGAS et al., 2014).

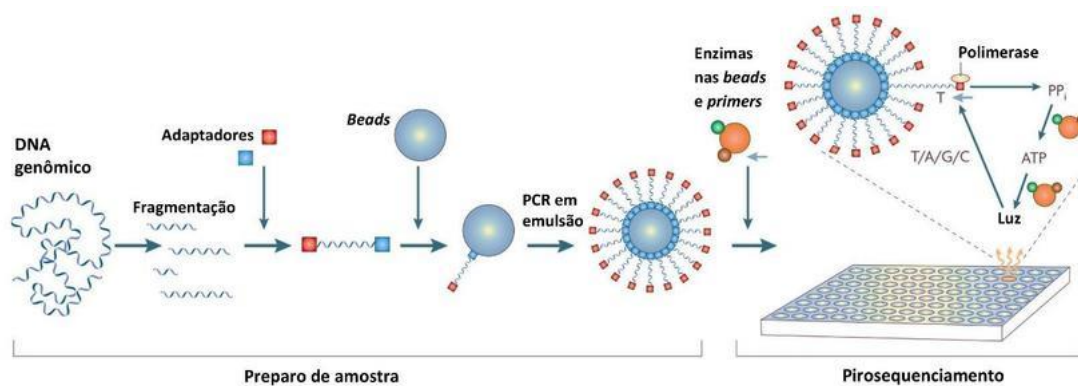
### **1.7 Sequenciamento genômico de segunda geração**

Em 2005 novas tecnologias de sequenciamento foram elaboradas e seguem evoluindo de forma acelerada, sendo nomeadas como sequenciamento de nova geração (SNG) (CARVALHO; SILVA, 2010). Os SNG surgiram como uma alternativa mais rápida e de custo reduzido, além de possuir uma genotipagem mais ampla, viabilizando sua prática no cotidiano de diversos laboratórios e ampliando ainda mais as informações científicas (MARDIS, 2011; LIU et al., 2012). Em paralelo a esse contexto, ocorreram também avanços no desenvolvimento de ferramentas computacionais cuja finalidade era

tornar a análise dos dados obtidos mais rápida, consolidando o âmbito que conhecemos hoje como bioinformática (ATTWOOD et al., 2011).

A primeira plataforma de SNG comercializada foi o sistema 454, onde a síntese do material genético é realizada com base no piro-sequenciamento (MARGULIES et al., 2005). Em geral, os princípios da técnica de piro-sequenciamento (**Figura 1**) se fundamentam no "sequenciamento por síntese", onde se difere do sequenciamento de Sanger em virtude de depender da detecção da liberação de pirofosfato em incorporação de nucleotídeos, em vez de terminação da cadeia com didesoxinucleotídeos (PAREEK; SMO CZYNSKI; TRET YN, 2011).

**Figura 1.** Esquema da técnica do pirosequenciamento.



Legenda: O DNA de interesse é fragmentado, ligado a adaptadores e *beads* são amplificados por PCR de emulsão. Isso gera várias cópias da mesma seqüência de DNA em cada *bead*. Em seguida, cada *bead* é disposto em um pocinho da lâmina de sequenciamento, juntamente com os reagentes necessários para a sua amplificação. Durante a síntese da fita de DNA complementar, os nucleotídeos incorporados podem ser sequencialmente identificados pela detecção de luz resultante da liberação do pirofosfato.

Fonte: (Adaptado de MEDINI et al., 2008).

Posteriormente outras plataformas foram desenvolvidas, como por exemplo, PacBio (elaborada pela Pacific Biosciences), SOLiD e Ion Torrent (ambas criadas pela Life Technologies); Illumina (desenvolvida pela Solexa e depois adquirida pela Illumina) (LIU et al., 2012). A plataforma Illumina tem sido amplamente utilizada devido ao seu custo-benefício e versatilidade em razão a grande variedade de protocolos para sequenciamento e análise de dados (MOROZOVA; MARRA, 2008; GLENN, 2011).

Entre as diversas aplicabilidades do SNG podemos destacar o monitoramento e a análise do comportamento de patógenos a fim de verificar fontes de surtos de infecções (BEHJATI; TARPEY, 2013). No estudo de Harris et al. (2013), o SNG foi realizado com o objetivo de investigar um surto de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em uma UTI neonatal. Esse sequenciamento permitiu a caracterização precisa de cepas de MRSA e revelou que o surto pode ser atribuído a um único membro da equipe de funcionários que poderia estar carregando a cepa.

Mesmo que o SNG seja vantajoso, ainda há contratempos a serem enfrentados quanto a aplicação dessa tecnologia em tempo real no ambiente clínico, onde as principais limitações estão relacionadas a infraestrutura necessária, capacidade e armazenamento dos computadores e presença de profissionais com experiência para analisar, interpretar os dados e gerenciar o grande volume de informações (BEHJATI; TARPEY, 2013).

Estudos baseados no sequenciamento genômico trouxeram novos conhecimentos sobre os processos evolutivos e mecanismos de resistência apresentados pelas cepas de *A. baumannii*, além de serem úteis na ampliação do entendimento dos fatores de virulência envolvidos na patogenicidade dessas bactérias (WRIGHT et al., 2016). Além disso, por meio da análise filogenética dos genomas é possível estudar de forma eficiente o caminho evolutivo e epidemiológico de patógenos (JIANG et al., 2016; PU et al., 2019).

Apesar dos diversos estudos epidemiológicos sobre *A. baumannii* já realizados em todo o mundo, ainda há uma lacuna significativa no conhecimento relativo ao processo evolutivo que conduz a resistência a múltiplas drogas e diversidade genômica desse patógeno.

A primeira cepa de *A. baumannii* a ser sequenciada foi a ATCC 17978 (SMITH et al., 2007a). Desde então, vários genomas já foram sequenciados, trazendo importantes informações sobre a patogenicidade desse micro-organismo. No trabalho de Wibberg et al. (2018) foi realizado o sequenciamento do genoma completo da cepa K50 de *A. baumannii*. Nesse estudo foi possível identificar um plasmídeo conjugativo pK50a que codifica a carbapenemase OXA-23 e uma  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (do inglês, *extended spectrum  $\beta$ -lactamase* - ESBL), as quais podem contribuir significativamente para o fenótipo MDR das cepas desse micro-organismo.

No estudo de Pu et al. (2019), por meio de uma análise comparativa do genoma completo de cepas de *A. baumannii* foi observado que o principal mecanismo de multirresistência entre as cepas estudadas envolvia a presença de genes associados às bombas de efluxo. A maioria desses genes apresentavam SNP, que podem estar envolvidos na resistência a antimicrobianos. Apesar disso, mais estudos dessa natureza são importantes a fim de elucidar os fatores que tornam esse micro-organismo prevalente no ambiente hospitalar (ADAMS et al., 2008; MANCILLA-ROJANO et al., 2019).

## 1.8 Bioinformática

As técnicas de sequenciamento nos oferecem várias aplicações e nos possibilitam ampliar conhecimentos, por isso inúmeros dados são produzidos em quantidades cada vez maiores (MARDIS, 2013; LAND et al., 2015). Desse modo, a bioinformática se faz necessária para auxiliar no processamento e interpretação dessas inúmeras informações (GULLAPALLI et al., 2012; TSONGALIS et al., 2013). Essa área emergiu junto aos avanços da biologia molecular e pode ser definida como um ramo interdisciplinar, que por meio de técnicas estatísticas e computacionais, nos ajuda a compreender e interpretar dados genômicos (JÜNEMANN et al., 2017).

Nesse cenário, os bancos de dados surgiram para viabilizar uma melhor organização e acessibilidade dessas informações, possibilitando o compartilhamento das informações e permitindo que os estudos ganhassem mais rapidez (SANTOS; ORTEGA, 2012). Sua relevância nos mais diversos âmbitos da ciência é de grande notoriedade, viabilizando associações entre genótipos e fenótipos, contribuindo para muitos progressos (LANDRUM et al., 2018). A partir disso, as análises por um maior número de pesquisadores tornaram-se possíveis e conseguiram evitar redundâncias entre trabalhos (MOREAU, 2007).

Um dos principais bancos de dados utilizado para as diferentes análises de nucleotídeos é o *International Nucleotide Sequence Database* (INSDC) resultado da associação de três bancos distintos, sendo eles: *Data Bank of Japan* (DDBJ), *Embl Nucleotide Sequence Database* (EMBL) e *GenBank* (ESPINDOLA et al., 2010;

LEINONEN et al., 2011; KAMINUMA et al., 2011). Eles trocam informações todos os dias de modo a manter os dados atualizados ao redor do mundo (BENSON et al., 2013).

No GenBank podemos acessar diversas ferramentas, sendo que uma das mais difundidas é o *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST), é possível efetuar a comparação de uma determinada sequência com outras de domínio público existentes, permitindo a identificação daquelas similares (CAMACHO et al., 2009; BENSON et al., 2013). Tal fato possibilita a realização de anotação de regiões distintas do DNA, as quais podem ter funções atribuídas caso sejam homólogas a sequências disponíveis no GenBank com função conhecida (CINGOLANI et al., 2012).

As análises de bioinformática realizadas com base nos dados de sequenciamentos podem se dividir em três etapas principais, sendo a primeira o processamento dos dados a fim de obter as sequências de nucleotídeos (OLIVER; HART; KLEE, 2015). A análise secundária se baseia principalmente no alinhamento da sequência obtida a partir de uma sequência de referência e posterior montagem do genoma (ULAHANNAN et al., 2013). Por fim, é realizada a análise terciária que consiste na detecção de variantes, interpretação dos dados que irá fornecer subsídio para contextualizar as informações geradas (OLIVER; HART; KLEE, 2015).

Devido as evoluções da bioinformática, as análises e as trocas de dados sobre os códigos biológicos se encontram em harmonia, sendo cada vez mais rápidas e eficientes (ESPINDOLA et al., 2010). A bioinformática tem se tornado uma ciência independente em virtude das publicações via internet, implantação de bancos de dados centralizados e de estudos que corroboram para o aprimoramento das técnicas de sequenciamento (HOGEWEG, 2011).

A comparação de genomas é uma das aplicabilidades da bioinformática, sendo uma importante ferramenta para a elucidação de caminhos evolutivos, possibilitando o reconhecimento de elementos que se fazem presentes em determinados organismos e ausentes em outros, assim como a identificação das adaptações moleculares que ocorreram em genes e proteínas cruciais para a persistência de determinados micro-organismos em ambientes desfavoráveis (MOREIRA, 2015).

O alinhamento de sequências é apontado como uma das operações mais relevantes no âmbito da bioinformática por possibilitar múltiplas aplicabilidades e consiste

em um método de comparação que busca estabelecer o grau de similaridade entre duas ou mais sequências (PROSDOCIMI et al., 2002). Esse método pode ser realizado com a finalidade de analisar padrões presentes nas sequências, verificar as inserções e deleções efetuadas, realizar interferência estrutural e funcional de proteínas, entre outros (VERLI, 2014).

### **1.9 Análise filogenética**

A filogenética é a área da biologia que busca reconstruir o caminho evolutivo de organismos estabelecendo hipóteses de parentesco presentes em um grupo de taxa (CAMARGO; SITES, 2013; FUTUYMA, 2013; SOUZA; ROCHA, 2015). Estudos filogenéticos comparativos têm sido muito proveitosos, elucidando diversas informações além de serem adequados e eficientes para estudos epidemiológicos, análise taxonômica e para averiguar as relações evolutivas entre espécies, onde essas comparações podem ser feitas tanto no nível morfológico quanto molecular (GONZALEZ-VOYER; KOLM, 2010).

Para realizar uma classificação taxonômica diversos recursos são usados, como por exemplo, dados morfológicos, bioquímicos e moleculares, onde esse último tem crescido bastante devido ao desenvolvimento tecnológico e às diversas aplicabilidades oferecidas pelos dados de sequenciamento (FABRIN et al., 2014; THOMPSON et al., 2015; SAKAMOTO, 2016). Em razão a esse avanço nas tecnologias de sequenciamento, percebe-se um aumento na interferência de função biológica por meio do conceito de homologia, sendo capaz de nos fornecer dados que nos indicam a provável função biológica de proteínas desconhecidas apenas pela proximidade e similaridade daquelas que temos conhecimento, por meio dos alinhamentos das sequências (GUERRA, 2018; SAKAMOTO, 2016).

As árvores filogenéticas são a representação gráfica da relação evolutiva entre taxa (IERSEL; JONES; KELK, 2019). Essas estruturas podem ou não ser enraizadas, onde naquelas com raiz ocorre a presença de um grupo externo que desempenha a função de promover uma direção (polaridade) evolutiva à árvore (PAGE; HOLMES, 1998;



CALDART et al., 2016). Já naquelas sem raiz, ocorre ausência de indicação de qual nó representa o ancestral comum (VANDAMME, 2009).

Para a escolha do grupo externo não devemos optar por organismos que se relacionam de forma muito distante com o grupo interno, pois podemos perder várias informações relevantes que tenham sido apagadas pelas múltiplas mutações (PINTO, 2004). Da mesma forma que não devemos escolher aqueles que sejam relacionados ao grupo interno de forma muito próxima, pois não seriam verdadeiramente representativos (PINTO, 2004).

Nas árvores filogenéticas, os nós internos caracterizam ancestrais hipotéticos e constituem o ponto de origem dos ramos, onde os diversos arranjos destes podem dar origem a alguns grupos (*clusters*) (CALDART et al., 2016; PEREIRA, 2017; BALABANI et al., 2019). Um dos desafios das inferências filogenéticas é a clusterização dos organismos em grupos monofiléticos no qual de fato exista um ancestral em comum, pois diversos eventos (por exemplo, deleções e inserções) podem levar a homoplasia, onde nesta há a ocorrência de sequências similares sem ancestral comum (CALDART et al., 2016). Sendo assim, embora a filogenia molecular esteja revolucionando esse âmbito, há uma necessidade da mesma ser baseada em regiões do genoma que apresentam a história evolutiva das espécies para que seja de fato uma fonte confiável e viabilize a orientação de revisões taxonômicas (HULSE; BENJAMIN; HOLLINGSWORTH, 2011).

O estudo do genoma baseado na análise ortóloga pode ser uma ferramenta de genômica comparativa poderosa para investigar os agrupamentos de proteínas ortólogas responsáveis pela resistência a múltiplas drogas (GOSSANI, 2014; DE SOUZA et al. 2016). No trabalho de Si-Tuan et al. (2020) esse tipo de análise foi empregada e forneceu informações sobre os genes associados à virulência em *A. baumannii*, contribuindo para o esclarecimento dos fatores que levam ao fenótipo de multirresistência nesse patógeno. Contudo, estudos adicionais são necessários e poderão ser guiados por trabalhos como o de Si-Tuan et al. (2020).

## **1.10 Justificativa e relevância**

As IRAS se constituem em um dos assuntos mais relevantes para a saúde pública em todo o mundo, acarretando o aumento do tempo de hospitalização do paciente que, por consequência, eleva custos adicionais no tratamento (OLIVEIRA; MARUYAMA, 2008). A regulamentação de medidas de controle a essas infecções teve início no Brasil com a Portaria n° 196, de 24 de junho de 1983, atualmente revogada, como uma tentativa de corrigir os descuidos presentes nos serviços de saúde (BRASIL, 1983).

Outras ações governamentais foram tomadas, como a Lei n° 9.431, de 6 de janeiro de 1997 e a Portaria n° 2.616, de 12 de maio de 1998, que estabelecia a obrigatoriedade de programas específicos de controle e prevenção de IRAS (Programa de Controle de IRAS, PCIRAS) em todos os hospitais e determinava sua forma de implementação, respectivamente (BRASIL, 1997, BRASIL, 1998). Contudo, apesar das medidas terem sido introduzidas desde a década de 80, a problemática continua sendo desafiadora (COELHO et al., 2011).

Os métodos de profilaxia e controle de IRAS tornaram-se mais efetivos após a implementação do Sistema Único de Saúde (SUS), pela Lei n° 8.080, de 19 de setembro de 1990, onde a assistência à saúde deixou de ser algo meramente curativista e hospitalocêntrico, passando a ter preocupações com a promoção da saúde (BRASIL, 1990). Nos últimos anos algumas outras medidas também foram adotadas, como a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 7, de 24 de fevereiro de 2010, que estabelece padrões mínimos para funcionamento de UTI, tendo como objetivo a redução de riscos aos visitantes, pacientes e profissionais de saúde (BRASIL, 2010).

Mesmo com as determinações regulatórias e normativas, podemos perceber que as instituições de assistência à saúde não estão conseguindo implementar as ações de controle, uma vez que as IRAS ainda representam um grande problema na atualidade (PEREIRA et al., 2016). À vista disso, estudos sobre os micro-organismos mais prevalentes nessas infecções são de extrema importância para elucidação de informações e elaboração de novas medidas no controle sobre o assunto.

Os agentes patogênicos multirresistentes mais frequentes e importantes no contexto destas infecções foram englobados dentro da sigla "ESKAPE", dentre eles, *A. baumannii* (RICE, 2008). Sua relevância clínica tem sido justificada por sua alta

prevalência no ambiente hospitalar e multirresistência a antimicrobianos (ROBERTS; FINDLAY; LANG, 2001).

Preencher as lacunas do conhecimento por meio de pesquisas e coleta de dados é apontado como uma das principais ações a serem tomadas no combate a essas infecções. Ainda são encontradas brechas no que se diz respeito ao esclarecimento do processo evolutivo que leva a multirresistência e diversidade genômica de *A. baumannii* (CARDO et al., 2010; JIANG et al., 2016).

As comparações evolucionárias entre micro-organismos possibilitam o reconhecimento das sequências que desempenham importantes papéis funcionais na estrutura proteica e regulação gênica. Desta forma, a análise comparativa de genomas tem revolucionado o estudo de várias áreas de pesquisa (LAND et al., 2015). Sendo assim, análises comparativas de genomas e estudos filogenéticos de *A. baumannii* se tornaram essenciais, já que permitem um melhor entendimento dos processos evolutivos, além de auxiliar a elucidar mecanismos de resistência e virulência e a análise de distribuição e disseminação de genótipos.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Sequenciar, montar e anotar os genomas de *A. baumannii* para posterior análise genômica comparativa e análise filogenética de 25 cepas clínicas de *A. baumannii* coletadas em diferentes períodos e uma cepa de *Acinetobacter nosocomialis* e outra de *Moraxella catarrhalis*.

### 2.2 Objetivos específicos

- Sequenciar os genomas de *A. baumannii*;
- Predizer regiões codificadoras e ribossomais;
- Anotar genes presentes no genoma de *A. baumannii*;
- Realizar análise do MLST;
- Identificar genes de resistência a antimicrobianos e de virulência;
- Identificar ilhas genômicas e elementos genéticos móveis;
- Realizar análises filogenéticas entre as cepas sequenciadas e;
- Realizar análise genômica comparativa das sequências, estruturas e funções, entre os genomas de *A. baumannii* obtidos nesse estudo.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Cepas bacterianas

Foram estudadas 25 cepas de *A. baumannii* identificadas e caracterizadas previamente (GENTELUCI et al., 2016; GOMES et al., 2016; RANGEL et al., 2018), oriundas de hospitais públicos e privados do Rio de Janeiro. Quatro cepas foram estudadas mais detalhadamente e 21 foram usadas para dar robustez à árvore filogenética (**Tabela 1**). As cepas 49349, 49353, 49366 e 49367, que foram estudadas em detalhes, são representativas de dois clones prevalentes disseminados entre hospitais brasileiros públicos e privados pertencentes os ST79/CC79 e ST15/CC15, e foram isoladas em períodos diferentes, 2007 e 2010. As cepas de *Acinetobacter nosocomialis* (GenBank número de acesso CP045560.1) e *Moraxella catarrhalis* (GenBank número de acesso CP018059.1) foram usadas para formar o grupo externo a árvore. Além disso, cepas de *Acinetobacter nosocomialis* (GenBank número de acesso CP045560.1) e *Moraxella catarrhalis* (GenBank número de acesso CP018059.1) foram usadas para formar o grupo externo a árvore.

#### 3.2 Preparação do DNA e sequenciamento do genoma completo

O DNA genômico das 25 cepas de *A. baumannii* foi extraído utilizando o kit MasterPure DNA and RNA purification (Epicentre, Madison, Wisconsin, USA), de acordo com as instruções do fabricante. Para a realização do sequenciamento, o sequenciador Illumina NextSeq500 para 300 ciclos (151 pb paired-end) foi utilizado. O preparo da biblioteca foi realizado utilizando o kit Nextera (XT) (Illumina, San Diego, CA, USA). Por fim, os genomas foram montados utilizando o programa SPAdes (NURK et al., 2013). A sequência do genoma da cepa de referência *A. baumannii* AB736 (GenBank número de acesso CP015121.1) foi utilizada como sequência de referência para a montagem dos genomas.

**Tabela 1.** Dados das 25 cepas de *A. baumannii*, referente à data de isolamento, sítio de coleta e hospital de origem.

<b>Cepa</b>	<b>Data de Isolamento</b>	<b>Sítio de coleta</b>	<b>Hospital de origem</b>
49349	06/10/2010	Urina	HFSE
49350	11/11/2010	Urina	HFSE
49351	09/09/2010	Ferida	HFSE
49352	04/02/2011	Cateter	HFSE
49353	10/05/2010	Ferida	HFSE
49354	28/12/2010	LBA	HFSE
49355	06/07/2010	Ferida	HFSE
49356	10/03/2011	Cateter	HFSE
49357	29/03/2011	Cateter	HFSE
49358	20/06/2010	secreção traqueal	HFSE
49359	01/04/2011	Sangue	HFSE
49360	31/08/2010	Urina	HFSE
49361	10/11/2010	não identificado	HUGG
49362	28/06/2010	Urina	HFSE
49363	28/03/2011	Ferida	HFSE
49366	14/05/2007	Sangue	Copa D'Or
49367	05/12/2007	LBA	Quinta D'Or
49368	2011	não identificado	HMP
49369	2011	não identificado	HMP
49370	18/03/2014	Sangue	HFSE
49371	15/09/2014	Urina	HFSE
49372	20/08/2014	Urina	HMP
49373	26/08/2014	secreção traqueal	HFSE
49374	23/10/2014	secreção traqueal	HFSE
49375	19/11/2014	Sangue	HFB

Legenda: HFSE, Hospital Federal dos Servidores do Estado; HUGG, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle; HMP, Hospital Municipal da Piedade; HFB, Hospital Federal de Bonsucesso; LBA, líquido broncoalveolar.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

### 3.3 Predição de genes e anotação funcional

O programa Prokka (SEEMANN, 2014) foi usado para predição de genes e anotação funcional nas 25 cepas de *A. baumannii*. O banco de dados Refseq disponível no *National Center for Integrative Biomedical Informatics* (NCBI) foi empregado em conjunto a fim de refinar essa anotação.

### **3.4 Análise do *multilocus sequence typing***

O programa mlst (SEEMANN, 2021) foi usado para a análise do MLST, o mesmo retorna os alelos referentes aos sete genes conservados de acordo com os esquemas Pasteur e Oxford (BARTUAL et al, 2005; DIANCOURT et al., 2010). Os perfis do MLST foram obtidos *in silico* utilizando as sequências de marcadores disponíveis nas bases de dados *A. baumannii* MLST, PubMLST para o esquema Pasteur e Oxford (BARTUAL et al, 2005; DIANCOURT et al., 2010). As cepas 49369, 49371, 49372 e 49373 foram previamente caracterizadas pela amplificação e sequenciamento dos setes genes conservados descritos pelo esquema Pasteur e pelo esquema Oxford (GENTELUCI, 2020; GOMES, 2021). Os CC e as ST foram determinados pelo programa PHYLOViZ *online*, onde duas diferenças foram permitidas no perfil alélico (FRANCISCO, et al. 2012). Por meio desse mesmo programa, foi possível gerar um diagrama onde todas as ST identificadas, e seus respectivos CC, foram agrupados. Foi realizado um diagrama para o esquema Pasteur e um para o de Oxford. A análise foi feita nas 25 cepas de *A. baumannii* e também na cepa de referência *A. baumannii* AB736 (GenBank número de acesso CP015121.1).

### **3.5 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência**

O programa ABRicate (SEEMANN, 2021) foi usado com o objetivo de identificar os genes de resistência e virulência. Na pesquisa pelos genes de resistência foi usado o banco de dados NCBI, enquanto na busca pelos genes de virulência foi usado o banco de dados *Virulence Factors of Bacterial Pathogens* (VFDB) para o gênero *Acinetobacter*. Uma tabela foi gerada apresentando a presença/ausência dos genes relacionados à virulência e à resistência identificados. A busca de genes de resistência foi realizada nas

25 cepas de *A. baumannii*, enquanto a busca por genes de virulência foi realizada apenas nas quatro principais cepas do trabalho.

### 3.6 Identificação de elementos genéticos móveis

Para a identificação das ilhas genômicas nas cepas inseridas nesse trabalho o programa IslandViewer foi usado (BERTELLI et al., 2017). Esse programa possui três métodos de predição integrados: IslandPick, SIGI – HMM e IslandPath-DIMOB. As ferramentas fundamentam suas buscas por ilhas seguindo características como: ausência nos genomas de espécies ou linhagens próximas, o conteúdo G + C, desvio do uso de códons, a presença de transposases, entre outras.

As famílias de IS foram identificadas usando o programa ISfinder. Caso nenhum homólogo fosse identificado no ISfinder, uma pesquisa complementar no banco de dados do NCBI foi realizada. Os programas PHASTER (ARNDT et al., 2016) e Prophagehunter (SONG et al., 2019) foram usados para identificação de prófagos, usando uma abordagem *ab initio* para detectar segmentos relacionados ao genoma do fago. A busca por elementos móveis foi feita apenas nas quatro principais cepas deste estudo.

### 3.7 Filogenia

O programa OrthoMCL foi empregado para prever os grupos de proteínas ortólogas. Os proteomas previstos anteriormente pelo Prokka junto aos proteomas de referência de *A. baumannii* disponíveis no momento da última coleta das cepas foram baixados do NCBI e usados como entrada para o *software* OrthoMCL (LI; STOECKERT; ROOS, 2003). Na construção da árvore filogenética usando uma abordagem sem alinhamento, primeiro foram gerados 1.000 conjuntos de dados usando uma abordagem *bootstrap* (com substituição), escolhendo o número de ortólogos identificados para todas as cepas usadas nas análises para grupos OrthoMCL com substituição, usando a função de amostragem linguagem em R (<http://www.R-project.org>). Cada grupo ortólogo que apresentar uma proteína para cada cepa incluída nesse estudo foi classificado como o grupo de proteínas do núcleo. Para cada *bootstrap*, as sequências de aminoácidos do grupo ortólogo foram extraídas do proteoma previsto de cada cepa. Cada *pool* de



sequências de proteínas em cada *bootstrap* foi então usado como entrada no *software* CVTree (QI; LUO; HAO, 2004; XU; HAO, 2009; ZUO; HAO, 2015), um programa que constrói árvores filogenéticas baseadas em genoma inteiro sem alinhamento de sequência usando uma abordagem de vetor de composição, gerando 1.000 matrizes de distância. O método do vetor de composição contorna a ambiguidade de selecionar os genes para a reconstrução filogenética, afastando o requerimento do alinhamento das sequências de comprimento e conteúdo gênico essencialmente distintos (QI; LUO; HAO, 2004). Os programas neighbor e o Consense, ambos do pacote PHYLIP (RETIEF, 2000), foram usados para gerar uma árvore filogenética para cada matriz de distância e calcular uma árvore de consenso pelo método da árvore de consenso da regra da maioria, respectivamente, seguido por visualização de árvore e geração de figura usando o *software* iTOL (LETUNIC; BORK, 2016). Duas cepas de *A. nosocomialis* (GenBank número de acesso CP045560.1) e uma de *M. catarrhalis* (GenBank número de acesso CP018059.1) foram usadas para formar o grupo externo da árvore.

### **3.8 Aspectos éticos**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, por meio da Plataforma Brasil, sendo aprovado segundo registro nº 34239614.5.0000.5248.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Métricas da montagem e anotação dos genomas

As informações referentes as métricas da anotação dos genomas de *A. baumannii* realizada através do programa Prokka estão apresentados na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Informações sobre as métricas da anotação das cepas de *A. baumannii* realizada pelo programa Prokka.

Cepa	Nº de contigs	Maior contig	N50	Nº de CDS	Conteúdo GC (%)
<b>49349</b>	772	110.950	26.319	3754	39.8
<b>49353</b>	891	100.845	27.212	3841	40.1
<b>49366</b>	207	132.295	54.583	4097	39.0
<b>49367</b>	267	160.878	58.661	3857	39.1

Legenda: CDS, sequências codificantes; GC, guanina-citosina.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

### 4.2 Análise do *multilocus sequence typing*

Para atribuição dos ST foi usado o programa mlst, enquanto a classificação dos CC foi realizada pelo programa PHYLOViZ *online* considerando os dois esquemas diferentes, Oxford e Pasteur (**Tabela 3**).

De acordo com o esquema Oxford, 16 ST diferentes foram atribuídos, sendo eles: ST225, ST305 (n = 3), ST1615, ST227, ST1483, ST1616, ST231 (n = 3), ST235 (n = 2), ST229 (n = 3), ST1617, ST1618, ST747, ST514, ST1283, ST133, ST1619 (n = 3).

Já em relação ao esquema Pasteur, 14 ST diferentes foram atribuídos, sendo eles: ST15 (n = 5), ST188 (n = 3), ST79 (n = 3), ST1079, ST1 (n = 3), ST160, ST162, ST25, ST1080, ST190, ST458, ST345, ST103, ST1083 (n = 2).

Na identificação dos CC e ST já determinados, foi utilizado o programa PHYLOViZ *online*. Considerando o esquema Oxford, 14 CC foram identificados e não foi atribuído nenhum CC ao ST305, sendo então chamado de *singleton*.

**Tabela 3.** Resultados do *multilocus sequence typing* (MLST) referente as 25 cepas de *A. baumannii* considerando os esquemas Oxford e Pasteur, realizado com os programas mlst e PHYLOViZ *online*.

Cepa	[ST(CC)]	
	MLST-OD	MLST-IP
49349	225 (CC225)	15 (CC15)
49350	305 ( <i>singleton</i> )	188 (CC10)
49351	305 ( <i>singleton</i> )	188 (CC10)
49352	1615 (CC113)	79 (CC79)
49353	227 (CC205)	79 (CC79)
49354	1483 (CC403)	ST1079(CC1356)
49355	1616 (CC231)	1 (CC1)
49356	231 (CC231)	160 (CC1)
49357	235 (CC235)	162 (CC162)
49358	229 (CC229)	25 (CC25)
49359	235 (CC235)	ST1080 (CC25)
49360	229 (CC229)	190 ( <i>singleton</i> )
49361	229 (CC229)	458(CC341)
49362	1617 (CC336)	345 (CC109)
49363	1618 (CC1820)	103 (CC213)
49366	747 (CC542)	79 (CC79)
49367	514 (CC514)	15 (CC15)
49368	1283 (CC113)	ST1083(CC15)
49369	133 (CC103)	ST1083(CC15)
49370	1619 (CC103)	15 (CC15)
49371	231 (CC231)	1 (CC1)
49372	231 (CC231)	1 (CC1)
49373	1619(CC103)	15 (CC15)
49374	305 ( <i>singleton</i> )	188 (CC10)
49375	1619(CC103)	15 (CC15)

Legenda: MLST-OD, *multilocus sequence typing* – Oxford database; MLST-IP, *multilocus sequence typing* – *Institute Pasteur*; ST, tipo de sequência; CC, complexo clonal.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

Ainda considerando o esquema Oxford, o CC113 agrupou os ST1615 e ST1283, enquanto o CC231 agrupou o ST231 (n = 3) e ST1616. As duas cepas do ST235 foram agrupadas ao CC235, as três cepas atribuídas ao ST229 foram incluídas ao CC229 e as

três cepas do ST1619 pertenceram ao CC103. Por fim, os demais CC também foram atribuídos, sendo eles: ST225(CC225), ST227(CC205), ST1483(CC403), ST1617(CC336), ST1618(CC1820), ST747(CC542), ST514(CC514).

Considerando o esquema Pasteur, 10 CC foram identificados e o ST190 foi considerada um *singleton*. O CC15 reuniu a ST15 (n=5) e ST1083 (n=2), o CC25 incluiu o ST25 e ST1080 e o CC1 agregou o ST1 (n=3) e ST160. Já o ST458 pertenceu ao CC341.

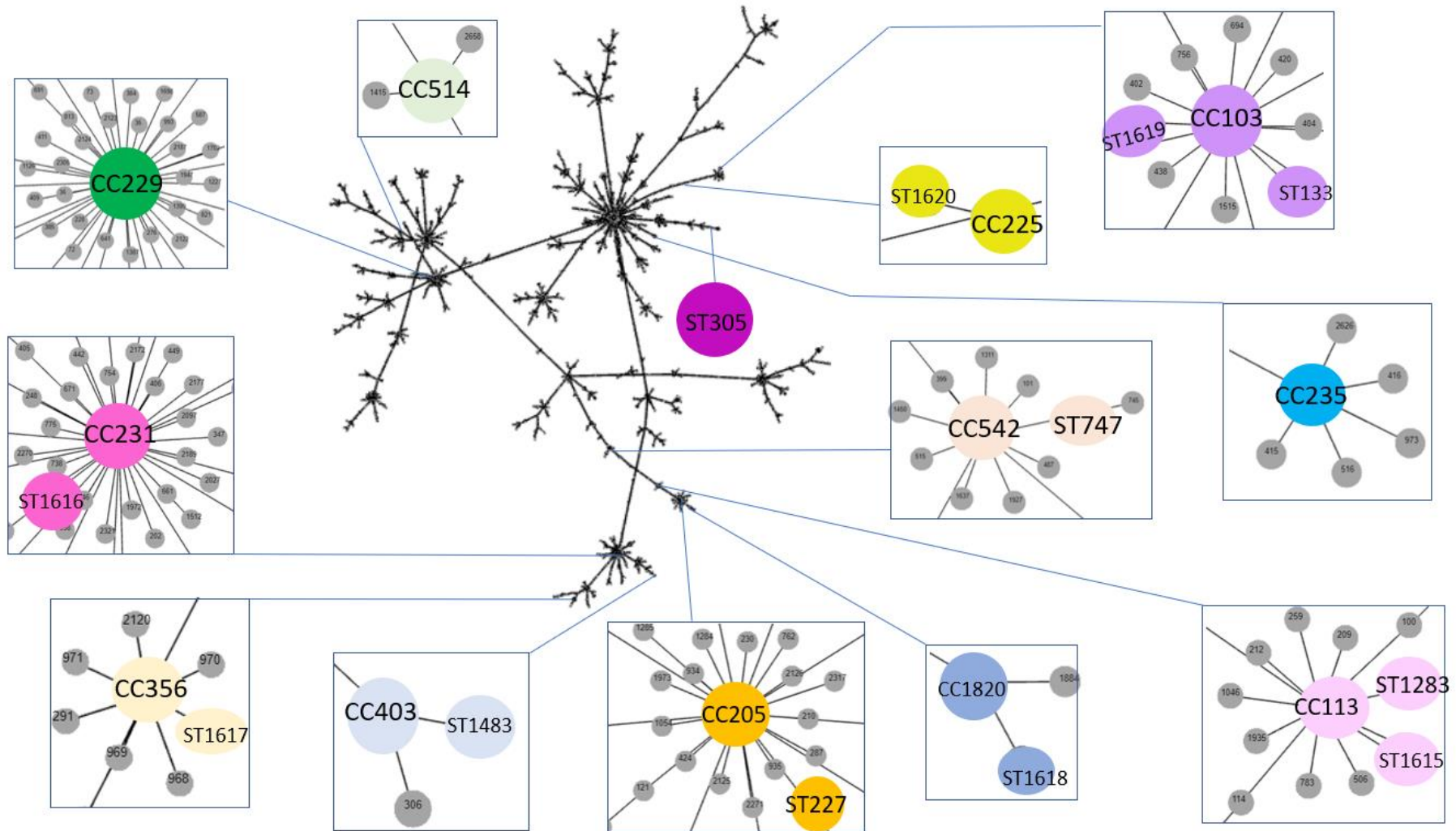
O ST188 (n=3) pertenceu ao CC10, enquanto o ST103 foi incluído ao CC213 e o ST345 pertenceu ao CC109. As três cepas do ST79 foram agrupadas ao CC79, já o ST1079 foi incluída ao CC1356 e o ST162 pertenceu ao CC162.

As cepas 49369, 49371, 49372 e 49373 foram previamente caracterizadas por reação em cadeia da polimerase (PCR) para os sete genes conservados descritos pelo esquema Pasteur e pelo Oxford (GENTELUCI, 2020; GOMES, 2021).

A partir do programa PHYLOViZ *online* dois diagramas foram construídos, um referente ao esquema Oxford (**Figura 2**) e outro ao Pasteur (**Figura 3**) onde é possível ter uma visão ampla referente a distribuição dos CC. Nessas figuras são exibidas todas os ST depositadas na base de dados PUBMLST para ambos os esquemas até o dia na análise (04\04\2022), assim como os ST e CC das 25 cepas incluídas no presente trabalho, os quais estão destacados por código de cores.



**Figura 3.** Diagrama construído a partir do programa PHYLOViZ *online* indicando a distribuição entre as ST de acordo com o esquema Oxford.



Fonte: (Autoria própria, 2022).

### 4.3 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência

#### 4.3.1 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos

Na identificação dos genes de resistência a antimicrobianos, através do programa ABRicate usando o banco de dados NCBI, genes que codificam resistência à cefalosporinas, aos carbapenêmicos, à estreptomicina e à espectinomicina foram comuns a todas as cepas.

Todas as quatro cepas apresentaram genes que codificam cefalosporinases derivadas de *Acinetobacter* (do inglês, *Acinetobacter-derived cephalosporinases* - ADC) (ZHAO; HU, 2012). As cepas 49353 e 49366, ambas pertencentes ao CC79, apresentaram o gene *bla*<sub>ADC-182</sub>, enquanto as cepas 49349 e 49367, apresentaram respectivamente os genes *bla*<sub>ADC-6</sub> e *bla*<sub>ADC-181</sub>. Genes que codificam oxacilinases do tipo CHDL foram identificados nas quatro cepas, sendo os genes *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-65</sub> observados nas cepas do CC79 e os genes *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-51</sub> apresentados pelas cepas do CC15. O gene *bla*<sub>OXA-23</sub> foi comum a todas (ZHAO; HU, 2012).

Genes que codificam enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (do inglês, *aminoglycoside-modifying enzymes* - EMA) foram observados em todas as cepas. O gene *ant(3'')-Ila* codificador de nucleotidiltransferases (do inglês, *aminoglycoside nucleotidyltransferases* - ANT) foi comum a todas, ele codifica resistência à estreptomicina e à espectinomicina (RAMIREZ; TOLMASKY, 2010). Já os genes *aph(3'')-Ib* e *aph(6)-Id*, que codificam fosfotransferases (do inglês, *aminoglycoside phosphotransferases* - APH), e o gene *aadA1*, que codifica acetiltransferases (do inglês, *aminoglycoside acetyltransferase* - AAC), foram identificados somente nas cepas inseridas no CC79. Os genes *aadA1*, *aph(3'')-Ib* e *aph(6)-Id* codificam resistência à espectinomicina (HOLLINGSHEAD; VAPNEK, 1985; RAMIREZ; TOLMASKY, 2010).

O gene *sul2*, codificador de resistência à sulfonamida, e o gene *aph(3')-VIa*, codificador de resistência à canamicina e à amicacina, foram verificados nas cepas 49367, 49353 e 49366 (RAMIREZ; TOLMASKY, 2010, ZHOU et al., 2021). Somente as cepas do CC79 apresentaram genes que codificam resistência ao cloranfenicol, ao florfenicol, ao trimetoprim e à estreptotricina, sendo eles respectivamente: *cmIB1*, *floR*, *dfrA1* e *sat2* (OBINATA; SUGIMOTO; NIWA, 2018; KADLEC; SCHWARZ, 2018). Apenas

cepas do CC79 apresentaram o gene *bla*<sub>TEM-150</sub> que codifica uma ESBL (SURLEAC et al., 2020). Por fim, gene *aac(6')-Ib'*, o qual codifica resistência à gentamicina, foi identificado exclusivamente na cepa 49353 (RAMIREZ; TOLMASKY, 2010).

O resultado da resistência aos antimicrobianos referente as quatro principais cepas do presente trabalho, se encontra descrito na **tabela 4**.

No **Apêndice A** podem ser observadas tabelas mais detalhadas individualizadas para cada cepa, onde estão descritos os genes de resistência identificados pelo programa ABRicate.

O resultado da resistência aos antimicrobianos referente as 21 cepas de *A. baumannii* usadas com a finalidade de dar robustez a árvore filogenética pode ser observado no **Apêndice B**.

**Tabela 4.** Apresentação da presença/ausência dos genes que codificam resistência para cada antimicrobiano referente às quatro cepas de *A. baumannii*, feita a partir dos dados obtidos pelo programa ABRicate.

Cepas	CEF	CAR	BET	STE	SPE	EST	KAN	AMK	TRI	CHL	FLO	SUL	GEN
49349	✓	✓		✓	✓								
49353	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
49366	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
49367	✓	✓		✓	✓		✓	✓				✓	

**Legenda:** CEF, cefalosporina; CAR, carbapenêmicos; BET, β-lactâmicos; STE, estreptomicina; SPE, espectinomicina; EST, estreptotricina; KAN, canamicina; AMK, amicacina; TRI, trimetoprim, CHL, cloranfenicol; FLO, florfenicol; SUL, sulfonamida; GEN, gentamicina.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

#### 4.3.2 Identificação de genes de virulência

A procura por genes de virulência foi realizada utilizando o programa ABRicate usando o banco de dados VFDB. No **Apêndice C** podem ser observadas tabelas individualizadas para cada uma das quatro cepas, onde estão apresentados os genes de virulência que foram identificados em cada uma, assim como o que cada gene codifica.

Foram identificados 40 genes no total, onde 31 deles foram comuns a todas as cepas, sendo eles: *ompA*, *adeH*, *adeG*, *bfmR*, *bfmS*, *bauB*, *bauC*, *bauD*, *bauE*, *bauF*,



*pgaA, pgaB, pgaC, pgaD, plc, plcD, basA, basC, basD, basF, basG, basH, basJ, barA, barB, bap, entE, csuA\B, csuC, csuD e csuE.*

O sistema de dois componentes BfmRS, o qual está associado a formação de biofilme, foi comum a todas as cepas (NOGBOU et al., 2022). Além disso, o operon *adeFGH* codificam uma bomba de efluxo de multidrogas e os genes *adeH* e *adeG* foram comuns a todas as cepas, enquanto o gene *adeF* foi observado somente nas cepas 49349 e 49367 (COYNE et al., 2010).

Os genes *basA, basC, basD, basF, basG, basH* e *basJ*, envolvidos na biossíntese do sideróforo acinetobactina, foram identificados nas quatro cepas (NOGBOU et al. 2022). O gene *basB* foi identificado nas cepas 49349, 49353 e 49367, enquanto o gene *basI* só foi verificado nas cepas 49349 e 49367.

Os genes *barA* e *barB* responsáveis pela secreção de acinetobactina foram identificados em todas as cepas (OGBOU et al., 2022). Por fim, os genes que medeiam o transporte do complexo acinetobactina-ferro *bauB, bauC, bauD, bauE* e *bauF* também foram comuns a todas as cepas, porém o gene *bauA* só foi identificado nas cepas pertencentes ao CC79 (NOGBOU et al., 2022).

Os genes *csuA\B, csuC, csuD* e *csuE* desempenham funções associadas a formação de pili e foram identificados em todas as cepas. Contudo, o gene *csuA* foi observado apenas nas cepas 49349, 49366 e 49367. Por fim, o gene *csuB* foi identificado somente na 49366 e 49367 (NOGBOU et al., 2022).

Os genes *abal/abaR*, os quais codificam um sistema *quorum sensing*, foram observados nas cepas do CC15 (NOGBOU et al., 2022). Já o gene *esxN*, que codifica um sistema de secreção do tipo VII (T7SSs) ESX-5, foi encontrado exclusivamente na cepa 49353 (HOUBEN et al., 2012). O gene *entE* foi identificado em todas as cepas no presente estudo e está associado a captação de ferro (NOGBOU et al., 2022). Os genes *plc* e *plcD*, que codificam fosfolipases importantes, também foram observados em todas as cepas (RAYNAUD et al., 2002).

O gene *bap*, que codifica uma proteína associada a formação de biofilme (do inglês, *biofilm-associated proteins* -BAP), foi identificado em todas as cepas (NOGBOU et al., 2022). O operon *pgaABCD*, que também está associado a formação de biofilme, foi verificado nas quatro cepas (NOGBOU et al., 2022). Além disso, o gene *ompA*, que

codifica uma proteína de membrana externa muito importante no processo de adesão de *A. baumannii* às células epiteliais, foi identificado nas quatro cepas (SMITH et al., 2007b).

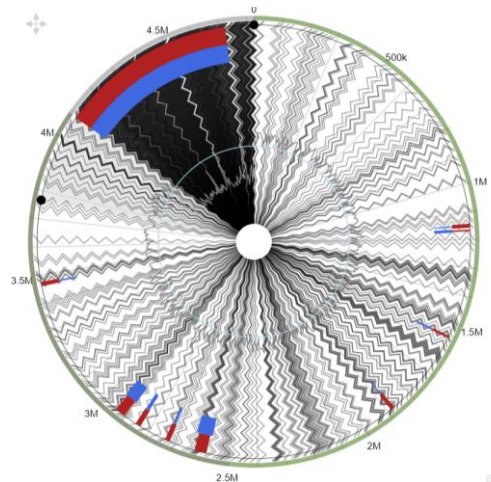
#### 4.4 Identificação de ilhas genômicas e elementos genéticos móveis

##### 4.4.1 Identificação de ilhas genômicas

A busca por ilhas genômicas foi realizada usando o programa IslandViewer, que possui três métodos de predição integrados: IslandPick, SIGI – HMM e IslandPath-DIMOB. Foram verificadas ilhas genômicas em todas as cepas do estudo (**Figuras 4, 5, 6 e 7**).

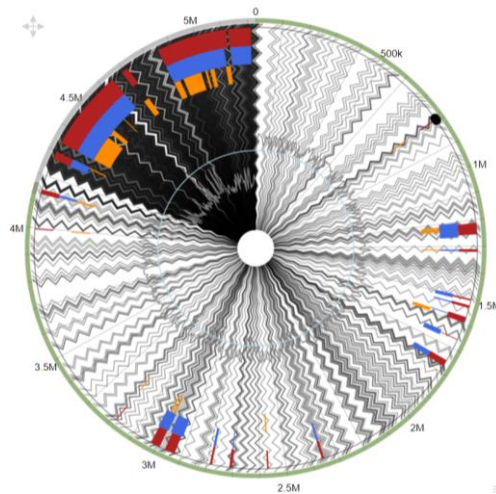
Em todas as ilhas foi possível observar a presença de genes relacionados com os componentes de bacteriófagos e genes relacionados à mobilidade, como transposases e IS. Foram encontradas várias proteínas hipotéticas e genes ausentes de anotação, sem homólogos detectáveis. Além disso, não foram encontradas ilhas genômicas de resistência compartilhadas entre os genomas.

**Figura 4.** Mapa interativo realizado através do IslandViewer que apresenta uma demonstração gráfica das Ilhas genômicas encontradas na cepa 49349 de *A. baumannii*. As ilhas destacadas na cor vermelha foram previstas por pelo menos um método do programa, em azul as ilhas genômicas previstas pelo método IslandPath-DIMOB.



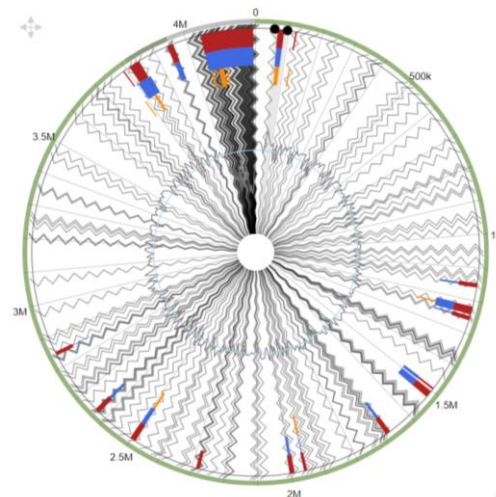
Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Figura 5.** Mapa interativo realizado através do IslandViewer que apresenta uma demonstração gráfica das Ilhas genômicas encontradas na cepa 49353 de *A. baumannii*. As ilhas destacadas na cor vermelha foram previstas por pelo menos um método do programa, em azul as ilhas genômicas previstas pelo método IslandPath-DIMOB, por fim, em laranja as ilhas genômicas previstas por pelo SIGI-HMM.



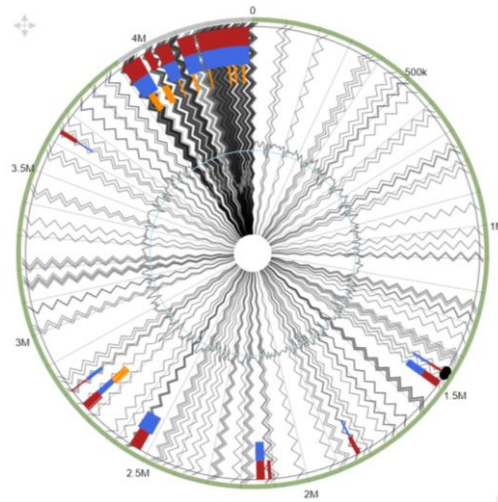
Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Figura 6.** Mapa interativo realizado através do IslandViewer que apresenta uma demonstração gráfica das Ilhas genômicas encontradas na cepa 49366 de *A. baumannii*. As ilhas destacadas na cor vermelha foram previstas por pelo menos um método do programa, em azul as ilhas genômicas previstas pelo método IslandPath-DIMOB, por fim, em laranja as ilhas genômicas previstas por pelo SIGI-HMM.



Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Figura 7.** Mapa interativo realizado através do IslandViewer que apresenta uma demonstração gráfica das Ilhas genômicas encontradas na cepa 49367 de *A. baumannii*. As ilhas destacadas na cor vermelha foram previstas por pelo menos um método do programa, em azul as ilhas genômicas previstas pelo método IslandPath-DIMOB, por fim, em laranja as ilhas genômicas previstas por pelo SIGI-HMM.



Fonte: (Autoria própria, 2022).

Foram encontrados diversos genes relacionados a virulência e patogenicidade em todas as ilhas. Para cada cepa há uma tabela no **Apêndice D** onde esses genes foram detalhados.

Com a finalidade de filtrar os dados obtidos, a busca foi refinada para genes associados à resistência, genes relacionados ao sistema de *quorum sensing*, genes que codificam o sistema de secreção do tipo VI (T6SS) e genes associados à formação de biofilme e pili.

Foram identificados 21 genes associados à resistência nas ilhas analisadas, sendo que 12 deles foram também identificados previamente pelo ABRicate.

Algumas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (EMA) que foram identificadas pelo ABRicate também foram identificadas pelo *IslandViewer*, sendo elas: *aph(3')-Vla* (identificado nas cepas 49353, 49366 e 49367), *ant(3'')-Ila* (comum a todas), *aph(3'')-Ib* e *aph(6)-Id* (ambas identificadas somente nas cepas do CC79).

O gene *aadA1* também foi identificado pelos programas ABRicate e *IslandViewer*, apenas nas cepas pertencentes ao CC79. O gene *sul2*, que codifica resistência às

sulfonamidas, foi identificado nas ilhas genômicas das cepas do CC79, porém, pelo ABRicate esse gene também foi observado na cepa 49367.

Os genes que conferem resistência aos fenicóis, *floR* e *dfrA*, e o gene *sat2*, que codifica resistência à estreptotricina foram identificados pelos programas ABRicate e IslandViewer, apenas nas cepas pertencentes ao CC79 (OBINATA; SUGIMOTO; NIWA, 2018; KADLEC; SCHWARZ, 2018).

Os genes que compõem o operon *AdeFGH* também foram identificados pelo ABRicate e IslandViewer, sendo os genes *adeH*, *adeG* presentes em todas as cepas, enquanto o gene *adeF* foi identificado apenas nas cepas do CC15.

A enzima  $\beta$ -lactamase de classe A foi identificada nas ilhas das cepas inseridas no CC79. Além disso, a enzima metalo- $\beta$ -lactamase (MBL) metalo-hidrolase foi observada exclusivamente nas ilhas da cepa 49349.

O gene *abeS*, que codifica bomba de efluxo de resistência a multidrogas, foi identificado somente nas ilhas da cepa 49366 (LARI; ARDEBILI; HASHEMI, 2018). Já o gene *mdtD*, que codifica uma subunidade exportadora de drogas, foi observado somente nas ilhas da cepa 49349 (NAGAKUBO et al., 2002).

O gene *adeB*, que faz parte do operon *AdeABC* o qual codifica uma bomba de efluxo, foi visto apenas nas ilhas da cepa 49367 (XU; BILYA; XU, 2019). Enquanto *abaF*, que confere resistência à fosfomicina, foi identificado exclusivamente nas ilhas da cepa 49366 (SHARMA et al., 2017).

O sistema de efluxo de composto antimicrobiano proteobacteriano (do inglês, *proteobacterial antimicrobial compound efflux* - PACE) foi identificada nas ilhas cepas 49353, 49366 e 49367 (HASSAN et al., 2018). A porina OprD, associada a difusão de carbapenêmicos, foi identificada nas ilhas das cepas 49349, 49353 e 49367 (TAMBER; OCHS; MANCOCK, 2006). Por fim, o gene *murl*, associado à resistência à ciprofloxacina, foi identificado somente nas ilhas da cepa 49366 (SENGUPTA; GHOSH; NAGARAJA, 2008; ZHANG et al., 2016).

Os genes *abal* e *abaR*, relacionados ao sistema de *quorum sensing*, só foram encontrados nas ilhas da cepa 49349 (NOGBOU et al., 2022). É importante ressaltar que esses genes também foram previstos previamente pelo programa ABRicate, na busca por genes de virulência usando o banco de dados VFDB. Em contrapartida, a proteína

VgrG, a qual desempenha um importante papel na montagem do sistema de secreção tipo VI (T6SS) foi identificada nas ilhas de todas as cepas (COULTHURST, 2019; WANG et al., 2021).

O gene *ata*, o qual está envolvido nos processos de formação de biofilme, foi identificado nas ilhas genômicas das cepas pertencentes ao CC15 (BENTACOR et al., 2012). Já o gene *galU* e a proteína KpsF, ambos associados a formação de biofilme, foram identificados apenas nas ilhas genômicas da cepa 49366 (MOLLERACH; LÓPEZ; GARCÍA, 1998; BONOFILIO; GARCÍA; MOLLERACH, 2005). Enquanto as proteínas de domínio GGDEF e DcaP-like foram verificadas nas ilhas das cepas do CC79.

O gene *TviB*, que está relacionado à síntese do polissacarídeo capsular, foi identificado nas ilhas genômicas da cepa 49349 e 49366 (CAMPOS et al., 2008; TRAN et al., 2010). Contudo, o gene *tviC*, que também está associado a essa síntese foi observado apenas nas ilhas da cepa 49366.

EpsG é uma proteína associada a formação de pili e identificada nas ilhas genômicas das cepas 49366 e 49367 (GRAY et al., 2011). A proteína usher da membrana externa também é associada a essa função e foi identificada nas ilhas genômicas das cepas 49349, 49366 e 49367 (WERNEBURG; THANASSI, 2018). Além disso, o gene *tadA*, também relacionado a formação de pili, foi identificado nas ilhas genômicas da cepa 49367 (BHATTACHARJEE et al., 2001).

#### 4.4.2 Identificação das famílias de sequências de inserção

A busca por IS foi realizada usando o programa ISfinder. Com a finalidade de refinar os resultados, a busca foi feita apenas nas sequências de genes que conferem resistências aos antimicrobianos estreptomicina, espectinomicina, cefalosporina e carbapenêmicos.

O critério de escolha foi pautado no fato de que todas as cepas do estudo apresentaram genes de resistência a esses antimicrobianos quando verificado previamente pelo programa ABRicate. Foi verificada a presença de IS em todas as sequências que foram submetidas ao programa ISfinder para as quatro cepas inseridas nesse trabalho (**Tabela 5**).

**Tabela 5.** Sequências de inserção identificadas pelo programa ISfinder adjacentes à genes que conferem resistência à estreptomicina, à espectinomicina, à cefalosporina e aos carbapenêmicos em cepas de *A. baumannii*.

Gene	Resistência	IS	Família	Origem	Cepas
<i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	CAR	IS <i>Aba1</i>	IS4	<i>A. baumannii</i>	Comum a todas as quatro cepas
<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub>	CAR	MICBce4	IS4	<i>Bacillus cereus</i>	49349(CC15) e 49367(CC15)
<i>bla</i> <sub>OXA-65</sub>	CAR	IS <i>Gsp4</i>	ISLre2	<i>Geobacillus</i> spp.	49349(CC15) e 49367(CC15)
<i>bla</i> <sub>ADC-6</sub>	CAR	IS <i>Ech14</i>	IS3	<i>Dickeya dadantii</i>	49349(CC15)
<i>bla</i> <sub>ADC-182</sub>	CAR	IS <i>Ech14</i>	IS3	<i>Dickeya dadantii</i>	49353(CC79) e 49366(CC79)
<i>bla</i> <sub>ADC-181</sub>	CAR	IS <i>Ech14</i>	IS3	<i>Dickeya dadantii</i>	49367(CC15)
<i>ant(3'')-IIa</i>	STE e SPE	IS <i>Cig1</i>	IS1595	<i>Campylobacter iguaniorum</i>	Comum a todas as quatro cepas
<i>aadA1</i>	EST	TnAs3	Tn3	<i>Aeromonas salmonicida</i>	49353(CC79) e 49366(CC79)
<i>aph(6)-Id</i>	EST	Tn5393	Tn3	<i>Erwinia amylovora</i>	49353(CC79) e 49366(CC79)
<i>aph(3'')-Ib</i>	EST	Tn5393	Tn3	<i>Erwinia amylovora</i>	49353(CC79) e 49366(CC79)

**Legenda:** CAR, carbapenêmicos; SPE, espectinomicina; EST, estreptomicina.  
Fonte: (Autoria própria, 2022).

O elemento IS*Aba1*, pertencente à família IS4 e é originário de *A. baumannii*, foi identificado associado ao gene *bla*<sub>OXA-23</sub> nas quatro cepas. Já o gene *bla*<sub>OXA-51</sub>, encontrado nas cepas do CC15, foi observado associado ao elemento MICBce4, que está inserido na família IS4 e é originário de *Bacillus cereus*.

A IS IS*Gsp4* foi identificada adjacente ao gene *bla*<sub>OXA-65</sub> nas cepas do CC15, esse elemento se encontra inserido na família ISLre2, tendo origem do micro-organismo *Geobacillus* spp. O gene *ant(3'')-IIa*, encontrado nas quatro cepas, foi associado a IS*Cig1*, da família IS1595 e tem origem em *Campylobacter iguaniorum*.

As sequências Acba\_03239 (49349), Acba\_03834 (49353), Acba\_03595 (49366) e Acba\_03729 (49367) que codificam, respectivamente, os genes: *bla*<sub>ADC-6</sub>, *bla*<sub>ADC-182</sub>,

*bla<sub>ADC-182</sub>* e *bla<sub>ADC-181</sub>*, foram relacionadas com *ISEch14*, que pertence à família IS3 e tem origem em *Dickeya dadantii*.

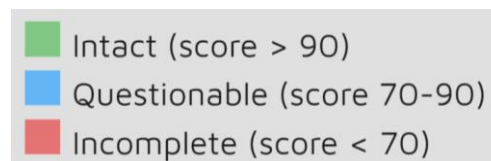
O programa ISfinder também é capaz de identificar IS derivadas de transposons da família Tn3. Devido a isso, foi possível identificar que o gene *aadA1*, encontrado nas cepas do CC79, esteve associado ao elemento TnAs3 originário de *Aeromonas salmonicida*. Além disso, os genes *aph(6)-Id* e *aph(3'')-Ib*, também presente nas cepas do CC79, foram associados a Tn5393, o qual possui origem na bactéria *Erwinia amylovora*.

#### 4.4.3 Identificação de prófagos pelo PHASTER

Foi verificada a presença de prófagos em todas as quatro cepas, a busca foi realizada através da ferramenta PHASTER. Contudo, não foram observados genes de virulência ou genes que conferem resistência a antimicrobianos em nenhuma das regiões de prófago, sendo verificadas somente algumas proteínas hipotéticas e genes relacionados com os componentes do fago. Além disso, foi identificada a presença de enzimas transposases nos prófagos das quatro cepas.

O programa PHASTER classifica as regiões de prófagos em intactas, questionáveis e incompletas, de acordo com uma pontuação atribuída a cada sequência (**Figura 8**). Essa pontuação é realizada a partir da comparação das fases de leitura aberta (do inglês, *open reading frame* - ORFs) identificadas no genoma a ser analisado com as ORF depositadas nos bancos de dados por meio do alinhamento de sequências.

**Figura 8.** Pontuação necessária para cada classificação de regiões de prófagos pelo PHASTER.



Fonte: (Autoria própria, 2022).



Foram identificadas 16 regiões de prófago na cepa 49353, sendo as regiões um e três completas e as demais foram classificadas como incompletas (**Figura 9**).

**Figura 9.** Informações sobre as regiões de prófagos identificadas no genoma da cepa 49353 através do PHASTER.

Total: 16 prophage regions have been identified, of which 2 regions are intact, 14 regions are incomplete, and 0 regions are questionable.

Region	Region Length	Completeness	Score	# Total Proteins	Region Position	Most Common Phage	GC %	Details
NODE_5_length_66250_cov_27.742								
1	48.5Kb	intact	140	58	16260-64809	PHAGE_Salmon_SEN34_NC_028699(20)	39.99%	Show
NODE_10_length_55031_cov_49.1116								
2	10.1Kb	incomplete	30	13	37181-47296	PHAGE_Salmon_SJ46_NC_031129(3)	48.65%	Show
NODE_13_length_49554_cov_29.6162								
3	39.1Kb	intact	150	54	9748-48882	PHAGE_Mannhe_vB_MhM_3927AP2_NC_028766(12)	40.46%	Show
NODE_14_length_48121_cov_28.0154								
4	18.9Kb	incomplete	40	25	149-19048	PHAGE_PelagLHTVC010P_NC_020481(5)	41.74%	Show
NODE_21_length_43450_cov_13.6352								
5	13.4Kb	incomplete	30	22	26519-39963	PHAGE_Acinet_Bphi_B1251_NC_019541(4)	36.64%	Show
NODE_32_length_36852_cov_27.2896								
6	15.6Kb	incomplete	30	7	21225-36850	PHAGE_Salmon_vB_SosS_Oslo_NC_018279(3)	37.98%	Show
NODE_47_length_27925_cov_37.3096								
7	9.2Kb	incomplete	40	11	48-9282	PHAGE_Psychr_pOW20_A_NC_020841(6)	41.57%	Show
8	24.2Kb	incomplete	60	13	3421-27676	PHAGE_Acinet_YMC11/11/R3177_NC_041866(3)	40.85%	Show
NODE_73_length_21580_cov_25.6416								
9	19.5Kb	incomplete	30	24	1983-21580	PHAGE_Acinet_Bphi_B1251_NC_019541(12)	39.64%	Show
NODE_92_length_16155_cov_38.3606								
10	15.7Kb	incomplete	30	28	142-15913	PHAGE_Acinet_vB_AbaS_TR51_NC_031098(14)	41.95%	Show
NODE_93_length_15885_cov_21.7702								
11	12Kb	incomplete	10	24	2829-14877	PHAGE_Acinet_Bphi_B1251_NC_019541(10)	40.07%	Show
NODE_108_length_12038_cov_34.8601								
12	10Kb	incomplete	40	21	1606-11629	PHAGE_Acinet_vB_AbaS_TR51_NC_031098(8)	41.25%	Show
NODE_119_length_10394_cov_26.9506								
13	9.8Kb	incomplete	10	22	307-10171	PHAGE_Acinet_YMC11/11/R3177_NC_041866(12)	38.41%	Show
NODE_121_length_10098_cov_27.0596								
14	9.6Kb	incomplete	30	13	194-9882	PHAGE_Acinet_Bphi_B1251_NC_019541(13)	40.12%	Show
NODE_123_length_9513_cov_69.4455								
15	9.2Kb	incomplete	40	14	48-9297	PHAGE_Acinet_YMC11/11/R3177_NC_041866(9)	40.91%	Show
NODE_155_length_6729_cov_26.1348								
16	5.7Kb	incomplete	20	21	142-5875	PHAGE_Acinet_YMC11/11/R3177_NC_041866(5)	40.34%	Show

Fonte: (Autoria própria, 2022).

Foram identificadas oito regiões diferentes de prófagos na cepa 49439, onde somente a primeira região foi classificada como intacta, seis estão incompletas (2, 4, 5, 6, 7 e 8) e a região 3 foi classificada como questionável (**Figura 10**).

**Figura 10.** Informações sobre as regiões de prófagos identificadas no genoma da cepa 49349 através do PHASTER.

Total: 8 prophage regions have been identified, of which 1 regions are intact, 6 regions are incomplete, and 1 regions are questionable.

Region	Region Length	Completeness	Score	# Total Proteins	Region Position	Most Common Phage	GC %	Details
					NODE_21_length_38633_cov_29.8592			
1	36.8Kb	intact	150	51	1649-38539	PHAGE_Psychr_Psymv2_NC_023734(6)	40.27%	Show
					NODE_37_length_29012_cov_40.3667			
2	15.4Kb	incomplete	30	11	4419-19895	PHAGE_Faecal_FP_Epona_NC_047910(1)	38.98%	Show
					NODE_38_length_28996_cov_39.6257			
3	28.2Kb	questionable	90	34	504-28767	PHAGE_Bordet_BPP_1_NC_005357(15)	42.59%	Show
					NODE_89_length_15618_cov_30.2149			
4	15.1Kb	incomplete	60	13	318-15502	PHAGE_Acinet_YMC11/11/R3177_NC_041866(3)	40.53%	Show
					NODE_99_length_14035_cov_25.3311			
5	13.3Kb	incomplete	40	21	76-13458	PHAGE_Acinet_YMC11/11/R3177_NC_041866(21)	40.12%	Show
					NODE_104_length_13216_cov_25.6636			
6	12.7Kb	incomplete	50	30	307-13102	PHAGE_Acinet_YMC11/11/R3177_NC_041866(16)	39.57%	Show
					NODE_109_length_12178_cov_49.8194			
7	9.3Kb	incomplete	50	12	2782-12176	PHAGE_Psychr_pOW20_A_NC_020841(6)	42.04%	Show
					NODE_129_length_9090_cov_20.2931			
8	8.7Kb	incomplete	20	20	2-8784	PHAGE_Acinet_Bphi_B1251_NC_019541(12)	38.10%	Show

Fonte: (Autoria própria, 2022).

Na busca por prófagos na cepa 49366, foram encontradas sete regiões, onde somente a primeira está completa e as restantes foram definidas como incompletas (Figura 11).

**Figura 11.** Informações sobre as regiões de prófagos identificadas no genoma da cepa 49366 através do PHASTER.

Total: 7 prophage regions have been identified, of which 1 regions are intact, 6 regions are incomplete, and 0 regions are questionable.

Region	Region Length	Completeness	Score	# Total Proteins	Region Position	Most Common Phage	GC %	Details
					NODE_2_length_124311_cov_39.0318			
1	39.1Kb	intact	150	54	46185-85292	PHAGE_Haemop_SuMu_NC_019455(12)	40.47%	Show
					NODE_5_length_103855_cov_27.0389			
2	14.7Kb	incomplete	30	13	535-15279	PHAGE_Acinet_Bphi_B1251_NC_019541(3)	36.04%	Show
					NODE_16_length_73795_cov_31.6875			
3	23.9Kb	incomplete	10	14	407-24399	PHAGE_Acinet_vB_AbaS_TRS1_NC_031098(5)	38.73%	Show
4	25.7Kb	incomplete	30	21	47999-73793	PHAGE_Acinet_Bphi_B1251_NC_019541(9)	38.37%	Show
					NODE_18_length_64875_cov_67.9759			
5	10.1Kb	incomplete	30	13	41436-51551	PHAGE_Salmon_SJ46_NC_031129(3)	48.65%	Show
					NODE_70_length_19576_cov_39.9664			
6	19.3Kb	incomplete	30	36	154-19545	PHAGE_Acinet_Bphi_B1251_NC_019541(25)	39.36%	Show
					NODE_72_length_19159_cov_50.7953			
7	18.9Kb	incomplete	30	35	155-19128	PHAGE_Acinet_vB_AbaS_TRS1_NC_031098(16)	41.58%	Show

Fonte: (Autoria própria, 2022).

Na cepa 49367 foram encontradas cinco regiões, onde as duas primeiras estão completas e as restantes foram classificadas como incompletas (**Figura 12**).

**Figura 12.** Informações sobre as regiões de prófagos identificadas no genoma da cepa 49367 através do PHASTER.

Total: 5 prophage regions have been identified, of which 2 regions are intact, 3 regions are incomplete, and 0 regions are questionable.

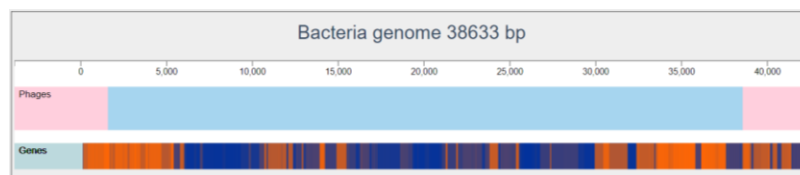
Region	Region Length	Completeness	Score	# Total Proteins	Region Position	Most Common Phage	GC %	Details
NODE_15_length_75691_cov_33.1185								
1	43.7Kb	intact	120	49	1547-45329	PHAGE_Borde_t_BPP_1_NC_005357(16)	41.59%	Show
NODE_23_length_58661_cov_31.8337								
2	37.1Kb	intact	150	53	19272-56431	PHAGE_Enter_o_mE235_NC_019708(6)	40.15%	Show
NODE_31_length_47495_cov_36.0093								
3	9.5Kb	incomplete	30	12	15151-24652	PHAGE_Escher_phiV10_NC_007804(1)	39.31%	Show
NODE_62_length_19948_cov_31.6567								
4	19.4Kb	incomplete	50	27	76-19543	PHAGE_Acine_t_YMC11/11/R3177_NC_041866(22)	39.77%	Show
NODE_67_length_18322_cov_22.2687								
5	15.9Kb	incomplete	30	29	2360-18321	PHAGE_Acine_t_Bphi_B1251_NC_019541(15)	37.40%	Show

Fonte: (Autoria própria, 2022).

#### 4.4.4 Identificação de prófagos pelo ProphageHunter

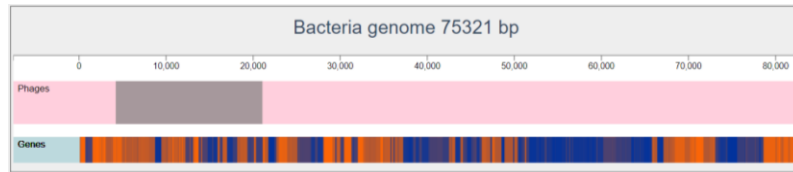
Na busca por prófagos, pelo programa ProphageHunter, foram identificadas regiões de prófagos nas cepas 49349, 49366 e 49367 (**Figuras 13, 14 e 15**). Não foram observados genes que conferem resistência a antimicrobianos em nenhum prófago, sendo verificadas somente algumas proteínas hipotéticas, genes relacionados com os componentes do fago e genes que codificavam a enzima transposase.

**Figura 13.** Regiões de prófagos identificadas na cepa 49349 de *A. baumannii* pelo ProphageHunter.



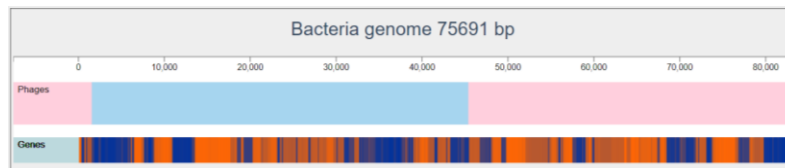
Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Figura 14.** Regiões de prófagos identificadas na cepa 49366 de *A. baumannii* pelo ProphageHunter.



Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Figura 15.** Regiões de prófagos identificadas na cepa 49367 de *A. baumannii* pelo ProphageHunter.



Fonte: (Autoria própria, 2022).

## 4.5 Filogenia

A árvore filogenética foi construída a partir dos programas CTree, Neighbor e Consense. O programa iTOL foi usado para visualizar a árvore (**Figura 16**). Foi utilizado o método de Neighbor-Joining e a distância inferida foi calculada usando o método descrito por Qi, Wang e Hao (2004) e bootstrap de 1.000 repetições.

A cepa de referência *A. baumannii* AB736 (GenBank número de acesso CP015121.1), a qual está identificada na árvore como "b736" foi usada para fornecer confiabilidade aos dados da árvore. A mesma pertence ao ST46/CC46. No grupo externo da árvore filogenética encontram-se as cepas de *A. nosocomialis* (descritas como an1 e an2 na árvore), de forma mais próxima ao clado de *A. baumannii*, e a cepa de *M. catarrhalis* (descrita como mc na árvore). Logo abaixo encontra-se o grande clado que reúne as cepas de *A. baumannii*.

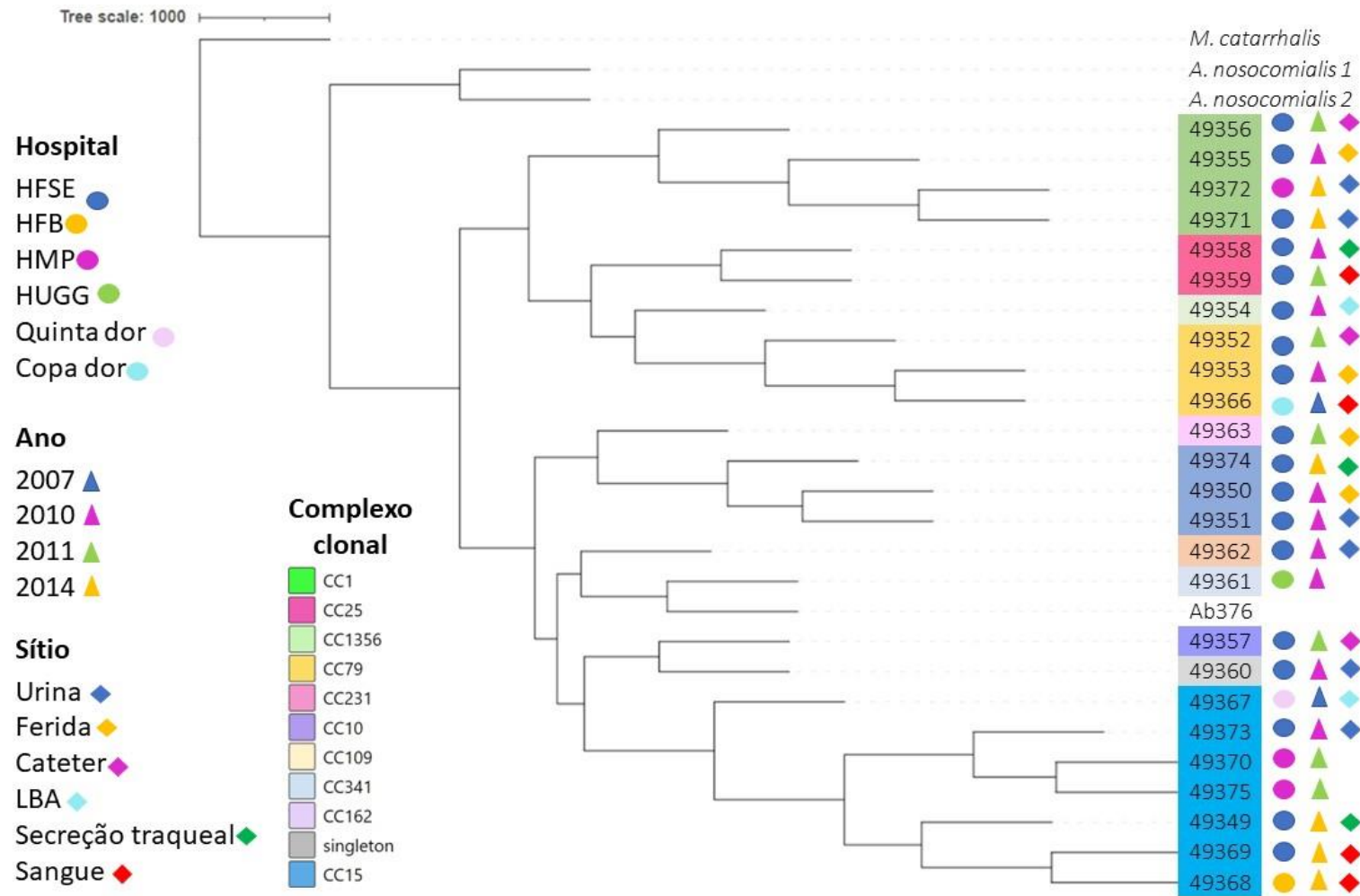
Para a análise da árvore foi considerado somente um esquema de tipagem. Isso ocorreu em razão da inviabilidade de utilizar os dois esquemas existentes simultaneamente, visto que eles consideram diferentes genes e a numeração das ST e

CC é distinta. Embora alguns pesquisadores tentem associar os resultados depositados nos dois bancos de dados para cruzar as informações, muitos ST ainda não foram relacionadas. Desta forma, o esquema escolhido foi o Pasteur, pois o CC15 e CC79, principais objetos de análise no presente estudo, foram caracterizados por esse esquema.

No grande clado onde as cepas de *A. baumannii* estão inseridas aquelas que compartilhavam o mesmo CC foram agrupadas lado a lado na árvore e foi possível observar que os CC15 e CC79 ficaram relativamente distantes na árvore. A maioria das cepas de *A. baumannii* foram agrupadas no CC15 (n=7), seguida pelo CC1 (n=4), CC79 (n=3), CC10 (N=3) e CC25 (n=2). Os demais CC apresentam somente uma cepa cada e a cepa 49360 foi classificada como um *singleton*.

A maior parte das cepas (n=18) foi originada do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), seguido pelo Hospital Municipal da Piedade (HFB) (n=3). Os demais hospitais possuem apenas uma cepa cada. Já em relação ao ano de isolamento, a maioria das cepas foi isolada em 2010 (n=10), seguida por 2011 (n=7), 2014 (n=6) e 2007 (n=2). Em relação ao sítio de coleta, as cepas 49361, 49368 e 49369 não possuem essa informação disponível. O restante das cepas foi coletado de urina (n=6), sangue (n=4), ferida (n=3), cateter (n=3), secreção traqueal (n=3) e líquido broncoalveolar (LBA) (n=2).

**Figura 16.** Árvore filogenética, visualizada por meio do programa iTOL, comparando as 25 cepas de *A. baumannii*, as quais foram codificadas por cores de acordo com os seus CC, mais as três cepas que formam o grupo externo.



Legenda: HFSE, Hospital Federal dos Servidores do Estado; HUGG, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle; HMP, Hospital Municipal da Piedade; HFB, Hospital Federal de Bonsucesso; LBA, líquido broncoalveolar; Moca, *M. catarrhalis*; Acno, *A. nosocomialis*; 65ab, *A. nosocomialis*; CC, complexo clonal; ab, *Acinetobacter baumannii*.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Análise do *multilocus sequence typing*

*A. baumannii* é apontado como uma ameaça a saúde pública principalmente em razão à sua capacidade em adquirir fenótipos de resistência a múltiplas drogas, sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade (ROMANIN et al., 2019). Além disso, aproximadamente 70% das cepas desse micro-organismos na América Latina são MDR (GIAMMANCO et al., 2017; MAGILL et al., 2014 LOB et al., 2016; GIAMMANCO et al., 2017).

Por meio da análise do MLST foi possível identificar diversas ST pelo esquema Pasteur que possuem relevância clínica, como exemplos: ST1 (clone internacional 1, do inglês *international clones*, IC 1), ST15 e ST79, os quais são os clones de *A. baumannii* produtores de OXA-23 mais disseminados em hospitais brasileiros (CHAGAS et al., 2014; CARDOSO et al., 2016). As ST160 e ST190 foram incluídas no CC1, representante do IC 1.

Cepas de *A. baumannii* pertencentes a ST79 foram descritas no estudo de Da Silva et al. (2018) carreando o gene *bla*<sub>OXA-23</sub> em um hospital localizado em Mato Grosso do Sul. Entre as 41 cepas produtoras de OXA-23 identificadas no estudo, 26 pertenciam a ST79 (CC79). Os pacientes colonizados por esses clones apresentaram maior taxa de mortalidade. Além disso, esses clones foram verificados durante todo o período da pesquisa, demonstrando grande persistência a longo prazo em UTI.

A maioria das cepas de *A. baumannii* produtoras de OXA-23 identificadas no Brasil estão inseridas na ST79, sendo considerado um clone de alto risco pois já foi responsável por diversos surtos hospitalares em diversas regiões do país (CHAGAS et al., 2014; VASCONCELOS et al., 2015; CARDOSO et al., 2016; TURANO et al., 2016; PAGANO et al., 2017; RODRIGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018).

A ST15 pertence ao CC15, que é um dos clones mais prevalentes na América do Sul e a sua relevância ocorre em razão do mesmo desempenhar um importante papel na disseminação de cepas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, podendo ser encontrado em diversas regiões do Brasil (CAMARGO et al., 2020). Cepas de *A.*

*baumannii* pertencentes ao CC79 foram descritas carreando o gene *bla*<sub>OXA-72</sub> disseminadas em três diferentes estados brasileiros (PAGANO et al., 2016).

Cepas de *A. baumannii* incluídas na ST25 carreando o gene *bla*<sub>OXA-23</sub> já foram identificadas no Brasil e na Bolívia (CHAGAS et al. 2014; SENNATI et al. 2016). No trabalho de Da Silva et al. (2018) foi verificado que todos os pacientes que haviam sido infectados por cepas de *A. baumannii* ST25 produtoras de OXA-23, faleceram.

No presente estudo, foram considerados dois esquemas diferentes, Oxford e Pasteur, para atribuição das ST das cepas de *A. baumannii*. Em razão de existir essas duas alternativas de esquemas, alguns autores procuram relacionar os resultados encontrados nos dois bancos de dados com a finalidade de agrupar as informações. As ST: ST227<sup>OD</sup>, ST1283<sup>OD</sup> e ST1615<sup>OD</sup> correspondem a ST79<sup>IP</sup> (FONSECA et al., 2020). E a ST229<sup>OD</sup> corresponde a ST25<sup>IP</sup> (HUA et al., 2020).

## 5.2 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência

### 5.2.1 Identificação de genes de resistência a antimicrobianos

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (2013) relatou que mais de 60% das cepas clínicas de *A. baumannii* apresentaram resistência a pelo menos três classes de antimicrobianas diferentes. Em razão a poucos antimicrobianos serem eficazes no tratamento de infecções causadas por esse patógeno, há uma grande prevalência de infecções e surtos causados por cepas MDR de *A. baumannii* (LEE et al., 2017).

O grupo de antimicrobianos classificados como  $\beta$ -lactâmicos agem na parede celular bacteriana, devido a isso apresentam baixa toxicidade aos pacientes, sendo amplamente empregado em diversos tratamentos (EVANS; HAMOUDA; AMYES, 2013). Eles podem ser divididos em quatro classes, sendo elas: penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos (BUSH; BRADFORD, 2016).

O gene *bla*<sub>ADC</sub>, que codifica uma cefalosporinases com capacidade de hidrolisar cefalosporinas de espectro estreito e estendido, já foi descrito em diversas cepas do complexo Acb (RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ et al., 2010; KARAH et al., 2017). O gene *bla*<sub>ADC-6</sub> foi identificado na cepa 49349, o gene *bla*<sub>ADC-182</sub> foi identificado nas cepas 49353



e 49366, já o gene *bla*<sub>ADC-181</sub> foi verificado na cepa 49367. Esses dados corroboram com estudos anteriores, como por exemplo, o trabalho de Martínez e Mattar (2012) onde todas as cepas de *A. baumannii* inseridas no trabalho também apresentaram genes que conferiam resistência às cefalosporinas.

Além disso, o gene *bla*<sub>TEM-150</sub>, que codifica uma  $\beta$ -lactamase de classe A, foi identificado nas cepas 49353 e 49366, pertencentes ao CC79 (SURLEAC et al., 2020). As  $\beta$ -lactamases incluídas nessa classe medeiam a resistência à penicilina, às cefalosporinas, aos monobactâmicos e aos carbapenêmicos (KYRIAKIDIS et al., 2021).

Genes que codificam resistência aos carbapenêmicos foram identificados nas quatro principais cepas estudadas neste trabalho. Recentemente, surtos de CR-Ab MDR foram descritos em Nova Jersey, associados principalmente à pacientes inseridos em UTI, que se estendeu por várias unidades, durante a ocorrência de casos de COVID-19 (PEREZ et al., 2020).

CR-Ab tem sido apontado como causador de PAV em muitos enfermos acometidos por COVID-19, sendo o responsável por diversos surtos ao redor do mundo (PEREZ et al., 2020; GOTTESMAN et al., 2021; WU et al., 2021; SHINOHARA et al., 2021). No trabalho de Gottesman et al. (2021) foi observado que todos os pacientes acometidos com COVID-19 que foram submetidos ao uso de ventilação mecânica foram colonizados por CR-Ab, e isso ocorreu antes mesmo desses indivíduos serem medicados com carbapenêmicos.

No presente trabalho, os genes *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-65</sub> foram observados nas cepas do CC79 e os genes *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-51</sub> nas cepas do CC15. No trabalho de Rodriguez et al. (2016) o gene *bla*<sub>OXA-65</sub> esteve presente em 15,1% das cepas de *A. baumannii*. A prevalência do gene *bla*<sub>OXA-23</sub> também foi verificada em outros estudos (CHAGAS et al., 2014; RARO et al., 2017).

Aminoglicosídeos são amplamente empregados no tratamento de infecções ocasionadas por bacilos aeróbicos Gram-negativos, como *A. baumannii* (SERIO et al., 2018). São antimicrobianos de amplo espectro comumente utilizados no tratamento de infecções do trato urinário, respiratório, sepse, pneumonia e infecções de pele (KRAUSE et al., 2016). Todos os três tipos de EMA foram verificados nas cepas inseridas nesse trabalho.

Os aminoglicosídeos podem ser uma alternativa no tratamento de infecções por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, porém, no presente trabalho, todas as quatro principais cepas apresentaram o gene *ant(3'')-IIa*, que codifica resistência a dois antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos, estreptomicina e espectinomicina (RAMIREZ; TOLMASKY, 2010). Essa resistência também foi reportada na cepa DMC-32<sup>a</sup> de *A. baumannii*, no estudo de Jahan et al. (2021). Já o gene *sat2*, que confere resistência à estreptotricina, foi observado apenas nas cepas do CC79 (OBINATA; SUGIMOTO; NIWA, 2018).

A amicacina e a canamicina são os aminoglicosídeos que demonstram melhor resposta no tratamento de infecções por *A. baumannii*, porém a alta toxicidade apresentada por eles impossibilita o seu uso prolongado (FISHBAIN; PELEG, 2010). As cepas 49367, 49353 e 49366 apresentaram o gene *aph(3')-VIa*, que conferem resistência à amicacina e à canamicina (RAMIREZ; TOLMASKY, 2010). Polotto (2014) descreveu que 68% das cepas de *A. baumannii* apresentaram resistência à amicacina. Enquanto no trabalho de Albuquerque et al. (2021), 83% das cepas desse micro-organismo foram resistentes à amicacina. Já a resistência à canamicina foi verificada em 81,25% das cepas estudadas por Mataruco (2015).

No presente estudo, os genes *aadA1*, *aph(3'')-Ib* e *aph(6)-Id*, que codificam resistência à estreptomicina foram identificados apenas nas cepas inseridas no CC79 no presente trabalho (HOLLINGSHEAD; VAPNEK, 1985, RAMIREZ; TOLMASKY, 2010). A resistência à estreptomicina também foi identificada em três das quatro cepas estudadas por Chan et al. (2020). Nesse mesmo estudo foi verificada a presença do gene *aadA2*, que confere resistência à espectinomicina, em uma das cepas de *A. baumannii* analisadas. Já o gene *aac(6')-Ib'*, que confere resistência à gentamicina foi encontrado apenas na cepa 49353 no presente estudo (RAMIREZ; TOLMASKY, 2010). No trabalho de Mataruco (2015) foi verificada resistência a gentamicina em 40,6% das cepas de *A. baumannii*.

Cloranfenicol é um antimicrobiano de amplo espectro, pertencente a classe dos fenicóis (PEZZA, et al. 2006). O florfenicol é um derivado sintético cloranfenicol, quem também se encontra na mesma classe antimicrobiana e apresenta ação contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (SCHWARZ et al., 2004; LANG et al., 2010). No

presente trabalho, somente as cepas inseridas no CC79 apresentaram os genes *floR* e *cmIB1*, que conferem resistência a cloranfenicol e florfenicol (KADLEC; SCHWARZ, 2018).

Cepas de *A. baumannii* resistentes a cloranfenicol também foram descritas no estudo de Karalewitz e Miller (2018). No trabalho de Ahmad et al. (2019) 66,6% das cepas de *A. baumannii* originadas de amostras de carnes apresentaram resistência a cloranfenicol, enquanto no trabalho de Askari, Momtaz e Tajbakhsh (2020) a porcentagem foi igual a 28,2%.

Antimicrobianos inseridos na classe das sulfonamidas têm efeito bacteriostático e foram os primeiros antimicrobianos usados clinicamente, em 1935 (BICKEL, 1988). Em micro-organismos Gram-negativos os genes *sul1* e *sul2* são os responsáveis por conferir resistência as sulfonamidas (ANTUNES et al., 2005). No presente estudo, o gene *sul2* foi identificado nas cepas 49353, 49366 e 49367. No trabalho de Gomes (2021) o gene *sul1*, foi detectado em duas cepas de *A. baumannii*. Neste trabalho, somente a cepa 49349 não apresentou genes de resistência a sulfonamidas.

A resistência ao trimetoprim pode ser conferida através de genes com mutações de di-hidrofolato redutase e integrons *dfr/dhfr* (LEE et al., 2001; TAITT et al., 2014). O gene de *dfrA1* foi observado apenas nas cepas inseridas no CC79. No atual trabalho, genes que conferem resistência a trimetoprim só foram observados nas cepas pertencentes ao CC79. No estudo de El-Badawy et al. (2021) 77,5% das cepas de *A. baumannii* estudadas eram resistentes ao trimetoprim.

Por fim, na análise comparativa das cepas, não foram observadas diferenças marcantes entre as cepas isoladas em 2007 e 2010, porém, as diferenças mais notáveis se encontram ao compararmos as cepas baseando-se no CC em que estão inseridas.

### 5.2.2 Identificação de genes de virulência

Vários fatores contribuem para o fenótipo MDR apresentado por muitas cepas de *A. baumannii*, dentre eles podemos citar: diminuição da permeabilidade de proteínas de membrana externa (OMP), aquisição de genes de resistência por meio de EGM e superexpressão de bombas de efluxo (SMANI et al., 2014).

No presente estudo, foram identificados 31 genes de virulência comuns as quatro principais cepas, e neles está incluindo o gene *ompA*. O gene *ompA* codifica uma proteína de membrana externa (OmpA) altamente conservada em *A. baumannii*, que tem sido apontada como um dos fatores de virulência desse patógeno (SMITH et al., 2007b). Estudos relataram que essa proteína desempenha papéis fundamentais na regulação da adesão e virulência de *A. baumannii*, podendo se ligar ao epitélio do hospedeiro e posteriormente induzir a morte celular, pode ainda contribuir para a resistência sérica e antimicrobiana (CHOI et al., 2005; GADDY; TOMARAS; ACTIS, 2009; KIM et al., 2009). Além disso, OmpA pode contribuir para a persistência desse micro-organismo no ambiente hospitalar, visto que auxilia nos processos de formação de biofilme (GADDY; TOMARAS; ACTIS, 2009; NIE et al., 2020). Estudos relataram que a superprodução de OmpA foi apontada como um fator de risco em pneumonia e bacteremia causadas por *A. baumannii* (SÁNCHEZ-ENCINALES et al., 2017).

Embora alguns estudos evidenciem a participação de OmpA nos mecanismos de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, as funções dessa proteína nesses processos ainda não estão completamente elucidadas (NITZAN; DEUTSCH; PECHATNIKOV, 2002; SUGAWARA; NIKAIDO, 2012). O gene *ompA* já foi descrito anteriormente em cepas de *A. baumannii* (MANCILLA-ROJANO, et al. 2019).

Além de OmpA, a proteína BAP também é um importante fator para a formação de biofilme em superfícies abióticas e bióticas (RUMBO-FEAL et al., 2017). BAP são proteínas multidomínios que atuam nos processos de formação de biofilme tanto em bactérias Gram-negativas quanto Gram-positivas (LASA; PENADES, 2006; BODELON; PALOMINO; FERNANDEZ, 2013).

Pesquisas relataram que a formação de biofilme pode ser incompleta quando há mutações nos genes *bfmR*, *bfmS* e *bap*. Além disso, a ausência do gene *bap* pode diminuir a capacidade de adesão de *A. baumannii* ao epitélio humano (LOEHFELM; LUKE; CAMPAGNARI, 2008; TOMARAS et al., 2008; BROSSARD; CAMPAGNARI, 2012).

O gene *bap* é amplamente conservado em *A. baumannii*, sendo identificado em várias cepas pertencentes a diferentes ST (LOEHFELM; LUKE; CAMPAGNARI, 2008). No trabalho de De Gregorio et al. (2015), a proteína BAP foi identificada na cepa de *A.*

*baumannii* AB307-0294. O gene *bap* foi observado nas quatro principais cepas estudadas neste trabalho.

O regulador BfmR de *A. baumannii* e a histidina quinase BfmS, formam o sistema de transdução de sinal de dois componentes BfmRS (TOMARAS et al., 2008). Sistemas de dois componentes estão presentes em diversas espécies bacterianas, e contribuem para a adaptação dos micro-organismo a ambientes hostis (GROISMAN et al., 2016, ZSCHIEDRICH; KEIDEL; SZURMANT, 2016). No presente estudo, as quatro principais cepas apresentaram o sistema de dois componentes BfmRS.

Em *A. baumannii* o sistema de dois componentes BfmRS está associado a formação de biofilme (GEISINGER; ISBERG, 2015, GEISINGER et al., 2018). A formação de biofilme favorece a colonização desse patógeno em equipamentos médicos e superfícies inanimadas, contribuindo para sua persistência no ambiente hospitalar e potencializando sua transmissão (CHAGAS et al., 2011; SCOTT et al., 2014; SCARCELLA; SCARCELLA; BERETTA, 2015).

BfmS desempenha papel importante na modulação do biofilme e adesão às células epiteliais em *A. baumannii* (LIOU, et al. 2014). Estudos apontam BfmR como fator fundamental para a resistência sérica em cepas de *A. baumannii* (RUSSO et al., 2016; GEISINGER et al., 2018). No trabalho de Mancilla-Rojano et al. (2019), BfmRS também foi observado em cepas de *A. baumannii*. Além disso, BfmR regula positivamente o operon *csuA/BABCDE* responsável pela produção de biofilme e pili, o qual contribui para a colonização de *A. baumannii* em diversas superfícies abióticas, porém não foi observada influência sobre células epiteliais pulmonares e superfícies bióticas em geral (TOMARAS et al., 2008; GEISINGER; ISBERG, 2015). No trabalho de Tomaras et al. (2008) foi observado um aumento na expressão de genes que codificam o sistema Csu pili *chaperone-usher* devido à regulação positiva de BfmR.

A formação de biofilme em *A. baumannii* também pode ser influenciada pelo operon *pgaABCD* (KIM et al., 2021a). Biofilmes são compostos principalmente por polissacarídeos e estudos apontam o polissacarídeo poli-(1-6)-N-acetilglucosamina (PNAG) como o principal componente encontrado nos biofilmes produzidos por diversas espécies bacterianas incluindo *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* e *A. baumannii* (MACK et al., 1996; MAIRA-LITRAN et al., 2002; FARSHADZADEH et al., 2018).

Estudos demonstraram que o operon *pgaABCD* de *A. baumannii* codifica proteínas para a síntese de PNAG (CHOI et al., 2009). Esse operon foi identificado em todas as quatro principais cepas estudadas neste trabalho, sendo também identificado em outras cepas de *A. baumannii* (CHOI et al., 2009; MANCILLA-ROJANO et al., 2019).

O modelo de bomba de efluxo *Resistance Nodulation Division* (RND) está presente em bactérias Gram-negativas (LI; NIKAIDO, 2009). A superexpressão dos sistemas RND, AdeABC, AdeFGH e AdeIJK, tem sido relacionada com a multirresistência apresentada por cepas de *A. baumannii* (MAGNET; COURVALIN; LAMBERT et al., 2001; DAMIER-PIOLLE et al., 2008; COYNE et al., 2010; COYNE; COURVALIN; PERICHON, 2011; YOON; COURVALIN; GRILLOT-COURVALIN, 2013).

A pili *CsuA/B* já foi apontada em estudos anteriores como o componente em maior quantidade no pili em *A. baumannii* (CHABANE et al., 2014). Em estudo realizado por França (2015), foi identificado o gene *csuE*, na maioria dos pacientes (91,9%) infectados com *A. baumannii*, onde 32,4% desses evoluíram para óbito. No presente estudo, os genes *csuA/B*, *csuC*, *csuD* e *csuE* foram detectados entre as cepas estudadas, sendo que o gene *csuA* só não foi encontrado na 49353 e o *csuB* foi identificado somente nas cepas 49366 e 49367.

O sistema AdeFGH exporta os seguintes substratos: cloranfenicol, clindamicina, fluoroquinolonas, trimetoprim, tetraciclinas, tigeciclina e sulfonamida (COYNE et al., 2010). No estudo de Rosenfeld et al. (2012), AdeFGH foi observado em aproximadamente 90% das cepas de *A. baumannii*, as quais apresentaram multirresistência quando o sistema foi superexpresso. Resultados semelhantes também foram relatados por Mobasser et al. (2018), onde cerca de 90% das cepas apresentaram o operon *adeFGH*. No presente trabalho, os genes *adeH*, *adeG* foram comuns a todas as quatro principais cepas, enquanto o gene *adeF* foi observado somente nas cepas 49349 e 49367.

A lise celular pode ser induzida por bactérias através da produção de fosfolipases, as quais agem nos fosfolipídios nas membranas do hospedeiro, desestabilizando as membranas, resultando na lise celular e extravasamento das moléculas intracelulares do hospedeiro (SCHMIEL; MILLER, 1999). Em *A. baumannii*, fosfolipases codificadas pelos

genes *plc* e *plcD*, auxiliam na lise da célula hospedeira (CAMARENA et al., 2010; JACOBS et al., 2010).

No presente trabalho, as quatro principais cepas apresentaram o gene *plc* e *plcD*. Um estudo demonstrou que o gene *plc* mutante resultou em uma redução na citotoxicidade induzida por *A. baumannii* em células epiteliais, sugerindo que a fosfolipase C atua como um fator de virulência nesse patógeno (CAMARENA et al., 2010). Leite et al. (2016) e Jalal et al. (2021) também encontraram os genes *plc* e *plcD* em todas as cepas de *A. baumannii* incluídas em seus estudos.

O ferro é um micronutriente fundamental nas funções metabólicas cruciais em *A. baumannii*, esse micronutriente está localizado em sua maioria intracelularmente nos hospedeiros, em moléculas de hemina, hemoglobina e ferritina, logo, o acesso a essas moléculas pelas bactérias depende da lise das células hospedeiras (YEOH-ELLERTON; STACEY, 2003; FIESTER; ACTIS, 2013).

A síntese de sideróforos também é um dos mecanismos bacterianos para aquisição de ferro (HASAN; CHOI; OH, 2015). Os sistemas sideróforos mais frequentes em *A. baumannii* são: baumanoferrina, fimsbactina e acinetobactina (YAMAMOTO et al., 1994; PROSCHAK et al., 2013; PENWELL et al., 2015).

O sucesso das infecções por *A. baumannii* está parcialmente relacionado à síntese de sideróforos, visto que desempenham a função de suprir a pouca disponibilidade de ferro durante a infecção quando esse micronutriente é disputado pelo patógeno e hospedeiro (CONDE-PÉREZ et al., 2021). O sideróforo acinetobactina é um dos mais conservados em *A. baumannii* (ANTUNES et al., 2011b).

A síntese sideróforo acinetobactina é dividida em três partes, primeiro deve ocorrer a biossíntese da acinetobactina, a qual é codificada pelos genes *basA*, *basB*, *basC*, *basD*, *basF*, *basG*, *basH*, *basI* e *basJ* (NOGBOU et al., 2022). Depois ocorre a secreção de acinetobactina, por meio de um sistema de efluxo da superfamília ABC codificado pelos genes *barA* e *barB* (NOGBOU et al., 2022). Por fim, o complexo acinetobactina-ferro é transportado para o meio intracelular mediado por receptores, os quais são codificados pelos genes *bauA*, *bauB*, *bauC*, *bauD*, *bauE* e *bauF* (HASAN; CHOI; OH, 2015).

No trabalho de Cavalcanti (2017) foi verificada a presença do gene *basC* em todas as cepas de *A. baumannii* estudadas. A cepa de referência *A. baumannii* ATCC 17978

apresentou os três sistemas sideróforos (acinetobactina, baumanoferrina e fimsbactina (CONDE-PÉREZ et al., 2021).

No presente trabalho, os genes *basA*, *basC*, *basD*, *basF*, *basG*, *basH*, *basJ*, *bauB*, *bauC*, *bauD*, *bauE*, *bauF*, *barA* e *barB* foram observados nas quatro principais cepas. Enquanto o gene *bauA* só foi identificado nas cepas pertencentes ao CC79 (49353 e 49366). O gene *basB* só não foi observado na cepa 49366. Por fim, o gene *basI* só foi verificado nas cepas 49349 e 49367. O gene *entE* foi identificado nas quatro principais cepas estudadas neste trabalho. Esse gene está também associado a captação de ferro em *A. baumannii* (WANG et al., 2021a).

*Quorum sensing* é um mecanismo de comunicação célula a célula, onde as bactérias podem compartilhar informações sobre a densidade celular e regular expressão gênica, esse mecanismo depende da síntese, secreção e detecção de sinais autoindutores (RUTHERFORD; BASSLER, 2012). Esse processo é usado por diversas bactérias com a finalidade de promover comportamentos coletivos (TANG et al., 2020).

Esse mecanismo está associado a diversas atividades biológicas, incluindo motilidade, conjugação, formação de biofilme, produção de fatores de virulência e processos patogênicos (MILLER; BASSLER, 2001, PAPENFORT; BASSLER, 2016). *Quorum sensing* possibilita que as bactérias respondam aos estresses ambientais como uma colônia, aumentando as suas chances de sobrevivência (DOU et al., 2017).

O sistema *abal/abaR* é um sistema de *quorum sensing* frequente em *A. baumannii* (BHARGAVA; SHARMA; CAPALASH, 2010). Mutações no gene *abal* podem diminuir a formação de biofilme (NIU et al., 2008; GADDY; ACTIS, 2009). Enquanto após a deleção de *abaR* foi observado um aumento na citotoxicidade e evasão imune (SUN et al., 2021). O gene *abaR* pode ser um repressor e quando *abal* sofre mutação, *abaR* ainda reprime a expressão de muitos genes, inclusive os relacionados à virulência, o que poderia explicar as diferenças entre as deleções dos genes *abal* e *abaR* (SUN et al., 2021).

Foi verificado que o mecanismo *quorum sensing* induziu a expressão dos genes de resistência a antimicrobianos *bla<sub>OXA-51</sub>*, *ampC*, *adeA* e *adeB* na presença de meropenem em cepas de *A. baumannii* (DOU et al., 2017). Além disso, estudos anteriores relataram que a deleção dos genes *abal* e *abaR* provocou uma grande diminuição na virulência da cepa desse patógeno (SUN et al., 2021).



No estudo de Tang et al. (2020) foi observado que as cepas de *A. baumannii* que tinham o sistema *abal/abaR* apresentaram uma melhor resposta na infecção de células do tecido epitelial. Nesse mesmo estudo, 61 cepas de *A. baumannii* foram identificados carreando os genes *abal* e *abaR*. No atual estudo, o sistema *abal/abaR* foi identificado nas cepas 49349 e 49367.

Os sistemas de secreção do tipo VII (T7SSs), considerados fatores de virulência, são frequentes em micobactérias, mas também já foram descritos em *P. aeruginosa* e *A. baumannii* (JAKOBSEN et al., 2013). Esses micro-organismos podem apresentar cinco T7SSs diferentes, sendo eles, ESX-1, ESX-2, ESX-3, ESX-4 e ESX-5, onde ESX-1, ESX-3 e ESX-5 estão associados a patogênese.

A função do ESX-5 ainda não está totalmente esclarecida, porém esse sistema parece atuar nos processos de aquisição de nutrientes, necrose da célula hospedeira estimulando a secreção de interleucina-1 (ABDALLAH et al., 2011; BOTTAI et al., 2012; DI LUCA et al., 2012; ATES et al., 2015; SHAH et al., 2015).

A maior parte das bactérias capazes de sobreviver e se replicar dentro de macrófagos secretam proteínas por meio de sistemas de secreção do tipo VII (T7SSs) ou do VI (T6SS) (COSTA et al., 2015). O gene *esxN* que codifica um sistema de secreção do tipo VII (T7SSs) ESX-5 foi encontrado exclusivamente na cepa 49353 neste trabalho.

Na comparação dos resultados, as cepas do CC79 isoladas em anos distintos não apresentaram muitas diferenças. A cepa 49367, isolada em 2007, difere da 49349, isolada em 2010, apenas pela presença de dois genes: *basB* e *bauA*. Já a cepa 49353 isolada em 2010 e pertencente ao CC15 apresentou quatro genes que não foram verificados na cepa 49366, isolada em 2007, sendo eles: *csuA*, *basB*, *esxN* e *bauA*. Entretanto, a cepa 49366 apresentou o gene *csuB*, o qual não foi identificado na cepa 49353.

### **5.3 Identificação de elementos genéticos móveis**

#### **5.3.1 Identificação de ilhas genômicas**

No presente estudo a busca por ilhas genômicas foi realizada usando o programa IslandViewer e foi possível identificar a presença desses elementos nas quatro principais

cepas estudadas. Nas ilhas foram verificados genes associados a virulência e a resistência, onde alguns deles já haviam sido previamente identificados pelo programa ABRicate. Não foram encontradas ilhas genômicas iguais entre os genomas.

APH são enzimas que catalisam a transferência de um fosfato para um grupo hidroxila do antimicrobiano, conferindo resistência a antimicrobianos da classe aminoglicosídeos (KAPLAN et al., 2016). No estudo de Ramos e Velilla (2012) foi verificado que a resistência à amicacina ocorreu principalmente em razão da disseminação do gene *aph(3')-Vla* em cepas de *A. baumannii*. No estudo de Rizk e El-Khier (2019), *aph(3')-Vla* foi a segunda APH mais frequente em *A. baumannii*. Essa prevalência de *aph(3')-Vla* entre cepas de *A. baumannii* também foi observada no trabalho de Jouybari et al. (2021).

O gene *aph(3')-Vla* foi identificado inserido em ilhas genômicas nas cepas 49353, 49366 e 49366. Já as os genes *aph(3'')-Ib* e *aph(6)-Id* foram identificadas nas ilhas das cepas 49353 e 49366, pertencentes ao CC79. Essas APH também foram identificadas previamente pelo programa ABRicate.

Além de APH, ANT também são enzimas que possuem capacidade de modificar os aminoglicosídeos (SHAW et al., 1993). O gene *aadA1*, foi identificado no presente estudo nas ilhas das cepas 49353 e 49366, pertencentes ao CC79. Enquanto *ant(3'')-IIa* foi identificada na cepa 49349, essa aminoglicosídeo-nucleotidiltransferase também foi identificada previamente pelo programa ABRicate. O gene *sat2*, o qual codifica uma acetiltransferase que confere resistência à estreptotricina, foi identificado nas ilhas das cepas 49353 e 49366 (OBINATA; SUGIMOTO; NIWA, 2018).

Genes que codificam resistência aos  $\beta$ -lactâmicos também, foram identificados nas ilhas genômicas analisadas. O aparecimento e disseminação de cepas de *Acinetobacter* spp. produtoras de MBL é considerado um problema de grande relevância para saúde pública mundial (PAPP-WALLACE et al., 2011). No trabalho de Figueiredo et al. (2009) a produção de MBL foi verificada em 20 cepas de *A. baumannii*. A presença dessa enzima foi verificada na cepa 49349.

Além disso, as cepas 49353 e 49366 apresentaram  $\beta$ -lactamase de classe A. Estudos relataram que a produção dessa enzima por patógenos constitui um fator de risco para o tratamento de vítimas de queimaduras (PEREZ et al., 2007; RICCIARDI;

RICCIARDI; DANZI, 2009; WALSH, 2010). No trabalho de Owlia et al. (2012), 21% das cepas de *A. baumannii*, isoladas de feridas de queimaduras, eram produtoras de ESBL.

A busca no programa IslandViewer também identificou o gene *Murl* na cepa 49366 e estudos anteriores relataram que a sua superexpressão confere resistência à ação da ciprofloxacina (SENGUPTA; GHOSH; NAGARAJA, 2008; ZHANG et al., 2016). Os genes que conferem resistência aos fenicóis, *floR* e *dfrA*, foram identificados nas ilhas de 49353 e 49366, esses genes também foram identificados pelo programa ABRicate, assim como o gene *sul2* que confere resistência à sulfonamida.

Diversos genes que codificam bombas de efluxo e de transportadores de multidrogas foram identificados pelo IslandViewer. O efluxo multidrogas desempenham um papel fundamental no fenótipo de resistência bacteriana. No presente trabalho a bomba de efluxo de drogas codificada pelo operon *AdeFGH* foi identificada pelos programas ABRicate e IslandViewer sendo os genes *adeH*, *adeG* comuns a todas as quatro principais cepas, enquanto o gene *adeF* foi observado somente nas ilhas das cepas 49349 e 49367.

O gene *mdtD* exportador de drogas foi observado somente nas ilhas da cepa 49349 e apesar de não haver relatos desse exportador em *A. baumannii*, estudos anteriores já descreveram o mesmo em *E. coli* e *Salmonella* (NAGAKUBO et al., 2002; KHATTAR et al., 2019).

Apesar da bomba de efluxo de resistência a multidrogas *AbeS* ser pouco estudada em *A. baumannii*, estudos anteriores apontaram que ela contribui para a resistência às quinolonas, aos macrolídeos e ao cloranfenicol (SRINIVASAN; RAJAMOHAN; GEBREYES, 2009). Além disso, no trabalho de Lytvynenko et al. (2016), os autores afirmaram que *AbeS* confere resistência ao brometo de etídio, à acriflavina e ao benzalcônio. O gene *AbeS* foi identificado somente nas ilhas da cepa 49366.

A resistência à fosfomicina em *A. baumannii* é mediada pelo efluxo de drogas por meio de um transportador da superfamília MFS codificado pelo gene *abaF* (SHARMA et al., 2017). No trabalho de Chukamnerd et al. (2022) foi verificada a presença de *AbaF* em quase todas as cepas CR-Ab (94,12%). O gene *abaF* foi identificado nas ilhas da cepa 49366.

A bomba de efluxo codificada pelo operon *AdeABC* é comumente descrita em *A. baumannii*, a superexpressão desse operon confere resistência a diversos antimicrobianos, como aminoglicosídeos,  $\beta$ -lactâmicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, tigeciclina, macrolídeos, cloranfenicol e trimetoprim (MAGNET; COURVALIN; LAMBERT, 2001; HÉRITIER et al., 2005). O gene *AdeB* parece ser o mais relevante para o funcionamento do sistema de bombas de efluxo, uma vez que a perda desse gene ocasiona um fenótipo de sensibilidade (BENDINELLI; FRIEDMAN; BENDINELLI, 2008).

O gene *adeB* codifica uma proteína transportadora que confere resistência aos aminoglicosídeos, contribuindo para o fenótipo MDR de *A. baumannii* (MAGNET; COURVALIN; LAMBERT, 2001). No trabalho de Évora (2019), 85,19% das cepas de *A. baumannii* apresentaram o gene *adeB*. O gene *adeB* foi identificado somente nas ilhas genômicas da cepa 49367.

O sistema de efluxo PACE é uma família de sistemas de efluxo multidrogas conservados em muitas bactérias Gram-negativas (KORNELSEN; KUMAR, 2021). Esse sistema pode conferir tolerância a diversos biocidas, como desinfetantes e antissépticos, como por exemplo clorexidina, acriflavina, proflavina, benzalcônio e dequalínio (HASSAN et al., 2015; HASSAN et al., 2018). Esse sistema já foi descrito em cepas de *A. baumannii* (HASSAN et al., 2015). A bomba de efluxo PACE só não foi identificada nas ilhas genômicas da cepa 49349.

A porina OprD tem sido associada a captação de aminoácidos, pequenos peptídeos e de imipenem e meropenem em bactérias (TRIAS; NIKAIDO, 1990). Estudos anteriores relatam que a expressão diminuída de OprD resultou em resistência ao imipenem em *P. aeruginosa* (TRIAS; NIKAIDO, 1990; KÖHLER et al., 1997). No estudo de Dupont et al. (2005) foi evidenciado que *A. baumannii* possui uma permeabilidade de membrana externa restrita, sendo capaz de reduzir a expressão de uma porina que pertence à família OprD. Ainda nesse estudo, os autores associaram a regulação de porinas OprD a adaptação de *A. baumannii* à pressão ambiental. Já foi observado em outros estudos, uma regulação negativa de OprD em cepas clínicas de *A. baumannii* MDR (CUENCA et al., 2011; ASAI et al., 2014). O gene que codifica a porina OprD foi identificada nas ilhas das cepas 49349, 49353 e 49367.

A formação de biofilme é uma habilidade altamente disseminada entre as cepas de *A. baumannii* e através do IslandViewer foi possível identificar diversos genes presentes nas ilhas genômicas que estavam associados à formação de biofilme. Estudos relataram que a adesina autotransportadora trimérica de *Acinetobacter* (do inglês, *Acinetobacter trimeric autotransportes adhesin* - Ata) está associada aos processos de aderência de células bacterianas a várias superfícies (COTTER; SURANA; GEME, 2005; WEIDENSDORFER et al., 2016; RAHBAR et al., 2020).

O gene *ata* possui papel ativo na formação do biofilme em cepas clínicas de *A. baumannii* (BENTACOR et al., 2012). Trabalhos apontam que a adesão e a invasão em células endoteliais e epiteliais humanas por *A. baumannii* dependem de *ata* (WEIDENSDORFER et al., 2019). No presente trabalho, o gene *ata* foi identificado nas ilhas genômicas das cepas pertencentes ao CC15 (49349 e 49367).

Proteínas contendo domínios GGDEF são conservadas em diversos genomas bacterianos e em várias espécies essas proteínas têm sido associadas a processos como biossíntese de exopolissacarídeos, formação de biofilmes, estabelecimento de vida sésil, motilidade superficial e regulação da expressão gênica (RYJENKOV et al., 2005). Foram identificadas proteínas de domínio GGDEF nas ilhas genômicas das cepas 49353 e 49366.

Apesar dos conhecimentos relativos ao papel da proteína *DcaP-like* na patogenicidade de *A. baumannii* serem limitados, o trabalho de Cabral et al. (2011) destacou que essa proteína desempenha um papel significativo na formação de biofilme em *A. baumannii*. Foi observado que a proteína *DcaP-like* é necessária durante a fase de crescimento exponencial em cepas de *A. baumannii* (SCRIBANO et al., 2019). Essa proteína foi identificada nas ilhas genômicas das cepas 49353 e 49366.

Estudos evidenciaram que o gene *galU* é necessário para a síntese de biofilme em diversas bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa*. (MOLLERACH; LÓPEZ; GARCÍA, 1998; BONOFILGIO; GARCÍA; MOLLERACH, 2005; HYAMS et al., 2010; DOCKRELL; WHYTE; MITCHELL, 2012).

Foi observado que mutações no gene *galU* em *S. pneumoniae* resultaram em uma melhor fagocitose das bactérias pelos macrófagos, diminuindo a virulência do patógeno, e influenciando negativamente na aderência dessas bactérias ao tecido epitelial (COOLS

et al., 2018). No estudo de Priebe et al. (2004), mutações no gene *galU* em *P. aeruginosa* resultaram em uma maior suscetibilidade ao soro humano e diminuição da virulência. O gene *galU* foi identificado nas ilhas genômicas da cepa 49366.

Os polissacarídeos capsulares são apontados por diversos estudos como um fator decisivo em muitas das interações iniciais do hospedeiro-patógeno (PORTO, 2017; HU et al., 2017; PATON; TRAPPETTI, 2019). Foi verificado que a proteína KpsF faz parte do cluster do gene *kps*, os quais codificam polissacarídeos capsulares em *E. coli*, sendo então KpsF considerada um fator de virulência que contribui para a patogenicidade desse micro-organismo (MEREDITH; WOODARD, 2006). No trabalho de Cech, Markin e Woodard (2017), KpsF foi considerada necessária para síntese de biofilme na cepa CFT073 de *E. coli*.

No estudo de Tzeng et al. (2002), mutações no gene *kpsF* resultaram na redução de formação de biofilme em *Neisseria meningitidis* nos cinco sorogrupos meningocócicos associados à doença invasiva (A, B, C, Y e W-135). O gene *kpsF* foi identificado nas ilhas genômicas da cepa 49366, além disso, a proteína GutQ homóloga a KpsF também foi identificada nessa cepa, porém a sua função ainda não foi descrita.

O polissacarídeo capsular Vi é capaz de proteger as bactérias da ação dos mecanismos de imunidade inata, contribuindo para a patogenicidade desses micro-organismos (CAMPOS, 2008). No trabalho de Tran et al. (2010) foi verificada uma participação importante desse polissacarídeo capsular em *S. Typhi* durante a invasão de células epiteliais intestinais *in vitro*. O gene *tviB*, o qual está envolvido na síntese do polissacarídeo capsular Vi foi identificado nas ilhas genômicas das cepas 49349 e 49366. Entretanto, o gene *tviC* que também está associado a essa síntese foi observado somente nas ilhas da cepa 49366.

Vários genes relacionados com a formação de pilus foram identificados nas ilhas genômicas das cepas inseridas no presente trabalho. Pili são apêndices proteicos que contribuem na mobilidade das bactérias, auxiliam a colonização desses micro-organismos em diversas superfícies e possibilitam a interação e troca de material genético entre os patógenos (GILTNER; NGUYEN; BURROWS, 2012; BERRY; PELICIC, 2015). Alguns tipos de pili podem atuar também na captação de DNA ou fago (BERRY; PELICIC, 2015). Os pili aumentam o alcance funcional das bactérias, favorecendo a sua

colonização e dificultando a fagocitose por células do nosso sistema imune, contribuindo para a patogenicidade dessas bactérias (WERNEBURG; THANASSI, 2018).

EpsG é uma proteína que tem sido associada a formação de pili por compartilhar semelhanças com os pili do tipo IV (GRAY et al., 2011; VIGNON et al., 2003). Sugere-se que essas proteínas formem uma estrutura muito próxima aos pili, denominadas pseudopilus (VIGNON et al., 2003; GRAY et al., 2011).

No trabalho de Branda et al. (2006), a exclusão de EpsG impediu a formação de biofilme em *Bacillus subtilis*, sugerindo que EpsG pode também ter participação no processo de formação do biofilme. Peng et al. (2020) observaram que mutação em EpsG resultou na redução da biomassa de biofilme ocasionando diminuição parcial da capacidade de colonização de *B. subtilis*. No trabalho de Samantarrai, Yakkala e Siddavattam (2020), EpsG foi identificada no DNA plasmidial de *A. baumannii*. Uma proteína da família EpsG foi identificada nas ilhas genômicas das cepas 49366 e 49367.

A via *chaperone-usher* é responsável por montar e secretar pili, desempenhando um papel essencial na patogênese de várias bactérias (BUSCH; WAKSMAN, 2012). Essa via é a mais frequente entre as bactérias Gram-negativas (WAKSMAN; HULTGREN, 2009). A proteína *usher* da membrana externa funciona como um importante catalizador nos processos de montagem da pili, sendo uma proteína acessório necessária para montar subunidades de pilus (BUSCH; WAKSMAN, 2012; WERNEBURG; THANASSI, 2018). A proteína *usher*, da membrana externa foi identificada nas ilhas genômicas das cepas 49349, 49366 e 49367.

O gene *tadA* codifica uma ATPase necessária na montagem e secreção de pili, sendo associado a montagem do pili Flp e do pili do tipo IV (KACHLANY et al., 2000; IMAM, et al. 2011). Esses tipos de pili são muito frequentes em bactérias Gram-positivas, principalmente nas espécies dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus*, porém também já foram descritos em bactérias Gram-negativas (IYER et al., 2004; FRICKEY; LUPAS, 2004; PIEPENBRINK, 2019). No trabalho de Motherway et al. (2011) foi sugerido que TadA forneça energia para a montagem de pili.

No trabalho de Bhattacharjee et al. (2001), mutações em *tadA* diminuíram a capacidade de adesão do patógeno *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, resultando

em uma morfologia de colônias lisa, sem produção de pili e sem capacidade de autoagregação. O gene *tadA* foi identificado nas ilhas genômicas da cepa 49367.

Os genes *abal* e *abaR*, relacionados ao sistema de *quorum sensing*, só foram encontrados nas ilhas da cepa 49349. Contudo, esses genes também foram identificados previamente pelo ABRicate não só na cepa 49349, mas também na 49367, ambas pertencentes ao CC15.

Em contrapartida, a proteína VgrG, a qual desempenha um importante papel na montagem do sistema de secreção tipo VI (T6SS) foi identificada nas ilhas de todas as quatro principais cepas no presente estudo (LIANG et al., 2021). A proteína VgrG é homóloga ao espigão de cauda do bacteriófago T4 (LEIMAN et al., 2009).

T6SS é amplamente distribuído entre as bactérias Gram-negativas e apesar das suas funções ainda não estarem totalmente esclarecidas, estudos apontam que esse sistema de secreção tem influência na competição interbacteriana, visto que tem a capacidade de translocar efetores para células alvo eucarióticas e procarióticas. Sendo assim, bactérias que possuem T6SS detêm uma vantagem competitiva em comunidade microbiana (CHERRAK et al., 2019; SANTOS et al., 2020).

Esse sistema de secreção tem capacidade de translocar diversos efetores na célula alvo através de uma máquina multiproteica contrátil, como por exemplo, nuclease, amidase, fosfolipase, peptidoglicano hidrolase, muramidase, glicosidase, NADase e ADP-ribosiltransferase (RUSSELL; PETERSON; MOUGOUS, 2014; TANG et al., 2018; TING et al., 2018). Os trabalhos de Bondage et al. (2016) e Flaugnatti et al. (2016) sugeriram que a região variável de VgrG funciona como um determinante que concede especificidade dos efetores para células alvo.

Na comparação das ilhas das cepas do CC15, a cepa de 2010 possui cinco elementos diferentes da cepa isolada em 2007, sendo a enzima MBL e os genes *mdtD*, *tviB*, *abal* e *abaR*. Contudo, apesar de *abal* e *abaR* não terem sido verificados em regiões de ilhas, foram identificados pelo ABRicate na cepa 49367, isolada em 2007. A cepa de 2007 também apresentou cinco elementos que se encontraram ausentes nas ilhas da cepa de 2010, sendo a bomba de efluxo PACE, a proteína EpsG e os genes *aph(3')-Vla*, *adeB* e *tadA*.



Nas ilhas das cepas do CC79, a cepa de 2010 apresentou apenas um elemento que não esteve presente na cepa isolada em 2007, o gene *Murl*. Já a cepa de 2007 apresentou sete elementos a mais se comparada com a isolada em 2010, sendo as proteínas Usher de membrana externa, KpsF e EpsG e os genes *tvnC*, *galU*, *abaF* e *abeS*.

### 5.3.2 Identificação das famílias de sequências de inserção

A presença de IS pode auxiliar a adaptação de patógenos a ambientes desfavoráveis, visto que possui influência direta no fenótipo de resistência das bactérias (VANDECRAEN et al., 2017). Neste estudo, na busca por IS por meio do programa ISfinder foi possível observar não só as IS identificadas, mas também as famílias que pertencem e as suas origens. Grande parte das IS verificadas possuem origens de diversas espécies bacterianas, sugerindo que esses elementos tenham sido adquiridos por transferência em algum momento.

Algumas IS podem atuar na ativação de genes vizinhos ou até mesmo influenciar no aumento de expressão desses genes (MAHILLON; CHANDLER, 1998; MUGNIER; POIREL; NORDMANN, 2009). Essa ativação de genes adjacentes já foi observada em várias famílias de IS, como por exemplo, IS1, IS2, IS3, IS4, IS5 e IS10, podendo ser justificada pela presença de regiões promotoras no elemento de inserção (CARVALHO et al., 2011). No presente trabalho, foi possível identificar IS inseridas na família IS3 adjacente aos genes *bla<sub>ADC-6</sub>*, *bla<sub>ADC-181</sub>* e *bla<sub>ADC-182</sub>*. Já as IS inseridas na família IS4 foram verificadas adjacentes aos genes *bla<sub>OXA-23</sub>* e *bla<sub>OXA-51</sub>*. Em contrapartida, os elementos ISGsp4 (família ISLre2) e ISCig1 (família IS1595), os quais foram identificados respectivamente nos genes *bla<sub>OXA-65</sub>* e *ant(3'')-IIa*, não têm sido associadas a superexpressão gênica.

O programa ISfinder também foi capaz de identificar IS derivadas de transposons da família Tn3. Os transposons, assim como as IS, tem capacidade de mobilidade no genoma bacteriano (PARTRIDGE et al., 2018). Esses elementos podem carrear genes que codificam diversas funções, como por exemplo, genes que conferem resistência a antimicrobianos (WOODFORD; JOHNSON, 2005).

Os transposons da família Tn3 consistem em um sistema versátil para intermediar o rearranjo de genes e plasticidade genômica (NICOLAS et al., 2015). Esses elementos auxiliam na disseminação de genes necessários na resposta ao estresse ambiental, genes que contribuem para a virulência, genes de resistência e etc (NICOLAS et al., 2015).

Os elementos da família Tn3 já foram associados a diversas funções, como resistência ao mercúrio, resistência aos antimicrobianos, desagregação de aromáticos halogenados e virulência (LIEBERT; HALL; SUMMERS, 1999).

No presente estudo, IS derivadas da família Tn3 foram identificadas nas cepas pertencentes ao CC79, 49353 e 49366, esses elementos estão localizados de forma adjacente aos genes que conferem resistência aos aminoglicosídeos. Isso foi possível pois alguns transposons da família Tn3 estão incluídos no ISfinder (SIGUIER et al., 2006).

TnAs3, inserido na família Tn3 e originário de *A. salmonicida*, foi identificado adjacente ao gene *aadA1* nas cepas do CC79. TnAs3 foi relacionado com resistência a fenicóis no trabalho de Ross et al. (2021). Já o elemento Tn5393, também inserido na família Tn3 porém originário de *E. amylovora*, foi identificado na sequência dos genes *aph(6)-Id* e *aph(3'')-Ib* nas cepas do CC79. Tn5393 carrega o par de genes *strAB*, os quais conferem resistência à estreptomicina (PARTRIDGE et al., 2018).

O gene *bla<sub>oxa-23</sub>* tem sido associado ao elemento *ISAb<sub>a1</sub>*, o qual fornece sequências promotoras que aumentam a expressão do gene (CORVEC et al., 2007). Além disso, esse elemento pode também regular a mobilidade do gene *bla<sub>oxa-23</sub>*, possibilitando a transferência de genes de resistência entre cepas, favorecendo a disseminação do mesmo (CHAGAS et al., 2014).

A associação do gene *bla<sub>oxa-23</sub>* com *ISAb<sub>a1</sub>* tem sido relacionada com crescentes níveis de concentrações inibitórias mínimas aos carbapenêmicos e na variabilidade clonal em *A. baumannii* (VIANA et al., 2016). No estudo de Viana et al. (2016), foi analisada a presença de *ISAb<sub>a1</sub>* associada ao gene *bla<sub>oxa-23</sub>* em cepas de *A. baumannii* em um período de cinco anos, e foi observado que cepas desse patógeno resistentes aos carbapenêmicos e que possuíam a combinação *ISAb<sub>a1</sub>-bla<sub>oxa-23</sub>* aumentaram acentuadamente, de 22% em 2009 para 73% em 2013.

No trabalho de Santos et al. (2013), *ISAb<sub>a</sub>1* foi observado em todas as cepas de *A. baumannii* inseridas no estudo e a associação entre esse elemento e os genes das oxacilinases foi frequente entre os isolados resistentes aos carbapenêmicos. Todas as quatro principais cepas de nosso estudo apresentaram o gene *bla<sub>oxa-23</sub>* associado ao elemento *ISAb<sub>a</sub>1*. Sendo assim, na análise comparativa não foram observadas diferenças nas IS identificadas entre as cepas isoladas em 2007 e 2010 que pertencessem ao mesmo CC. As diferenças mais notáveis ocorreram entre cepas de CC distintos.

### 5.3.3 Identificação de prófagos pelo PHASTER e ProphageHunter

Apesar de existirem poucos estudos sobre prófagos e suas influências na patogenicidade das bactérias, trabalhos revelaram que esses elementos podem mobilizar genes de resistência e conferir resistência (SCHMIEGER; SCHICKLMAIER, 1999; BANKS et al., 2004; ENAULT et al., 2017). Isso pode evidenciar transferência horizontal de genes por bacteriófagos.

Neste estudo, a busca por prófagos foi realizada utilizando dois programas, PHASTER e ProphageHunter, com a finalidade de verificar quais dos dois iriam retornar um resultado mais completo. Contudo, não é possível corroborar confiabilidade entre os resultados desses programas, pois os programas usam metodologias diferentes, havendo muitas variabilidades a serem consideradas.

O PHASTER é um programa que realiza as suas anotações baseando-se em bancos de dados, devido a isso apresenta um desempenho ruim na identificação de novos prófagos que ainda não tiveram seus genes e proteínas depositados (ARNDT et al., 2016).

Já o ProphageHunter, utiliza a tecnologia *machine learning* ou aprendizagem de máquina. Nessa tecnologia o próprio programa modifica seu comportamento de acordo com reconhecimento dos padrões encontrados nos dados analisados (CONNOR, 2019; DEO, 2015). Sendo assim, cada vez que uma sequência é depositada para análise no ProphageHunter o programa enriquece seus dados sobre esse padrão característico apresentado pelos prófagos, permitindo a identificação de regiões de prófagos que ainda

não foram anotadas, o que justifica a sua utilização no presente estudo (SONG et al., 2019).

Componentes de estruturas de bacteriófagos foram identificadas em todas as quatro cepas principais pelo PHASTER, havendo pelo menos uma região intacta em cada um dos quatro genomas analisados. A presença predominante por prófagos incompletos era previsível, em razão dos prófagos intactos normalmente estarem sob forte seleção pelas bactérias para mutações que levam a inativação desse elemento. Entretanto, através do ProphageHunter só foram identificadas regiões de fago nas cepas 49349, 49366 e 49367. Não foram verificados genes de resistência nem de virulência em nenhum dos prófagos retornados por ambos os programas.

Poucos estudos relataram a presença de genes de resistência em regiões fágicas, pois a transferência de genes de resistência mediada por bacteriófagos é menos frequente se comparada aos outros mecanismos de transferência horizontal. Isso ocorre em virtude desse processo depender do empacotamento errôneo de regiões do DNA do hospedeiro pelo prófago (SCHMIEGER; SCHICKLMAIER, 1999; BANKS et al., 2004; ENAULT et al., 2017).

Os genes de bacteriófagos se encontram em constante seleção para deleções rápidas pelo genoma de seus hospedeiros, estudos indicaram que a maioria dos prófagos inseridos no genoma bacteriano são classificados como defeituosos ou incompletos, os quais perdem a sua capacidade de excisão (ASADULGHANI et al., 2009; MATOS et al., 2013). Todavia, até mesmo os prófagos defeituosos podem contribuir para o ritmo da evolução bacteriana, através da transferência de genes, bacteriocinas e sistemas de secreção tipo VI (T6SS) (LEIMAN et al., 2009; LANG; ZHAXYBAYEVA; BEATTY, 2012; NAZAROV et al., 2017).

Trabalhos envolvendo cristalografia, crio-microscopia eletrônica e resolução atômica e bioinformática revelaram que T6SS exhibe semelhanças estruturais com bacteriófagos e a dinâmica de funcionamento desse sistema também coincide com o funcionamento da cauda contrátil de bacteriófagos (BASLER et al., 2012; BRUNET, 2012; BRUNET et al., 2014; DURAND et al., 2015; SILVERMAN; KUDRYASHEV et al., 2015; CIANFANELLI et al., 2016).

Embora o T6SS não tenha sido identificado nas regiões de prófagos, eles foram identificados nas regiões de ilhas genômicas no genoma das quatro principais cepas neste estudo.

## 5.4 Filogenia

Diversas análises filogenéticas têm sido realizadas em estudos associados a *A. baumannii* na tentativa de esclarecer as razões que tornaram esse micro-organismo de difícil erradicação no ambiente hospitalar. As árvores filogenéticas expõem graficamente a relação evolutiva entre taxa, viabilizando a análise filogenética (IERSEL; JONES; KELK, 2019).

Neste trabalho, a árvore filogenética comparando as 25 cepas inseridas e mais as três cepas do grupo externo foi construída utilizando o método de Neighbor-Joining. A distância inferida foi calculada usando o método descrito por Qi, Wang e Hao (2004) e *bootstrap* de 1000 repetições.

O grupo externo da árvore possibilita que uma direção (polaridade) evolutiva à árvore seja estabelecida (PAGE; HOLMES, 1998; CALDART et al., 2016). No presente estudo, a escolha desse grupo ocorreu levando em consideração que o grupo selecionado deveria ser consideravelmente distante de *A. baumannii*, porém não tão distante assim, pois precisaria apresentar um ancestral em comum para polarizar a árvore. Sendo assim, cepas de *M. catarrhalis* e *A. nosocomialis* foram usadas para formar esse grupo.

*M. catarrhalis* pertence ao gênero que compartilha grande proximidade genética com *Acinetobacter*, essa proximidade ocorre em virtude desses dois gêneros pertencerem a família Moraxellaceae (ROSSAU et al., 1991). Já *A. nosocomialis* está agrupado a *A. baumannii* no complexo Acb devido à grande proximidade genética que as espécies desse complexo compartilham. Podemos perceber que o alinhamento dessas cepas na árvore foi satisfatório, visto que se localizaram de forma externa ao grande clado que agrupa as cepas de *A. baumannii*.

Na análise da árvore, não foi possível atribuir padrões e características quando a comparação foi feita baseando-se no hospital de origem, sítio e ano de isolamento. Em

contrapartida, a comparação foi satisfatória baseando-se nos CC em que as cepas foram agrupadas.

No grande clado que une as cepas de *A. baumannii*, podemos observar que as cepas que compartilhavam o mesmo CC permaneceram localizadas lado a lado, como esperado visto que possuem muitos alelos em comum. As cepas que pertenciam ao mesmo CC também apresentaram perfis de resistência semelhantes. Contudo, a cepa 49351 se diferenciou das demais inseridas no CC10 quanto ao perfil de genes de resistência identificados, apresentando genes que codificam resistência a apenas quatro antimicrobianos, enquanto a cepa 49350 apresentou dez genes e a cepa 49374 apresentou 11. Não foi possível associar as diferenças apresentada pela 49350 ao ano de isolamento, hospital de origem ou sítio de coleta.

Uma variabilidade nos genes de resistência identificados entre as cepas do CC15 também foi observada. Esse foi o CC que agrupou mais cepas (n=7), talvez isso justifique a versatilidade encontradas nos resultados. As cepas 49370 isoladas em 2014, apresentaram mais genes que codificavam resistência se comparada com as isoladas entre 2007 e 2011. Porém, apesar do intervalo de tempo entre 2007 e 2011 também ser considerável, as cepas isoladas nesse período não apresentaram diferenças significativas.

## 6 CONCLUSÃO

- Na análise do MLST, de acordo com o esquema Oxford, 16ST diferentes foram atribuídas, os quais foram agrupados em 14 CC. Contudo, a ST305 foi classificada como um *singleton*;
- De acordo com o esquema Pasteur, 14 ST diferentes foram atribuídas e dez CC foram identificados, porém, a ST190 foi considerada um *singleton*;
- Todas as quatro cepas apresentaram genes que codificam resistência à cefalosporinas, aos carbapenêmicos, à estreptomicina e à espectinomicina;
- O gene *bla<sub>OXA-23</sub>* foi identificado em todas as cepas, sugerindo que este seja o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii*;
- 40 genes de virulência foram identificados pelo ABRicate, sendo 31 deles comuns a todas as cepas;
- Todas as cepas apresentaram genes que codificam pili e biofilme;
- Os genes de virulência: *ompA*, *bap*, *bfmR*, *bfmS*, *csuA\B*, *csuC*, *csuD*, *csuE*, *pgaA*, *pgaB*, *pgaC* e *pgaD*, associados a adesão de *A. baumannii* em superfícies bióticas e abióticas foram identificados em todas as cepas;
- Os genes *plc* e *plcD*, os quais auxiliam *A. baumannii* na lise da célula hospedeira, foram observados em todas as cepas;
- Os genes *adeH* e *adeG*, associadas a bomba de efluxo de multidrogas, foram verificados em todas as cepas, enquanto o gene *adeF* foi observado somente nas cepas do CC15;
- Os genes de virulência relacionados à captação de ferro em *A. baumannii*: *entE*, *basA*, *basC*, *basD*, *basF*, *basG*, *basH*, *basJ*, *barA*, *barB*, *bauB*, *bauC*, *bauD*, *bauE* e *bauF* foram observados em todas as cepas;
- O sistema de *quorum sensing* *abaI/abaR* foi identificado somente nas cepas do CC15;

- Foram identificadas IS em todas as sequências submetidas para análise pelo ISfinder;
- O elemento IS*Aba1* foi identificado associado ao gene *bla*<sub>OXA-23</sub> em todas as cepas, sugerindo que esse elemento seja o principal responsável pela superexpressão do gene *bla*<sub>OXA-23</sub> em *A. baumannii*;
- IS inseridas nas famílias IS3 e IS4, as quais são relacionadas a superexpressão gênica, foram identificadas adjacente aos genes *bla*<sub>ADC-6</sub>, *bla*<sub>ADC-181</sub>, *bla*<sub>ADC-182</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-51</sub> nas principais cepas desse trabalho;
- O elemento TnAs3, associado a resistência a fenicóis foi identificado adjacente ao gene *aadA1* em todas as cepas, enquanto Tn5393, o qual carrega o par de genes *strAB*, foi associado aos genes *aph(6)-Id* e *aph(3'')-Ib*, nas cepas do CC15;
- Apesar de prófagos terem sido identificados em todas as cepas, não foram identificados genes de resistência ou virulência inseridos nessas regiões;
- Não foram atribuídas mudanças muito significativas na comparação das cepas inseridas no mesmo CC, porém isoladas em anos distintos, as diferenças mais notáveis ocorreram quando as cepas foram comparadas levando em consideração os CC que pertenciam;
- As cepas de 2007 e 2010 não apresentaram diferenças tão marcantes demonstrando que esses clones são um problema alarmante desde muito tempo, e devido a isso apresentam alta prevalência no ambiente hospitalar, sendo considerados de difícil erradicação;



## REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, A.M. et al. Mycobacterial secretion systems ESX-1 and ESX-5 play distinct roles in host cell death and inflammasome activation. **J Immunol.**, v. 187, p. 4744 – 53, 2011.
- ABDOLLAHI, S. et al. The role of TonB-dependent copper receptor in virulence of *Acinetobacter baumannii*. **Infect Genet Evol.**, v. 60, p. 181-190, 2018.
- ADAMS, M. D. et al. Comparative genome sequence analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **J Bacteriol.**, v. 190, n. 24, p. 8053-64, 2008.
- ADAMS, M. D. et al. Genome wide analysis of divergence of antibiotic resistance determinants in closely related isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 54, p. 3569–77, 2010.
- AHMAD, A. et al. Comparative antibiotic resistance profile of *Acinetobacter* species, isolated from fish, chicken and beef meat. **Int J Biosci.**, v. 14, n. 4, p. 305-316, 2019.
- AKHTER, S.; AZIZ, R. K.; EDWARDS, R. A. PhiSpy: a novel algorithm for finding prophages in bacterial genomes that combines similarity-and composition-based strategies. **Nucleic Acids Res.**, v. 40, n. 16, p. e126, 2012.
- ALBUQUERQUE, A. M. S. et al. Investigação de genes de resistência aos aminoglicosídeos em isolados clínicos de *Acinetobacter* spp. em um hospital de Recife – PE. **Res, Soc Dev.**, v. 10, n. 12, p. e543101220526, 2021.
- ALEGRÍA-PUIG, C.R. et al. Evaluation of Vitek-MS™ and Microflex LT™ commercial systems for identification of *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex. **Enferm Infecc Microbiol Clin.**, v. 39, v. 1, p. 9-13, 2020.
- ALHAZZANI, W. et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Crit Care Med.**, v. 48, p. e440e69, 2020.
- ALLEN, J. M. et al. aTRAM - automated target restricted assembly method: a fast method for assembling loci across divergent taxa from next-generation sequencing data. **BMC Bioinformatics.**, v. 16, p. 98, 2015.
- ALMASAUDI, S. B. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. **Saudi J Biol Sci.**, v. 25, n. 3, p. 586-96, 2018.
- ALTSCHUL, S. F. et al. Basic local alignment search tool. **J Mol Biol.**, v. 215, n. 3, p. 403–10, 1990.

ALVAREZ-BUYLLA, A.; CULEBRAS, E.; PICAZO J. J. Identification of *Acinetobacter* species: is Bruker biotyper MALDI-TOF mass spectrometry a good alternative to molecular techniques? **Infect Genet Evol.**, v. 12, n. 2, p. 345-9, 2012.

ANSORGE, W. et al. A non-radioactive automated method for DNA sequence determination. **J Biochem Biophys Methods**, v. 13, n. 6, p. 315–23, 1986.

ANSORGE, W. et al. Automated DNA sequencing: ultrasensitive detection of fluorescent bands during electrophoresis. **Nucleic Acids Res.**, v. 15, n. 11, p. 4593–602, 1987.

ANTONIO, C. S. et al. High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the *bla<sub>OXA-143</sub>* gene in Brazilian hospitals. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 55, n. 3, p. 1322-3, 2011.

ANTUNES, L. C. et al. Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. **PLoS One**, v. 6, n. 8, p. e22674, 2011a.

ANTUNES, L.C. Genome-assisted identification of putative iron-utilization genes in *Acinetobacter baumannii* and their distribution among a genotypically diverse collection of clinical isolates. **Res Microbiol.**, v. 162, p. 279–84, 2011b.

ANTUNES, P. et al. Dissemination of Sulfonamide Resistance Genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in Portuguese *Salmonella enterica* Strains and Relation with Integrons. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 49, n. 2, p. 836–839, 2005.

ARNDT, D. et al. PHASTER: a better, faster version of the PHAST phage search tool. **Nucleic Acids Res.**, v. 44, n. W1, p. W16-21, 2016.

ARROYO, L. A. et al. *In vitro* activities of tigecycline, minocycline, and colistin-tigecycline combination against multi- and pandrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 53, n. 3, p. 1295–96, 2009.

ARZANLOU, M.; CHAI, W. C.; VENTER, H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. **Essays Biochem.**, v. 61, n. 1, p. 49-59, 2017.

ASADULGHANI, M. et al. The defective prophage pool of *Escherichia coli* O157: Prophage–prophage interactions potentiate horizontal transfer of virulence determinants. **Plos Pathog.**, v. 5, p. e1000408, 2009.

ASAI, S. et al. An outbreak of *bla<sub>OXA-51-like</sub>* and *bla<sub>OXA-66</sub>* positive *Acinetobacter baumannii* ST208 in the emergency intensive care unit. **J Med Microbiol.**, v. 63, p. 1517–23, 2014.

ASKARI, N; MOMTAZ, H; TAJBAKHS, E. Prevalence and phenotypic pattern of antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from different types of raw meat samples in Isfahan, Iran. **Vet Med Sci.**, v. 6, n. 1, p. 147-53, 2020.

ATES, L.S. et al. Essential role of the ESX-5 secretion system in outer membrane permeability of pathogenic mycobacteria. **PLoS Genet.**, v. 11, p. e1005190, 2015.

ATTWOOD, T. K. et al. Concepts, historical milestones and the central place of bioinformatics in modern biology: a European perspective. *In*: MAHMOOD, M. A. (ed.). **Bioinformatics-Trends and Methodologies**. United Kingdom: IntechOpen Limited, 2011. p. 3-38.

BAILEY, J.K. et al. Distribution of the *bla*<sub>TEM</sub> gene and *bla*<sub>TEM</sub>-containing transposons in commensal *Escherichia coli*. **J Antimicrob Chemother**, v. 66, n. 4, p. 745-51, 2011.

BALABANI, M. et al. TreeCluster: Clustering biological sequences using phylogenetic trees. **PLoS One**, v. 14, n. 8, p. e0221068, 2019.

BALCAZAR, J. L. Bacteriophages as vehicles for antibiotic resistance genes in the environment. **PLoS Pathog.**, v. 10, p. e1004219, 2014.

BANKS, D. J. et al. Progress toward characterization of the group A *Streptococcus* Metagenome: complete genome sequence of a macrolide-resistant serotype M6 strain. **J Infect Dis.**, v. 190, p. 727–38, 2004.

BAQUERO F. Environmental stress and evolvability in microbial systems. **Clin Microbiol Infect.**, v. 15, n. 1, p. 5–10, 2009.

BARTH, E. et al. Interplay of cellular cAMP levels,  $\sigma$ S activity and oxidative stress resistance in *Escherichia coli*. **Microbiology**, v. 155, n. Pt5, p. 1680–89, 2009.

BARTUAL, S. G. et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **J Clin Microbiol.**, v. 43, p. 4382-90, 2005.

BASHATWAH, R. M; KHANFAR, M. A; BARDAWEEL, S. K. Discovery of potent polyphosphate kinase 1 (PPK1) inhibitors using structure-based exploration of PPK1 pharmacophoric space coupled with docking analyses. **J Mol Recognit.**, v. 31, n. 10, p. e2726, 2018.

BASLER, M. et al. Type VI secretion requires a dynamic contractile phage tail-like structure. **Nature**, v. 483, n. 7388, p. 182-6, 2012.

BASRI, R. et al. Burden of bacterial meningitis: A retrospective review on laboratory parameters and factors associated with death in meningitis, Kelantan Malaysia. **Nagoya J Med Sci.**, v. 77, n. 2, p. 59-68, 2015.

BAUMANN, P.; DOUDOROFF, M.; STANIER, R. Y. A study of the *Moraxella* group. II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). **J Bacteriol.**, v. 95, p. 1520-41, 1968.

BAYLES, K.W. et al. The bactericidal action of penicillin: new clues to an unsolved mystery. **Trends in Microbiol.**, v. 8, n. 6, p. 274-8, 2000.

BEHJATI, S.; TARPEY, P. S. What is next generation sequencing? **Arch Dis Child Educ Pract Ed.**, v. 98, n. 6, p. 236-8, 2013.

BELLANGER, X. et al. Conjugative and mobilizable genomic islands in bacteria: evolution and diversity. **FEMS Microb Rev.**, v. 38, n. 4, p. 720-60, 2014.

BEM, A.E et al. Bacterial histidine kinase as novel antibacterial drug targets. **ACS Chem Biol.**, v. 10, n.1, p. 213-24, 2015.

BERGOGNE-BÉRÉZIN, E.; FRIEDMAN, H.; BENDINELLI, M. **Acinetobacter biology and pathogenesis**. Italy: Springer, 2008.

BENSON, D.A. et al. GenBank. **Nucleic Acids Res.**, v. 40, p. D48–D53, 2013.

BENTACOR, L. V. et al. Identification of Ata, a multifunctional trimeric autotransporter of *A. baumannii*. **J Bacteriol.**, v. 194, n. 15, p. 3950-60, 2012.

BERRY, J. L; PELICIC, V. Exceptionally widespread nanomachines composed of type IV pilins: the prokaryotic Swiss Army knives. **FEMS Microbiol Rev.**, v. 39, p. 134–54, 2015.

BERTELLI, C. et al. IslandViewer 4: expanded prediction of genomic islands for larger-scale datasets. **Nucleic Acids Res.**, v. 45, n. W1, p. W30-W35, 2017.

BEZERRA, A. L. A. **Tolerância bacteriana ao mercúrio relacionada com atividade de enzima mercúrio redutase**. 2012. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

BHARGAVA, N; SHARMA, P; CAPALASH, N. Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. **Crit Rev Microbiol.**, v. 36, p. 349–60, 2010.

BHATTACHARJEE, M. K. et al. Nonspecific adherence and fibril biogenesis by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: TadA protein is an ATPase. **J Bacteriol.**, v.183, n. 20, p. 5927-36, 2001.

BICKEL, M. H. The development of sulfonamides (1932–1938) as a focal point in the history of chemotherapy. **Gesnerus**, v. 45, p. 67– 86, 1988.

BLANKSCHIEN, M. D. et al. TraR, a homolog of a RNAP secondary channel interactor, modulates transcription. **PLoS Genet.**, v. 5, n. 1, p. e1000345, 2009.

BLASCO, B. et al. Virulence regulator EspR of *Mycobacterium tuberculosis* is a nucleoid-associated protein. **PLoS Pathog.**, v. 8, n. 3, p. e1002621, 2012.

BLÉRIOT, C. et al. RcnB is a periplasmic protein essential for maintaining intracellular Ni and Co concentrations in *Escherichia coli*. **J Bacteriol.**, v. 193, n. 15, p. 3785-93, 2011.

BOBAY, L. M; TOUCHON, M.; ROCHA, E. P. C. Pervasive domestication of defective prophages by bacteria. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 111, n. 33, 12127–132, 2014.

BODELÓN, G.; PALOMINO, C.; FERNANDEZ, L. A. Immunoglobulin domains in *Escherichia coli* and other enterobacteria: from pathogenesis to applications in antibody technologies. **FEMS Microbiol Rev.**, v. 37, n. 2, p. 204–50, 2013.

BOKEHI, J. R. et al. Sistema de informação para suporte à rede de centros de informação sobre medicamentos do Brasil. In: CONGRESSO LATINOAMERICANO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA, 3., 2004, João Pessoa. Livro de resumos. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica, 2004. p. 69.

BONDAGE, D. D. et al. VgrG C terminus confers the type VI effector transport specificity and is required for binding with PAAR and adaptor–effector complex. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 113, p. E3931–E3940, 2016.

BONNIN, R. A. et al. Dissemination of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1-producing *Acinetobacter baumannii* in Europe. **Clin Microbiol Infect.**, v. 18, n. 9, p. E362–5, 2012.

BONFIGLIO, L.; GARCÍA, E.; MOLLERACH, M. Biochemical characterization of the pneumococcal glucose 1-phosphate uridylyltransferase (GalU) essential for capsule biosynthesis. **Curr Microbiol.**, v. 51, n. 4, p. 217-21, 2005.

BORK, A. C. L. et al. Adherence to preventive measures for mechanical ventilator associated pneumonia. Ponta Grossa, Paraná, Brasil. **Rev Epidemiol Controle Infecç.**, v. 5, n. 1, p. 12-6, 2015.

BOTTAI, D. et al. Disruption of the ESX-5 system of *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of PPE protein secretion, reduction of cell wall integrity and strong attenuation. **Mol Microbiol.**, v. 83, p. 1195–209, 2012.

BRADFORD, P. A. Extended-spectrum-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat Clin. **Microbiol Rev.**, v. 14, n. 4, p. 933-51, 2001.

BRAGA, A. E. P. et al. Coinfecções e IRAS no contexto da pandemia do SARS-CoV-2. In: I Congresso Brasileiro de Medicina e Saúde - online, 2020. Disponível em: <<https://www.doity.com.br/anais/cbmed/trabalho/161518>>. Acesso em: 15/07/2021.

BRANDA, S. S. et al. A major protein componente of the *Bacillus subtilis* biofilm matrix. **Mol Microbiol.**, v. 59, p. 1229–38, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 17: Avaliação dos indicadores nacionais das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2017**. Disponível em:

[https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude?category\\_id=189](https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude?category_id=189) Acesso em: 02 jun. 2020.

BRASIL. Lei n. 9.431, de 06 de janeiro de 1997. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de Programas de Controle de Infecções Hospitalares nos hospitais do país. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 7 mar. 1997. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1997/lei-9431-6-janeiro-1997-352339-veto-19786-pl.html>. Acesso em: 02 jun 2020.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 20 set. 1990. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l8080.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm). Acesso em: 02 jun 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 196, de 24 de junho de 1983. Dispõe sobre instruções para o controle e prevenção das infecções hospitalares. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 25 jun. 1983. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 13 maio 1998. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616\\_12\\_05\\_1998.htm](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.htm). Acesso em: 02 jun 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 7, de 4 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 4 fev 2010 1998 Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007\\_24\\_02\\_2010.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html). Acesso em: 02 jun 2020.

BRATU, S. et al. Correlation of antimicrobial resistance with betalactamases, the OmpA-like porin, and efflux pumps in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 52, p. 2999–3005, 2008.

BRAVO, G. B. G. **Resistência aos metais cobre, chumbo, cromo e zinco em bactérias gram-positivas isoladas de ambiente aquático**. 2018. 46 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, 2018.

- BRAVO, Z. et al. *Acinetobacter pittii* biofilm formation on inanimate surfaces after long-term desiccation. **J Hosp Infect.**, v. 98, n. 1, p. 74-82, 2018.
- BROSSARD, K. A; CAMPAGNARI, A.A. The *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein plays a role in adherence to human epithelial cells. **Infect Immun.**, v. 80, p. 228–33, 2012.
- BROWN, D. R. et al. The cellular prion protein binds copper in vivo. **Nature**, v. 390, p. 684-7, 1997.
- BRUNET, Y. R. et al. Type VI secretion and bacteriophage tail tubes share a common assembly pathway. **EMBO Rep.**, v. 15, n. 3, p. 315-21, 2014.
- BUENO, M. S. et al. Detection of pandrug-resistant ST15 *Acinetobacter baumannii* causing bloodstream infection in an HSCT patient in Brazil. **J Antimicrob Chemother.**, v. 75, n. 9, p. 2691-93, 2020.
- BUSCH, A; WAKSMAN, G. Chaperone–usher pathways: diversity and pilus assembly mechanism. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.**, v. 367, n. 1592, p. 1112–22, 2012.
- BUSH, K.; JACOBY, G. A; MEDEIROS. A. A. A functional classification scheme for  $\beta$  - lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 39, p.1211–33, 1995.
- BUSH, K; BRADFORD, P.A.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, v. 6, n. 8, p. a025247, 2016.
- BYRNE, R. T. et al. *Escherichia coli* genes and pathways involved in surviving extreme exposure to ionizing radiation. **J Bacteriol.**, v. 196, n. 20, p. 3534–45, 2014.
- CABRAL, M.P. et al. Proteomic and functional analyses reveal a unique lifestyle for *Acinetobacter baumannii* biofilms and a key role for histidine metabolism. **J Proteome Res.**, v. 10, p. 3399–417, 2011.
- CAI, Y. et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. **J Antimicrob Chemother.**, v. 67, n. 7, p. 1607–15, 2012.
- CALDART, E. T. et al. Análise filogenética: conceitos básicos e suas utilizações como ferramenta para virologia e epidemiologia molecular. **Acta Sci Vet.**, v. 44, n. 1392, p. 1-12, 2016.
- CAMACHO, C. et al. BLAST+: architecture and applications. **BMC Bioinformatics.**, v. 10, p. 410-21, 2009.
- CAMARENA, L. et al. Molecular mechanisms of ethanol-induced pathogenesis revealed by RNA-sequencing. **PLoS Pathog.**, v. 6, p. e1000834, 2010.

- CAMARGO, A.; SITES, J. Jr. Species delimitation: A decade after the renaissance. In: PAVLINOV, I. (ed.). **The Species Problem – Ongoing Issues**. 1<sup>st</sup> ed. United Kingdom: IntechOpen, 2013. p. 225-247.
- CAMARGO, C. H. et al. Population structure analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Brazil reveals predominance of clonal complexes 1, 15, and 79. **Antimicrob Agents Chemother.**, n. 60, p. 2545–47, 2016.
- CAMARGO, C. H. Genomic and phenotypic characterization of antimicrobial resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* hyperendemic clones CC1, CC15, CC79 and CC25. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 56, n. 6, p. e106195, 2020.
- CAMBRAY, G.; GUEROUT A. M.; MAZEL, D. Integrons. **Annu Rev Genet.**, v. 44, p. 141–66, 2010.
- CAMPOS, L. C. *Salmonella*. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 319-28.
- CAMARGO, A.; SITES, J. Jr. Species delimitation: A decade after the renaissance. In: PAVLINOV, I. (ed.). **The Species Problem – Ongoing Issues**. 1<sup>st</sup> ed. United Kingdom: IntechOpen, 2013. p. 225-247.
- CAPPA, F.; CATTIVELLI, D.; COCCONCELL, P. S. The *uvrA* gene is involved in oxidative and acid stress responses in *L. helveticus* CNB21156. **Res Microbiol.**, v. 156, n. 10, p. 1039-47, 2005.
- CARATTOLI, A. et al. *In silico* detection and typing of plasmids using PlasmidFinder and plasmid multilocus sequence typing. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 58, n. 7, p. 3895-903, 2014.
- CARDO, D. et al. Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action. **Am J Infect Control.**, v. 38, n. 9, p. 671–75, 2010.
- CARDOSO, J. P. et al. Diversity of mechanisms conferring resistance to beta lactams among OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* clones. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 85, n. 1, p. 90–7, 2016.
- CARVALHO, K. R. et al. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying gene *bla*<sub>oxa-23</sub> collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 34, n. 1, p. 25-8, 2009.
- CARVALHO, K. R. et al. Occurrence of *bla*<sub>oxa23</sub> gene in imipenem-susceptible *Acinetobacter baumannii*. **Mem Inst Oswaldo Cruz.**, v. 106, n. 4, p. 505-6, 2011.
- CARVALHO, M.; SILVA, D. Next generation DNA sequencing and its applications in plant genomics. **Ciênc Rural.**, v. 40, n. 3, p. 735-44, 2010.



CASJENS, S. Prophages and bacterial genomic: what have we learned so far? **Mol Microbiol.**, v. 49, n. 2, p. 277–300, 2003.

CAVALCANTI, C. L. B. **Tipagem molecular de genes de resistência e virulência associado à expressão gênica em isolados de *Acinetobacter baumannii* submetidos a antimicrobianos.** Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Centro De Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

CAVALCANTI, F. L. S. et al. Emergence of extensively drug resistant OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* in Recife, Brazil: risk of clonal dissemination? **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 77, n. 30, p. 250-1, 2013.

CDC. 2013. Antibiotic resistance threats to the United States. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2013.

CECH, D. L.; MARKIN, K; WOODARD, R. W. Identification of a d-arabinose-5-phosphate isomerase in the Gram-positive *Clostridium tetani*. **J Bacteriol.**, v. 199, n. 17, p. e00246-17, 2017.

CHABANE, N. Y. et al. Characterisation of pellicles formed by *Acinetobacter baumannii* at the air-liquid interface. **PLoS One.**, v. 9, n. 10, p. e111660, 2014.

CHAGAS, T. P. et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008-2011): countrywide spread of OXA-23-producing clones (CC15 and CC79). **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 79, p. 468-72, 2014.

CHAGAS, T. P. et al. Multiresistance, beta-lactamase-encoding genes and bacterial diversity in hospital wastewater in Rio de Janeiro, Brazil. **J Appl Microbiol.**, v. 111, n. 3, p. 572-81, 2011.

CHAN, A. P. et al. AbGRI4, a novel antibiotic resistance island in multiply antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **J Antimicrob Chemother.**, v. 75, n. 10, p. 2760-68, 2020.

CHAN, M. C. et al. Risk factors for healthcare-associated extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a case-control study. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e85973, 2014.

CHARLESWORTH, B.; SNIEGOWSKI, P.; STEPHAN, W. The evolutionary dynamics of repetitive DNA in eukaryotes. **Nature**, v. 371, n. 6494, p. 215–20, 1994.

CHEN, L. et al. Comparison of clinical manifestations and antibiotic resistances among three genospecies of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. **PLoS One**, v.13, n. 2, p. e0191748, 2018.

CHENG, K. et al. Recent development of mass spectrometry and proteomics applications in identification and typing of bacteria. **Proteomics Clin Appl.**, v. 10, n. 4, p. 346–57, 2016.

CHERRAK, Y. et al. Structure and activity of the type VI secretion system. **Microbiol Spectr.**, v. 7, n. 4, 2019.

CHIANG, Y. N.; PENADES, J. R.; CHEN, J. Genetic transduction by phages and chromosomal islands: The new and noncanonical. **PLoS Pathog.**, v. 15, n. 8, p. e1007878-85, 2019.

CHOI, A.H.K. et al. The pgaABCD locus of *Acinetobacter baumannii* encodes the production of poly- $\beta$ -1-6-N-acetylglucosamine, which is critical for biofilm formation. **J Bacteriol.**, v. 191, n. 19, p. 5953–63, 2009.

CHOI, C.H. et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. **Cell. Microbiol.**, v. 7, p. 1127–38, 2005.

CHUANG, Y. C. et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. **Clin Infect Dis.**, v. 52, n. 3, p. 352–60, 2011.

CHUKAMNERD, A. et al. Whole-genome analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from clinical isolates in Southern Thailand. **Comp Structural Biotech J.**, v. 20, p. 545-58, 2022.

CHUSRI, S. et al. Clinical outcomes of hospital-acquired infection with *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 58, n. 7, p. 4172-9, 2014.

CIANFANELLI, F.R. et al. Aim, load, fire: The type VI secretion system, a bacterial nanoweapon. **Trends Microbiol.**, v. 24, n. 1, p. 51-62, 2016

CIGINSKIENE, A. et al. Ventilator-associated pneumonia due to drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and mortality relation with resistance profiles, and independent predictors of in hospital mortality. **Medicina**, v. 55. n. 2, p. 49-72, 2019.

CINGOLANI, P. et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. **Fly (Austin).**, v. 6, n. 2, p. 80-92, 2012.

CLARRIDGE III, J. E. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. **Clin Microbiol Rev.**, v. 17, n. 4, p. 840–62, 2004.

CLÍMACO, E. C. et al. Clonal complexes 104, 109 and 113 playing a major role in the dissemination of OXA-carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Southeast Brazil. **Infect Genet Evol.**, v. 19, p. 127-33, 2013.

COELHO, F. et al. Velhos problemas, novos desafios. **Rev Tecn Hospitalar.**, v. 43, p. 30-2, 2011.

CONDE-PÉREZ, K. et al. In-depth analysis of the role of the acinetobactin cluster in the virulence of *Acinetobacter baumannii*. **Front Microbiol.**, v. 12, p. 752070, 2021.

CONNOR, C.W. Artificial intelligence and machine learning in anesthesiology. **Anesthesiology**, v. 131, n. 6, p. 1346-59, 2019.

COOLS, F. et al. *Streptococcus pneumoniae galU* gene mutation has a direct effect on biofilm growth, adherence and phagocytosis in vitro and pathogenicity in vivo. **Pathog Dis.**, v. 76, n. 7, 2018.

CORTEZ-CORDOVA, J; KUMAR, A. Activity of the efflux pump inhibitor phenylalanine-arginine beta-naphthylamide against the AdeFGH pump of *Acinetobacter baumannii*. **Int J Antimicrob Agent.**, v. 37, n. 5, p. 420-4, 2011.

CORVEC, S. et al. Genetics and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene *bla<sub>OXA-23</sub>* in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 51, p. 1530-3, 2007.

COSGAYA, C. et al. *Acinetobacter dijkshoorniae* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries. **Int J Syst Evol Microbiol.**, v. 66, n. 10, p. 4105–11, 2016.

COSTA, A. R; MONTEIRO, R.; AZEREDO, J. Genomic analysis of *Acinetobacter baumannii* prophages reveals remarkable diversity and suggests profound impact on bacterial virulence and fitness. **Sci Rep.**, v. 8, n. 1, p. 15346, 2018.

COSTA, T. R. D. et al. Secretion systems in Gram-negative bacteria: structural and mechanistic insights. **Nature**, v. 13, p. 343–59, 2015.

COTTER, S. E; SURANA, N. K; GEME, J. W. S. III Trimeric autotransporters: a distinct subfamily of autotransporter proteins. **Trends Microbiol.**, v. 13, p. 199–205, 2005.

COULTHURST, S. The Type VI secretion system: a versatile bacterial weapon. **Microbiology**, v. 165, n. 5, p. 503-15, 2019.

COX, G.; WRIGHT, D. G. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. **Int J Med Microbiol.**, v. 307, n. 6, p. 287-92, 2013.

COYNE, S. et al. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 55, n. 3, p. 947-53, 2011.

COYNE, S. et al. Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 54, p. 4389 –93, 2010.

COYNE, S.; COURVALIN, P.; PERICHON, B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 55, p. 947– 53, 2011.

CUENCA, F. F. et al. Attenuated virulence of a slow-growing pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* is associated with decreased expression of genes encoding the porins CarO and OprD-like. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 38, p. 548–49, 2011.

CUSTOVIC, A. et al. Epidemiological monitoring of nosocomial infections caused by *Acinetobacter baumannii*. **Med Arch.**, v. 68, n. 6, p. 402-6, 2014.

DA SILVA, G. J. et al. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. **PLoS One.**, v. 13, p. e0209367, 2018.

DALLA-COSTA, L. M. et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 41, p. 3403-06, 2003.

DAMIER-PIOLLE, L. et al. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 52, p. 557–62, 2008.

DARLING, A. C. E. et al. Mauve: multiple alignment of conserved genomic sequence with rearrangements. **Genome Res.**, v. 14, n. 7, p. 1394–403, 2004.

DE GREGORIO, E. Biofilm-associated proteins: news from *Acinetobacter*. **BMC Genomics.**, v. 16, p. 933-947, 2015.

DE SOUZA, R.O. et al. Análise “in silico” de genes de resistência ortólogos nos genomas de *Sorghum bicolor*, *Zea mays* e teosinto. In: XXXI Congresso Nacional de Milho e Sorgo, 2016. Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul. Anais eletrônicos. Disponível em: <http://www.abms.org.br/cnms2016/anais>. Acesso em: 10 de julho 2022.

DENG, W.; LI, C.; XIE, J. The underline mechanism of bacterial TetR/AcrR family transcriptional repressor. **Cell Signal**, v. 7, p. 1608-13, 2013.

DEO, R. C. Machine learning in medicine. **Circulation**, v. 132, n. 20, p. 1920-30, 2015.

DEXTER, C. et al. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: Clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. **Expert Rev Anti Infect Ther.**, v. 13, n. 5, p. 567–73, 2015.

DI LUCA, M. et al. The ESX-5 associated eccB5-eccC5 locus is essential for *Mycobacterium tuberculosis* viability. **PLoS One.**, v. 7, p. e52059, 2012.

DIAMANT, S.; GOLOUBINOFF, P. Temperature-controlled activity of DnaK-DnaJ-GrpE chaperones: protein-folding arrest and recovery during and after heat shock depends on the substrate protein and the GrpE concentration. **Biochemistry**, v. 37, n. 27, p. 9688–94, 1998.

DIANCOURT, L. et al. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. **PLoS One**, v. 5, n. 4, p. e10034, 2010.

DICKSTEIN, Y. et al. Treatment outcomes of colistin- and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: an exploratory subgroup analysis of a randomized clinical trial. **Clin Infect Dis.**, v. 69, p. 769–76, 2019.

DOBRINDT, U. et al. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. **Nature**, v. 2, n. 5, p. 414–24, 2004.

DOCKRELL, D. H.; WHYTE, M. K. B; MITCHELL, T. J. Pneumococcal pneumonia: mechanisms of infection and resolution. **Chest**, v. 142, p. 482–91, 2012.

DOERRLER, W. T. et al. New functions for the ancient DedA membrane protein Family. **J Bacteriol.**, v. 195, n. 1, p. 3–11, 2013.

DOKLAND, T. Molecular piracy: Redirection of bacteriophage capsid assembly by mobile genetic elements. **Viruses**, v. 11, n. 11, p. 1003, 2019.

DORTET, L.; POIREL, L.; NORDMANN, P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. **Biomed Res Int.**, v. 2014, p. 249856, 2014.

DOU, Y. et al. *Acinetobacter baumannii* quorum-sensing signalling molecule induces the expression of drug-resistance genes. **Mol Med Rep.**, v. 6, p. 4061–68, 2017.

DOUGHARI, H. J. et al. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. **Microbes Environ.**, v. 26, p. 101–12, 2011.

DROPA, M. **Disseminação da resistência a antimicrobianos em cepas clínicas e ambientais de Enterobacteriaceae: a identificação e mapeamento do ambiente genético de genes codificadores de ESBL.** 2012. 121 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

DUPONT, M. et al. Identification of an OprD homologue in *Acinetobacter baumannii*. **J Proteome Res.**, v. 4, p. 2386–90, 2005.

DURAND, E. et al. Biogenesis and structure of a type VI secretion membrane core complex. **Nature**, v. 523, p. 555-60, 2015.

EL-BADAWY, M. F. et al. The first Saudi study investigating the plasmid-borne aminoglycoside and sulfonamide resistance among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates genotyped by RAPD-PCR: the declaration of a novel allelic variant called aac(6')-SL and three novel mutations in the sul1 gene in the *Acinetobacter* Plasmid(s). **Infect Drug Resist.**, v. 14, p. 4739–56, 2021.

ENAUULT, F. et al. Phages rarely encode antibiotic resistance genes: a cautionary tale for virome analyses. **ISME J.**, v. 11, p. 237–47, 2017.

ERDEM, H. et al. Surveillance, control and management of infections in intensive care units in southern Europe, Turkey and Iran - a prospective multicenter point prevalence study. **J Inf Secur.**, v. 68, n. 2, p.131–40, 2014.

ERDEM, H. et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Acinetobacter*: results of prospective and multicenter ID-IRI study. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, n. 39, p. 45–52, 2020.

ERDONMEZ, D. et al. Nanofabrication and characterization of PVA-organofiller/Ag nanocoatings on pMAD plasmids. **Applied Surface Science.**, n. 318, p. 127–131, 2014.

ESPINAL, P. et al. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. **Clin Microbiol Infect.**, v. 11, p. 1097–103, 2012.

ESPINAL, P.; MARTI, S.; VILA, J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. **J Hosp Infect.**, v. 80, n. 1, p. 56–60, 2012.

ESPINDOLA, F. S. et al. Recursos de bioinformática aplicados às ciências ômicas como genômica, transcriptômica, proteômica, interatômica e metabolômica. **Biosci J.**, v. 26, n. 3, p. 463-77, 2010

EVANS, B. A.; HAMOUDA, A.; AMYES, S. G. The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Curr Pharm Des.**, v.19, n. 2, p. 223-38, 2013.

ÉVORA, B.H.SR. **Susceptibilidade aos antibióticos e aos biocidas clorexidina e cloreto de benzalcônio em isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii***. 2019. 88 f. Dissertação (Mestrado Ciências Biológicas) – Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

EZRATY, B. et al. Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria. **Nature**, v. 15, n. 7, p. 385-396, 2017.

FABRIN, T. M. C. et al. A utilização de marcadores na filogenia dos ciclídeos (teleostei: perciformes): uma análise cienciométrica. **Enciclopédia Biosfera**, v.10, n.18, p. 3118, 2014.

FALAGAS, M. E.; RAFAILIDIS, P. I.; MATTHAIIOU, D. K. Resistance to polymyxins: mechanisms, frequency and treatment options. **Drug Resist Updat**, v. 13, n. 4-5, p. 132-8, 2010.

FALAH, F.; SHOKOOHIZADEH, L.; ADABI, A. Molecular identification and genotyping of *Acinetobacter baumannii* isolated from burn patients by PCR and ERIC-PCR. **Scars Burn Heal**, v. 5, p. e2059513119831369, 2019.

FANTAPPIÈ, L. et al. The RNA chaperone Hfq is involved in stress response and virulence in *Neisseria meningitidis* and is a pleiotropic regulator of protein expression. **Infect Immun.**, v. 77, n. 5, p. 1842-53, 2009.

FARSHADZADEH, Z. et al. Growth Rate and Biofilm Formation Ability of Clinical and Laboratory-Evolved Colistin-Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii*. **Front Microbiol.**, v. 9, p. 153-164, 2018.

FERNÁNDEZ-CUENCA, F. et al. Production of a plasmid-encoded OXA-72  $\beta$ -lactamase associated with resistance to carbapenems in a clinical isolate *Acinetobacter junii*. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 39, n. 1, p. 93-4, 2011.

FIESTER, S.E; ACTIS, L. A. Stress responses in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*. **Future Microbiol.**, v. 8, n. 3, p. 353-65, 2013.

FIGUEIREDO, D. Q. et al. Detecção de metalo-beta-lactamases em amostras hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 45, n. 3, p. 177-84, 2009.

FISHBAIN, J.; PELEG, A. Y. Treatment of *Acinetobacter* infections. **Clin Infect Dis.**, v. 51, n. 1, p. 79-84, 2010.

FITZPATRICK, M. A. et al. Influence of ACB complex genospecies on clinical outcomes in a US hospital with high rates of multidrug resistance. **J Infect.**, v. 70, n. 2, p. 144-52, 2015.

FLAUGNATTI, N. A phospholipase A1 antibacterial Type VI secretion effector interacts directly with the C-terminal domain of the VgrG spike protein for delivery. **Mol Microbiol.**, v. 99, p. 1099-118, 2016.

FONSECA, E. et al. Pyomelanin biosynthetic pathway in pigment-producer strains from the pandemic *Acinetobacter baumannii* IC-5. **Mem Inst Oswaldo Cruz.**, v. 115, p. e200371, 2020.

FONSECA, E.L. et al. Class 2 integrons in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* circulating in different Brazilian geographic regions. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 38, p. 95–96, 2011.

FOURNIER, P.E. et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. **PLoS Genet.**, v. 2, n. 1, p. e7-18, 2006.

FOXMAN, B. Applications of molecular tools to infectious disease epidemiology. *In: Molecular Tools and Infectious Disease Epidemiology*. Amsterdam: Elsevier Inc., 2012. 23-39, 2012.

FRANÇA, R. O. **Fatores de virulência e resistência de amostras clínicas de *Acinetobacter baumannii*: caracterização fenotípica e genotípica e análise da interferência destes fatores na evolução e resolução dos processos**. 2015. 139 f. Dissertação (Mestre em Ciências Biológicas) - Instituto De Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

FRICKEY, T; LUPAS, A.N. Phylogenetic analysis of AAA proteins. **J Struct Biol.**, v. 146, p. 2–10, 2004.

FRANCISCO, A.P. et al. PHYLOViZ: phylogenetic inference and data visualization for sequence based typing methods. **BMC Bioinformatics.**, v. 13, p. 87-97, 2012.

FROST, L. S. et al. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. **Nat Rev Microbiol.**, v. 3, n. 9, p. 722-32, 2005.

FU, X. et al. The outer membrane protein OmpW enhanced *V. cholerae* growth in hypersaline conditions by transporting carnitine. **Front Microbiol.**, v. 8, p. 2703, 2017.

FUJISAWA, M.; ITO, M.; KRULWICH, T. A. Three two-component transporters with channel-like properties have monovalent cation/proton antiport activity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 33, p. 13289-94, 2007.

FURMANEK-BLASZK, B. et al. Molecular characterization of plasmid pMbo4.6 of *Moraxella bovis* ATCC 10900. **Curr Microbiol.**, v. 66, n. 3, p. 205-13, 2013.

FUTUYMA, D. J. **Evolution**. 3<sup>th</sup> ed. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. 2013. 656 p.

GADDY, J. A; ACTIS, L. A. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. **Future Microbiol.**, v. 4, n. 3, p. 273–8, 2009.



- GADDY, J. A.; TOMARAS, A. P.; ACTIS, L. A. The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells. **Infect Immun.**, v. 77, p. 3150–60, 2009.
- GAETTI-JARDIM JÚNIOR, E. et al. Família Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonados* na microbiota bucal de pacientes mantidos em unidades de terapia intensiva. **Arch Health Invest.**, v. 3, n. 4, p. 40-8, 2014.
- GALES, A. C.; JONES, R. N.; SADER, H. S. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). **J Antimicrob Chemother.**, v. 66, n. 9, p. 2070-2074, 2011.
- GALPERIN, M. Y. Telling bacteria: do not LytTR. **Structure**, v. 16, n. 5, p. 657-59, 2008.
- GAO, Y. R. et al. Structural analysis of the regulatory mechanism of MarR protein Rv2887 in *M. tuberculosis*. **Sci Rep.** v. 7, p. 6471, 2017
- GARDNER, S. G. et al. The PhoU protein from *Escherichia coli* interacts with PhoR, PstB, and metals to form a phosphate-signaling complex at the membrane. **J Bacteriol.**, v. 196, n. 9, p. 1741-52, 2014.
- GARNACHO-MONTERO, J. et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: A comparison with imipenem-susceptible VAP. **Clin Infect Dis.**, n. 36, p. 1111–8, 2003.
- GARNACHO-MONTERO, J. et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. **Intensive Care Med.**, v. 41, n. 12, p. 2057-75, 2015.
- GEISINGER, E. et al. A global regulatory system links virulence and antibiotic resistance to envelope homeostasis in *Acinetobacter baumannii*. **PLoS Pathog.**, v. 14, n. 5, p. e1007030, 2018.
- GEISINGER, E. et al. A global regulatory system links virulence and antibiotic resistance to envelope homeostasis in *Acinetobacter baumannii*. **PLoS Pathog.**, v. 14, p. e1007030, 2018.
- GEISINGER, E.; ISBERG, R. R. Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. **PLoS Pathog.**, v. 11, n. 2, p. e1004691, 2015.
- GENTELUCI, G. L. et al. Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 52, n. 2, p. 91-5, 2016.

GENTELUCI, G. L. **Resistência a antimicrobianos e caracterização do biofilme de *Acinetobacter baumannii***. 2020. 136f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

GENTELUCI, G.L. et al. Polymyxin B heteroresistance and adaptive resistance in multidrug- and extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Curr Microbiol.**, v. 77, n. 9, p. 2300-06, 2020.

GIAMMANCO, A. et al. Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug-resistant Gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. **mSphere**, v. 2, n.1, p. e00310-16, 2017.

GIANNOULI, M. et al. Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78. **BMC Infect Dis.**, v. 13, n. 282, 2013.

GILLINGS, M. R. Integrons: past, present, and future. **Microbiol Mol Biol Rev.**, v. 78, p. 257–77, 2014.

GILTNER, C. L; NGUYEN, Y; BURROWS. L. L. Type IV pilin proteins: versatile molecular modules. **Microbiol Mol Biol Rev.**, v. 76, p. 740–72, 2012.

GLENN, T. C. Field guide to next-generation DNA sequencers. **Mol Ecol Resour.**, v. 11, n. 5, p. 759-69, 2011.

GOMES, D. B. C. et al. Presence of the *bla<sub>OXA-72</sub>* gene in *Acinetobacter baumannii* from a public hospital in Brazil. **J Glob Antimicrob Resistance.**, v. 5, p. 90-1, 2016.

GOMES, D.B.C. **Resistência aos antimicrobianos e diversidade genética em *Acinetobacter baumannii* de fontes clínicas e ambientais**. 2021. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2021.

GONZALEZ, G. et al. Presence of integrons in isolates of different biotypes of *Acinetobacter baumannii* from Chilean hospitals. **FEMS Microbiol Lett.**, v. 161, n. 1, p. 125–8, 1998.

GONZALEZ-VOYER, A.; KOLM, N. Sex, ecology and the brain: evolutionary correlates of brain structure volumes in Tanganyikan cichlids. **PLoS One**, v.3, n. 12, p. e14355, 2010.

GOODIER, J. L; KAZAZIAN, H. H. Retrotransposons revisited: the restraint and rehabilitation of parasites. **Cell**, v. 135, n. 1, p. 23-35, 2008.

GOPALKRISHNAN, S. et al. TraR directly regulates transcription initiation by mimicking the combined effects of the global regulators DksA and ppGpp. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 114, n. 28, p. E5539-E5548, 2017.

GOSSANI, C.M.D. **Evolução de genes que conferem resistência a múltiplas drogas em fungos.** 2014. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia) - Universidade Estadual Do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, 2014.

GOTTESMAN, T. et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. **Infect Prev Pract.**, v. 3, n. 1, p. 100113, 2021.

GRAY, M. D. et al. In vivo cross-linking of EpsG to EpsL suggests a role for EpsL as an ATPase-pseudopilin coupling protein in the Type II secretion system of *Vibrio cholerae*. **Mol Microbiol.**, v. 79, n. 3, p. 786–98, 2011.

GROISMAN, E. A. Feedback control of two-component regulatory systems. **Annu Rev Microbiol.**, v. 70, p. 103–24, 2016.

GROSSO, F. et al. OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii*: a new hotspot of diversity in Rio de Janeiro? **J Antimicrob Chemother.**, v. 66, n. 1, p. 62–5, 2011.

GUERRA, B. S. **Análise filogenética do sistema de dois componentes NtrY/NtrX.** 2018. 63f. Dissertação (Mestrado em Bioinformática) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018.

GUILLAMET, C. V.; KOLLEF, M. H. *Acinetobacter pneumonia*: Improving outcomes with early identification and appropriate therapy. **Clin Infect Dis.**, n. 67, p. 1455–62, 2018.

GULLAPALLI, R. R et al. Clinical integration of next generation sequencing technology. **Clin Lab Med.**, v. 32, n. 4, p. 585-99, 2012.

GUNDI, V. A. et al. Validation of partial *rpoB* gene sequence analysis for the identification of clinically important and emerging *Acinetobacter* species. **Microbiol.**, v. 155, n. 7, p. 2333–41, 2009.

HACKER, J.; CARNIEL, E. Ecological fitness, genomic islands and bacterial pathogenicity. **EMBO Rep.**, v. 2, n. 5, p. 376-81, 2001.

HAMIDIAN, M; HALL, R.M. ISAb1 targets a specific position upstream of the intrinsic *ampC* gene of *Acinetobacter baumannii* leading to cephalosporin resistance. **J Antimicrob Chemother.**, v. 68, n. 11, p. 2682–83, 2013.

HAMIDIAN, M. et al. A conjugative plasmid carrying the carbapenem resistance gene *bla<sub>oxa-23</sub>* in AbaR4 in an extensively resistant GC1 *Acinetobacter baumannii* isolate. **J Antimicrob Chemother.**, v. 69, n. 10, p. 2625–28, 2014b.

HAMIDIAN, M. et al. A GC1 *Acinetobacter baumannii* isolate carrying AbaR3 and the aminoglycoside resistance transposon TnaphA6 in a conjugative plasmid. **J Antimicrob Chemother.**, v. 69, n. 4, p. 955-58, 2014a.

HAMIDIAN, M.; HALL, R. M. pACICU2 is a conjugative plasmid of *Acinetobacter* carrying the aminoglycoside resistance transposon TnaphA6. **J Antimicrob Chemother.**, v. 69, n. 4, p. 1146-8, 2014.

HANCOCK, R. E.; BRINKMAN, F. S. Function of *Pseudomonas* porins in uptake and efflux. *Annu. Rev Microbiol.*, v. 56, p. 17-38, 2002.

HARDING, C. M.; HENNON, S. W.; FELDMAN, M. F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. **Nat Rev Microbiol.**, v. 16, n. 2, p. 91–102, 2018.

HARMSSEN, D.; KARCH, H. 16S rDNA for diagnosing pathogens: a living tree. **ASM News**, v. 70, p. 19–24, 2004.

HARRIS, S. R. et al. Whole-genome sequencing for analysis of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a descriptive study. **Lancet Infect Dis.**, v. 13, n. 2, p. 130-6, 2013.

HARVEY, K. L. et al. The diverse functional roles of elongation factor Tu (EF-Tu) in microbial pathogenesis. **Front Microbiol.**, v. 10, p. 2351, 2019.

HASAN, T.; CHOI, C. H.; OH, M.H. Genes involved in the biosynthesis and transport of acinetobactin in *Acinetobacter baumannii*. **Genomics & Informatics**, v.13, p. 2-6, 2015.

HASSAN, K.A. et al. Pacing across the membrane: the novel PACE family of efflux pumps is widespread in Gram-negative pathogens. **Res Microbiol.**, v. 169, n. 7, p. 450–4, 2018.

HASSAN, K.A. Homologs of the *Acinetobacter baumannii* Acel transporter represent a new family of bacterial multidrug efflux systems. **mBio**, v. 6, p. e01982-14, 2015.

HASSANI, B. K. et al. CtpA, a copper-translocating P-type ATPase involved in the biogenesis of multiple copper-requiring enzymes. **J Biol Chem.**, v. 285, n. 25, p. 19330-7, 2010.

HÉRITIER, C. et al. Contribution of acquired carbapenemhydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 49, n. 8, p. 3198-202, 2005.

HESSE, L. E. et al. The *Acinetobacter baumannii* Znu system overcomes host-imposed nutrient zinc limitation. **Infect Immun.**, v. 87, n. 12, p. e1002021-26, 2019.

HOGEWEG, P. The roots of bioinformatics in theoretical biology. **PLoS Comput Biol**, v. 7, n. 3, p. e1002021, 2011.

HOOD, M. I. et al. Identification of an *Acinetobacter baumannii* zinc acquisition system that facilitates resistance to calprotectin-mediated zinc sequestration. **PLoS Pathog.**, v. 8, p. e1003068, 2012.

HORNSEY, M. et al. Whole-genome comparison of two *Acinetobacter baumannii* isolates from a single patient, where resistance developed during tigecycline therapy. **J Antimicrob Chemother.**, v. 66, n. 7, p. 1499-503, 2011.

HOU, C.; YANG, F. Drug-resistant gene of *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub> and *bla*<sub>OXA-58</sub> in *Acinetobacter baumannii*. **Int J Clin Exp Med.**, v. 8, n. 8, p. 13859-63, 2015.

HOUBEN, E.N.G. et al. Composition of the type VII secretion system membrane complex. **Mol Microbiol.**, v. 86, n. 2, p. 472-84, 2012.

HOWARD, A. et al. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. **Virulence**, v. 3, n. 3, p. 243-50, 2012.

HOWARD-VARONA, C. et al. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. **ISME J.**, v. 11, p. 1511–20, 2017.

HSIAO, W. W. L. et al. Evidence of a large novel gene pool associated with prokaryotic genomic islands. **PLoS Genet.**, v. 1, n. 1, p. e62, 2005.

HU, J.; ZHAO, L.; YANG, M. A GntR family transcription factor positively regulates mycobacterial isoniazid resistance by controlling the expression of a putative permease. **BMC Microbiology**, v. 15, p. 214, 2015.

HU, X. et al. Vi capsular polysaccharide: Synthesis, virulence, and application. **Crit Rev Microbiol**, v. 43, n. 4, p. 440-52, 2017.

HU, Y. et al. The XRE Family transcriptional regulator SttR in *S. suis* is involved in oxidant tolerance and virulence. **Front Cell Infect Microbiol.**, v. 8, p. 452, 2018.

HUA, M. et al. The novel outer membrane protein from OprD/Occ family is associated with hypervirulence of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* ST2/KL22. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2020.

HUANG, Y. et al. Microbial etiology and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia: A multicenter retrospective study in Shanghai. **Clin Infect Dis.**, v. 67, n. 2, p. S146–52, 2018.

HUILLET, E. et al. LadR, a new PadR-related transcriptional regulator from *Listeria monocytogenes*, negatively regulates the expression of the multidrug efflux pump MdrL. **FEMS Microbiol. Lett.**, v. 254, n. 1, p. 87–94, 2006.

HULSEY, C. D.; BENJAMIN, P. K.; HOLLINGSWORTH, P. R. Jr. Species tree estimation and the historical biogeography of heroine cichlids. **Mol Phylogenetics Evol.**, v. 58, p.124-31, 2011.

HYAMS, C. et al. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. **Infect Immun.**, v. 78, p. 704–15, 2010.

IERSEL, L. V.; JONES, M.; KELK, S. A third strike against perfect phylogeny. **Syst Biol.**, v. 68, n. 5, p. 814–27, 2019.

IMAM, S. et al. Identification of surprisingly diverse type IV pili, across a broad range of gram-positive bacteria. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. e28919, 2011.

INOUYE, M. et al. SRST2: rapid genomic surveillance for public health and hospital microbiology labs. **Genome Med.**, v. 6, n. 4, p.90-106, 2014.

ISHTIAQ, S. et al. Molecular detection of *bla*<sub>OXA-23</sub> gene and *bla*<sub>OXA-51</sub> gene in carbapenem resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in patients with ventilator associated pneumonia at tertiary care hospitals. **J Pak Med Assoc.**, v. 71, n. 11, p. 2576-2581, 2021.

ISLER, B. et al. New treatment options against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 63, p. e01110-18, 2018.

IYER, L. M. et al. Evolutionary history and higher order classification of AAA+ ATPases. **J Struct Biol.**, v.146, p. 11–31, 2004.

JACOBS, A. C. et al. Inactivation of phospholipase D diminishes *Acinetobacter baumannii* pathogenesis. **Infect Immun.**, v. 78, p. 1952–62, 2010.

JAHAN, M. I. et al. Draft genome sequence of a carbapenem-resistant clinical *Acinetobacter baumannii* revealing co-existence of four classes of  $\beta$ -lactamases. **J Glob Antimicrob Resist.**, v. 27, p. 329-31, 2021

JAKOBSEN, T. H. et al. Complete genome sequence of the cystic fibrosis pathogen *Achromobacter xylosoxidans* NH44784-1996 complies with important pathogenic phenotypes. **PLoS One.**, v. 8, n. 7, p. e68484, 2013.

JALAL, D. et al. Deciphering multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from a pediatric cancer hospital in Egypt. **mSphere.**, v. 6, n. 6, p. e0072521, 2021.

JIA, H. et al. Characterization of a small plasmid carrying the carbapenem resistance gene *bla* OXA-72 from community-acquired *Acinetobacter baumannii* sequence type 880 in China. **Infect Drug Resist.**, v. 6, n. 12, p. 1545-53, 2019.

JIANG, M. et al. Molecular epidemiology of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in Shandong, China. **Front Microbiol.**, v. 7, p. 1687-96, 2016.

JOUYBARI, M. A. et al. Role of aminoglycoside-modifying enzymes and 16S rRNA methylase (ArmA) in resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates against aminoglycosides. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 54, p. e05992020, 2021.

JU, M. et al. Risk factors for mortality in ICU patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: impact of bacterial cytotoxicity. **J Thorac Dis.**, v. 10, n. 5, p. 2608-17, 2018.

JUMA, N.A; MANNING, G; FORSYTHE, S.J. Desiccation survival of *Acinetobacter* spp. in infant formula. **Food Control**, v. 68, p. 162-166, 2016.

JÜNEMANN, S. et al. Bioinformatics for NGS-based metagenomics and the application to biogas research. **J Biotechnol.**, v. 261, p. 10-23, 2017.

JUNG, J.; PARK, W. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. **Appl Microbiol Biotechnol.**, v. 99, n. 6, p. 2533-48, 2015.

KACHLANY, S. C. et al. Nonspecific adherence by *Actinobacillus cillius* actinomycetemcomitans requires genes widespread in Bacteria and Archaea. **J Bacteriol.**, v. 182, p. 6169–76, 2000.

KADLEC, K; SCHWARZ, S. Antimicrobial Resistance in *Bordetella bronchiseptica*. **Microbiol Spectr.**, v. 6, n. 4, 2018.

KAMINUMA, E. et al. DDBJ progress report. **Nucleic Acids Res.**, v. 39, p. D22–7, 2011.

KANG, J. et al. Effect of phosphoglucosamine mutase on biofilm formation and antimicrobial susceptibilities in *M. smegmatis* glmM gene knockdown strain. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61589, 2013.

KAPLAN, E. et al. Aminoglycoside binding and catalysis specificity of aminoglycoside 2"-phosphotransferase IVa: A thermodynamic, structural and kinetic study. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1860, n. 4, p. 802-813, 2016.

KARAH, N. et al. Database for the ampC alleles in *Acinetobacter baumannii*. **PLoS One.**, v. 12, n. 5, p. e0176695, 2017.

KARAH, N. et al. Emergence of OXA-carbapenemase and 16S rRNA methylase-producing international clones of *Acinetobacter baumannii* in Norway. **J Med Microbiol.**, v.60, p. 515– 21, 2011.

KARAKUZU, Z. et al. Prognostic risk factors in ventilator-associated pneumonia. **Med Sci Monit.**, v. 24, p. 321–8, 2018.

- KARALEWITZ, A. P. A; MILLER, S. I. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* chloramphenicol resistance requires an inner membrane permease. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 62, n. 8, p. e00513-18, 2018.
- KHATTAR, Z. A. et al. Spatiotemporal expression of the putative *MdtABC* efflux pump of *Phototribadus luminescens* occurs in a protease-dependent manner during insect infection. **PLoS One**, v. 14, n. 2, p. e0212077, 2019.
- KHOLODII, G. K. et al. Four genes, two ends, and a *res* region are involved in transposition of Tn5053: a paradigm for a novel family of transposons carrying either a *mer* operon or an integron. **Mol Microbiol.**, v. 17, n. 6, p. 1189-200, 1995.
- KIDWELL, M. G. Transposable elements and the evolution of genome size in eukaryotes. **Genetica**, v. 115, n. 1, p. 49–63, 2002.
- KIM, K. et al. ppGpp signaling plays a critical role in virulence of *Acinetobacter baumannii*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 2122-32, 2021a.
- KIM, N. et al. DksA modulates antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. **Antibiotics.**, v. 10, n. 12, p. 1472, 2021b.
- KIM, S. W. et al. Serum resistance of *Acinetobacter baumannii* through the binding of factor H to outer membrane proteins. **FEMS Microbiol Lett.**, v. 301, p. 224 –31, 2009.
- KO, K. S. et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. **J Antimicrob Chemother.**, v. 60, n. 5, p. 1163-7, 2007.
- KÖHLER, T. et al. Characterization of MexE-MexF-OprN, a positively regulated multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. **Mol. Microbiol.** v. 23, p. 345-354, 1997.
- KOIRALA, J. et al. OXA-23 and OXA-40 producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Central Illinois. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 97, n. 1, p. 114999, 2020.
- KOONIN, E. V. et al. Evolutionary entanglement of mobile genetic elements and host defense systems: guns for hire. **Nat Rev Genet.**, v. 21, n. 2, p. 119-31, 2020.
- KORNELSEN, V.; KUMAR, A. Update on multidrug resistance efflux pumps in *Acinetobacter* spp. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 65, n. 7, p. e0051421, 2021.
- KRAUSE, K. M. et al. Aminoglycosides: an overview. **Cold Spring Harbor Perspect Med.**, v. 6, n. 6, p. a027029, 2016.



- KUDRYASHEV, M. Structure of the type VI secretion system contractile sheath. **Cell**, v. 160, n. 5, p. 952-962, 2015.
- KUDRYASHEV, M. et al. Structure of the Type VI secretion system contractile sheath. **Cell**, v. 160, n. 5, p. 952-62, 2015.
- KYRIAKIDIS, I. et al. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. **Pathogens**, v. 10, n. 3, p. 373, 2021.
- LA SCOLA, B. et al. Sequencing of the *rpoB* gene and flanking spacers for molecular identification of *Acinetobacter* species. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, n. 3, p. 827-32, 2006.
- LAMBRECHT, J. A; SCHMITZ, G. E; DOWNS, D. M. RidA proteins prevent metabolic damage inflicted by PLP-dependent dehydratases in all domains of life. **mBio.**, v. 4, n. 1, p. e00033-13, 2013.
- LAND, M. et al. Insights from 20 years of bacterial genome sequencing. **Funct Integr Genomics.**, v. 15, n. 4, p. 141-61, 2015.
- LANDRUM, M. J. et al. ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence. **Nucleic Acids Research.**, v. 4, n. 46, p. D1062-67, 2018.
- LANG, A. S; ZHAXYBAYEVA, O.; BEATTY, J. T. Gene transfer agents: phage-like elements of genetic exchange. **Nature**, v. 10, p. 472-82, 2012.
- LANG, K. S. et al. Novel florfenicol and chloramphenicol resistance gene discovered in Alaskan soil by using functional metagenomics. **Appl Environ Microbiol.**, v. 76, n. 15, p. 5321-26, 2010.
- LARI, A.R; ARDEBILI, A; HASHEMI, A. *AdeR-AdeS* mutations & overexpression of the *AdeABC* efflux system in ciprofloxacin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **Indian J Med Res.**, v. 147, n. 4, p. 413-421, 2018.
- LASA, I.; PENADES, J. R. Bap: a family of surface proteins involved in biofilm formation. **Res Microbiol.**, v. 157, p. 99-107, 2006.
- LAU, C. K. Y; KREWULAK, K. D; VOGEL, H. J. Bacterial ferrous iron transport: the Feo system. **FEMS Microbiol Rev.**, v. 40, n. 2, p. 273-98, 2016.
- LAU, G. W. et al. The role of pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Trends Mol Med.**, v. 10, n. 12, p. 599-606, 2004.
- LAWRENCE, J. G; HENDRICKSON, H. Lateral gene transfer: when will adolescence end? **Mol. Microbiol.**, v. 50, p. 739-49, 2003.

LEE, C.R. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Front Cell Infect Microbiol.**, v. 7, p. 55, 2017.

LEE, H. Y. et al. Widespread of Tn2006 in an AbaR4-type resistance island among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 40, p. 163–7, 2012.

LEE, J. C. et al. The prevalence of trimethoprim-resistance-conferring dihydrofolate reductase genes in urinary isolates of *Escherichia coli* in Korea. **J Antimicrob Chemother.**, v. 47, n. 5, p. 599-604, 2001.

LEE, K. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. **Yonsei Med J.**, v. 52, n. 6, p. 879-91, 2011.

LEE, Y. et al. Prediction of putative resistance islands in a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 2 clinical isolate. **Ann Lab Med.**, v. 36, n. 4, p. 320-4, 2016.

LEE, Y. T. et al. Emergence of carbapenem-resistant non-baumannii species of *Acinetobacter* harboring a gene *bla<sub>oxa-51</sub>-like* gene that is intrinsic to *A. baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 56, n. 2, p. 1124-7, 2012.

LEIMAN, P. G. et al. Type VI secretion apparatus and phage tail-associated protein complexes share a common evolutionary origin. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 106, p. 4154–59, 2009.

LEINONEN, R. et al. The European nucleotide archive. **Nucleic Acids Res.**, v. 39, p. D28–D31, 2011.

LEITE, G. C. **Determinação dos efeitos das combinações antimicrobianas contra isolados de *Acinetobacter baumannii* multidrogas resistentes com avaliação dos mecanismos de resistência.** 2016. 153 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

LESCURE, F-X. et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. **Lancet Infect Dis.**, v. 20, n. 6, p. 697-706, 2020.

LESNIAK, J.; BARTON, W. A; NIKOLOV, D. B. Structural and functional features of the *Escherichia coli* hydroperoxide resistance protein OsmC. **Protein Sci.**, v.12, p. 2838–43, 2003.

LETUNIC, I.; BORK, P. Interactive tree of life (iTOL) v3: an online tool for the display and annotation of phylogenetic and other trees. **Nucleic Acids Res.**, v. 44, n. W1, p. W242–W245, 2016.

- LÉVESQUE, C. et al. PCR Mapping of integrons reveals several novel combinations of resistance genes. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 39, n. 1, p. 185–91, 1995.
- LI, H. et al. Evolution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* revealed through whole-genome sequencing and comparative genomic analysis. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 59 p. 1168-176, 2015.
- LI, L.; STOECKERT, C. J; ROOS, D. S. OrthoMCL: identification of ortholog groups for eukaryotic genomes. **Genome Res.**, v. 13, n. 9, p. 2178–89, 2003.
- LI, X.Z; NIKAIDO, H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: An update. **Drugs**, v. 69, n. 12, p. 1555–1623, 2009.
- LIANG, X. et al. VgrG-dependent effectors and chaperones modulate the assembly of the type VI secretion system. **PLoS Pathog.**, v. 17, n. 12, p. e1010116, 2021.
- LIEBERT, C. A; HALL, R. M; SUMMERS, A. O. Transposon Tn21, flagship of the floating genome. **Microbiol Mol Biol Rev.**, v. 63, n. 3, p. 507-522, 1999.
- LIMA, W. G; BRITO, J. C. M; NIZER, W. S. C. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: Two problems, one solution? **Med Hypotheses.**, v. 144, p. 110139-40, 2020.
- LIN, Y. C. et al. Differences in carbapenem resistance genes among *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* genospecies 3 and *Acinetobacter* genospecies 13TU in Taiwan. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 35, p. 439 –43, 2010.
- LIU, M. L. et al. The sensor kinase BfmS mediates virulence in *Acinetobacter baumannii*. **J Microbiol Immunol Infect.**, v. 47, n. 4, p. 275–81, 2014.
- LITHGOW, J. K. et al. Role of a cysteine synthase in *S. aureus*. **J Bacteriol.**, v. 186, n. 6, p. 1579-90, 2004.
- LIU, B. et al. VFDB 2019: a comparative pathogenomic platform with an interactive web interface. **Nucleic Acids Res.**, v. 47, n. D1, p. D687–92, 2019.
- LIU, C. C. et al. The fimbrial protein is a virulence factor and potential vaccine antigen of *Avibacterium paragallinarum*. **Avian Dis.**, v. 60, n. 3, p. 645-55, 2016.
- LIU, F. et al. Zonula occludens toxins and their prophages in *Campylobacter* species. **Gut Pathog.**, v. 8, p. 43, 2016
- LIU, L. et al. Comparison of next-generation sequencing systems. **J Biomed Biotechnol.**, v. 2012, n. 5, p. 251364, 2012.
- LIU, X. et al. Crystal structures of RidA, an important enzyme for the prevention of toxic side products. **Sci Rep.**, v. 6, p. 30494, 2016.

- LIU, Y. et al. Cropping system exerts stronger influence on antibiotic resistance gene assemblages in greenhouse soils than reclaimed wastewater irrigation. **J Hazard Mater.**, v. 425, p. 128046, 2022.
- LIU, Y. M. et al. Comparison between bacteremia caused by *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis*. **J Microbiol Immunol Infect.**, v. 50, n. 1, p., 62–7, 2017.
- LOB, S. H. et al. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 47, p. 317–23, 2016.
- LOEHFELM, T. W.; LUKE, N. R.; CAMPAGNARI, A. A. Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein. **J Bacteriol.**, v. 190, p. 1036–44, 2008.
- LOH, B. et al. A biological inventory of prophages in *A. baumannii* genomes reveal distinct distributions in classes, length, and genomic positions. **Front Microbiol.**, v. 11, p. 579802, 2020.
- LOMBARDO, M. N. et al. Crystal structures of trimethoprim-resistant DfrA1 rationalize potent inhibition by propargyl-linked antifolates. **ACS Infect Dis.**, v. 2, n. 2, p. 149-56, 2016.
- LONERGAN, Z. R.; PALMER, L. D.; SKAAR, E. P. Histidine utilization is a critical determinant of *Acinetobacter* pathogenesis. **Infect Immun.**, v. 88, n. 7, p. e00118-20, 2020.
- LÓPEZ-LEAL, G. et al. Prophages encode antibiotic resistance genes in *Acinetobacter baumannii*. **Microb Drug Resist.**, v. 26, n. 10, p. 1275–1277, 2020.
- LPSN BACTERIO.NET. List of prokaryotic names with standing in nomenclature. 2020. Disponível em: <https://lpsn.dsmz.de/genus/acinetobacter>. Acessado em: 07 de abril de 2022.
- LU, J. et al. Spread of the florfenicol resistance floR gene among clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates in China. **Antimicrob Resist Infect Control.**, v. 7, p. 127, 2018.
- LU, J. et al. Structural basis of specific TraD-TraM recognition during F plasmid-mediated bacterial conjugation. **Mol Microbiol.**, v. 70, n. 1, p. 89-99, 2008.
- LU, W. J.; HSU, P. H.; LIN, H. T. V. A novel cooperative metallo- $\beta$ -lactamase fold metallohydrolase from pathogen *Vibrio vulnificus* exhibits  $\beta$ -lactam antibiotic-degrading activities. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 65, n. 9, p. e0032621, 2021.
- LUO, L. et al. Efflux pump overexpression in conjunction with alternation of outer membrane protein may induce *Acinetobacter baumannii* resistant to imipenem. **Chemotherapy**, v. 57, p. 77–84, 2011.

- LYTVYNENKO, I. et al. Molecular basis of polyspecificity of the small multidrug resistance efflux pump *AbeS* from *Acinetobacter baumannii*. **J Mol Biol.**, v. 428, n. 3, p. 644-57, 2016.
- MAAMAR, E. et al. NDM-1- and OXA-23- producing *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients in Tunisia. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 52, n. 6, p. 910-5, 2018.
- MACK, D. et al. The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear beta-1,6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis. **J Bacteriol.**, v. 178, p. 175–83, 1996.
- MADIGAN, M.T. et al. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1160 p.
- MAGILL, S. S. et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. **N Engl J Med.**, v. 370, p. 1198–208, 2014.
- MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect.**, v. 18, p. 268–81, 2012.
- MAGNET, S; COURVALIN, P; LAMBERT, T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 45, n. 12, p. 3375-80, 2001.
- MAGRINI, V. et al. The *aadA* gene of plasmid R100 confers resistance to spectinomycin and streptomycin in *Myxococcus xanthus*. **J Bacteriol.**, v.180, n. 24, p. 6757-60, 1998.
- MAHILLON, J.; CHANDLER, M. Insertion sequences. **Microbiol Mol Biol Rev.**, v. 62, n. 3, p. 725-74, 1998.
- MAIRA-LITRAN, T. et al. Immunochemical properties of the staphylococcal poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide. **Infect Immun.**, v. 70, p. 4433–40, 2002.
- MALATHI, K.; ANBARASU, A.; RAMAIAH, S. Exploring the resistance mechanism of imipenem in carbapenem hydrolysing class D beta-lactamases OXA-143 and its variant OXA-231 (D224A) expressing *Acinetobacter baumannii*: An in-silico approach. **Comput Biol Chem.**, v. 67, p. 1-8, 2017.
- MANCILLA-ROJANO, J. et al. Whole-genome sequences of five *Acinetobacter baumannii* strains from a child with leukemia M2. **Front Microbiol.**, v. 10, n. 6, p. 132, 2019.
- MARDIS, E. R. A decade's perspective on DNA sequencing technology. **Nature**, v. 470, n. 73, p. 198-203, 2011.

- MARDIS, E. R. Next-generation sequencing platforms. **Annu Rev Anal Chem.**, v. 6, p. 287–303, 2013.
- MARGULIES, M. et al. Genome sequencing in open microfabricated high density picoliter reactors. **Nature**, v. 437, n. 7057, p. 376-80, 2005.
- MARI-ALMIRALL, M. et al. MALDI-TOF/MS identification of species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group revisited: inclusion of the novel *A. seifertii* and *A. dijkshoorniae* species. **Clin Microbiol Infect.**, v. 23, n. 3, p. 210.e1-210.e9, 2017.
- MARTÍNEZ, P.; MATTAR, S. Imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the ISAbal-bla OXA-23,51 and ISAbal-bla ADC-7 genes in Monteria, Colombia. **Braz J Microbiol.**, v. 43, n. 4, p. 1274-80, 2012.
- MARTINS N. et al. Association of class 1 and 2 integrons with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* international clones and *Acinetobacter nosocomialis* isolates. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 59, p. 698–701, 2015.
- MATARUCO, M. M. **Perfil de suscetibilidade, genes de resistência aos aminoglicosídeos e similaridade genética em amostras de *Acinetobacter baumannii* isoladas em um Hospital Terciário.** 2015.86 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, São José do Rio Preto, 2015.
- MATOS, A. P. et al. Genetic characterization of plasmidborne blaOXA-58 in distinct *Acinetobacter* species. **mSphere.**, v. 4, p. e00376–19, 2019.
- MATOS, R. C. et al. *Enterococcus faecalis* prophage dynamics and contributions to pathogenic traits. **PLOS Gen.**, v. 9, p. e1003539, 2013.
- MATSUNAGA, N. *Acinetobacter* spp. **Nihon Rinsho**, v. 70, n. 2, p. 236-42, 2012.
- MAZEL, D. Integrons: agents of bacterial evolution. **Nat Rev Microbiol.**, v. 4, p. 608–20, 2006.
- MBELLE, N. M. et al. Pathogenomics and evolutionary epidemiology of multi-drug resistant clinical *Klebsiella pneumoniae* isolated from Pretoria, South Africa. **Sci Rep.**, v. 10, n. 1, p. 1232, 2020.
- MBELLE, N.M. et al. The resistome, mobilome, virulome and phylogenomics of multidrug-resistant *Escherichia coli* clinical isolates from Pretoria, South Africa. **Sci Rep.**, v. 9, p. 16457, 2019.

- McCONNELL, M. J. et al. Quantitative real-time PCR for detection of *Acinetobacter baumannii* colonization in the hospital environment. **J Clin Microbiol.**, v. 50, n.4, p.1412–14, 2012.
- MCKAY, S. J.; VERGARA, I. A.; STAJICH, J. E. Using the generic synteny browser (GBrowse\_syn). **Curr Protoc Bioinformatics.**, v. 31, n. 1, p. 9.12.1–9.12.25, 2010.
- MEDINI, D. et al. Microbiology in the post-genomic era. **Nature Rev Microbiol.**, v. 6, n. 6, p. 419–30, 2008.
- MEREDITH, T. C.; WOODARD, R. W. Characterization of *Escherichia coli* D-arabinose 5-phosphate isomerase encoded by kpsF: implications for group 2 capsule biosynthesis. **Biochem J.**, v. 395, n. 2, p. 427-32, 2006.
- MICHEL-BRIAND, Y.; BAYSSE, C. Te pyocins of *Pseudomonas aeruginosa*. **Biochimie**, v. 84, p. 499–510, 2002.
- MIL-HOMENS, D. et al. Stress response protein BolA influences fitness and promotes *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium virulence. **Appl Environ Microbiol.** v. 84, n. 8, p. e02850-17, 2018.
- MILLER, M. B; BASSLER, B. L. Quorum sensing in bacteria. **Annu Rev Microbiol.**, v. 55, p. 165–99, 2001.
- MISHRA, N. N. et al. Perturbations of phosphatidate cytidyltransferase (CdsA) mediate daptomycin resistance in *Streptococcus mitis/oralis* by a novel mechanism. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 61, n. 4, p. e02435-16, 2017.
- MISRA, H. S.; RAJPUROHIT, Y. S; KHAIRNAR, N. P. Pyrroloquinoline-quinone and its versatile roles in biological processes. **J Biosciences.**, v. 37, n. 2, p. 313–25, 2012.
- MOBASSERI, P. et al. Distribution and expression of efflux pump gene and antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Arch Clin Infect Dis.**, v. 5, p. e67143, 2018.
- MOLLERACH, M.; LOPEZ, R.; GARCIA, E. Characterization of the *galU* gene of *Streptococcus pneumoniae* encoding a uridine diphosphoglucose pyrophosphorylase: a gene essential for capsular polysaccharide biosynthesis. **J Exp Med.**, v.188, n. 11, p. 2047–56, 1998.
- MOREAU, V. H. Busca bibliográfica na internet: Uso da base de dados PUBMED no centro nacional de informação, biotecnologia, Instituto Nacional de Saúde (NCBI,NIH). **Diálogos & Ciência**, v. 5, n. 11, 2007.
- MOREIRA SILVA, G. et al. Pneumonia adquirida na comunidade numa criança saudável por *Acinetobacter*. **Rev Port Pneumol.**, v. 18, n. 2, p. 96-8, 2012.

MOREIRA, L. M. (Org.). **Ciências Genômicas: fundamentos e aplicações**. 1ª ed. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética. 2015. 403 p.

MOROZOVA, O.; MARRA, M. A. Applications of next-generation sequencing technologies in function genomics. **Genomics**, v. 92, n. 5, p. 255–64, 2008.

MORTENSEN, B. L. et al. *Acinetobacter baumannii* response to host-mediated zinc limitation requires the transcriptional regulator Zur. **J Bacteriol.**, v. 196, n. 14, p. 2616–26, 2014.

MOTHERWAY, M. O. et al. Functional genome analysis of *Bifidobacterium breve* UCC2003 reveals type IVb tight adherence (Tad) pili as an essential and conserved host-colonization factor. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.108, n. 27, p. 11217-22, 2011.

MUGNIER, P. D. et al. Worldwide dissemination of the gene *bla<sub>oxa-23</sub>* carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. **Emerg Infect Dis.**, v. 16, n. 1, p. 35–40, 2010.

MUGNIER, P. D.; POIREL, L.; NORDMANN, P. Functional analysis of insertion sequence IS<sub>Aba1</sub>, responsible for genomic plasticity of *Acinetobacter baumannii*. **J Bacteriol.**, v. 191, n. 7, p. 2414-18, 2009.

NAGAKUBO, S. et al. The putative response regulator BaeR stimulates multidrug resistance of *Escherichia coli* via a novel multidrug exporter system, MdtABC. **J Bacteriol.**, v. 184, n. 15, p. 4161-7, 2002.

NAJAR PEERAYEH, S.; KARMOSTAJI, A. Molecular identification of resistance determinants, integrons and genetic relatedness of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitals in Tehran, Iran. **Jundishapur J Microbiol.**, v.8, n.7, p. e2702, 2015.

NAPIER, B. A. et al. Clinical use of colistin induces cross-resistance to host antimicrobials in *Acinetobacter baumannii*. **mBio.**, v. 4, n. 3, p. e00021-13, 2013.

NASROLAHEI, M. et al. Distribution of *bla<sub>(OXA-23)</sub>*, IS<sub>Aba</sub>, Aminoglycosides resistant genes among burned & ICU patients in Tehran and Sari, Iran. **Ann Clin Microbiol Antimicrob.**, v. 13, p. 38, 2014.

NAZAROV, S. et al. Cryo-EM reconstruction of Type VI secretion system baseplate and sheath distal end. **EMBO J.**, v. 37, n. 4, p. e201797103, 2017.

NEBREDAMAYORAL, T. et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. **Enferm Infecc Microbiol Clín.**, v. 40, n. 4, p. 158-165, 2022.

NEMEC, A. et al. *Acinetobacter seifertii* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex isolated from human clinical specimens. **Int J Syst Evol Microbiol.**, v. 63, n. 3, p. 934–42, 2015.



NEMEC, A. et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter Pittii* sp. Nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter Nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). **Res Microbiol.**, v. 162, n. 4, p. 393-404, 2011.

NGUYEN, T. K.; TRAN, N. P; CAVIN, J. F. Genetic and biochemical analysis of PadR-padC promoter interactions during the phenolic acid stress response in *Bacillus subtilis* 168. **J Bacteriol.**, v. 193, p. 4180–91, 2011.

NICOLAS, E. et al. The Tn3-family of replicative transposons. **Microbiol Spectr.**, v. 3, n. 4, 2015.

NIE, D. et al. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. **J Biomed Sci.**, v. 27, n. 1, p. 26, 2020.

NIKOISKAYA, A. N; GALPERIN, M. Y. A novel type of conserved DNA-binding domain in the transcriptional regulators of the AlgR\AgrA\LyER Family. **Nucleic Acids Res.**, v. 30, n. 11, p. 2453-59, 2002.

NITZAN, Y.; DEUTSCH, E. B; PECHATNIKOV, I. Diffusion of beta-lactam antibiotics through oligomeric or monomeric porin channels of some Gram-negative bacteria. **Curr Microbiol.**, v. 45, p. 446 –55, 2002.

NIU, C. et al. Isolation and characterization of an autoinducer synthase from *Acinetobacter baumannii*. **J Bacteriol.**, v. 190, n. 9, p. 3386–92, 2008.

NOGBOU, N.D. et al. Whole-Genome Sequencing of a Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strain Isolated at a Tertiary Health Facility in Pretoria, South Africa. **Antibiotics (Basel)**, v. 11, n. 5, p. 594, 2022.

NORTON, M. D; SPILKIA, A. J; GODOY, V. G. Antibiotic resistance acquired through a DNA damage-inducible response in *Acinetobacter baumannii*. **J Bacteriol.**, v. 195, n. 6, p. 1335-45, 2013.

NOWAK, P.; PALUCHOWSKA, P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance – role of carbapenemases. **Folia Histochem Cytobiol.**, v. 54, n. 2, p. 61-74, 2016.

NURK, S. et al. Assembling single-cell genomes and mini-metagenomes from chimeric MDA products. 10.1089/cmb.2013.0084. **J Comput Biol.**, v. 20, p. 714–37, 2013.

NUTMAN, A. et al. Evaluation of carriage and environmental contamination by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Clin Microbiol Infect.**, v. 22, p. e5-949, 2016.

OBINATA, H; SUGIMOTO, A; NIWA, S. Streptothricin acetyl transferase 2 (*Sat2*): A dominant selection marker for *Caenorhabditis elegans* genome editing. **PLoS One**, v. 13, n. 5, p. e0197128, 2018.

OLIVEIRA, R.; MARUYAMA S. A. T. Controle de infecção hospitalar: histórico e papel do estado. **Rev Eletr Enf.**, v. 10, n. 3, p. 775-83, 2008.

OLIVEIRA, A. C. et al. Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em terapia intensiva. **Rev Epidemiol Control Infec.**, v. 7, n. 2, p., 597-8, 2017.

OLIVER, G. R.; HART, S. N.; KLEE, E. W. Bioinformatics for clinical Next Generation Sequencing. **Clin Chem.**, v. 61, n. 6, p. 124–35, 2015.

ORTIZ, A. T. et al. Genomic signatures of pre-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Nature**, v. 12, n. 1, p. 7312, 2021.

OWLIA, P. et al. ESBL- and MBL-mediated resistance in *Acinetobacter baumannii*: a global threat to burn patients. **Le Infezioni in Medicina**, n. 3, p. 182-187, 2012.

PADAN, E. et al. Alkaline pH homeostasis in bacteria: new insights. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1717, p. 67–88, 2005.

PADOVEZEI, M. C; FORTALEZA C. M. C. B. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. **Rev Saúde Pública.**, v. 48, n. 6, p. 995-1001, 2014.

PAGANO, M et al. High endemic rates of OXA-23-producing-carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates caused by the persistence of major clones in hospitals in a Brazilian city 5 years after an outbreak. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 36, n. 7, p. 860-2, 2015.

PAGANO, M. et al. Carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* carrying the ISAb<sub>1</sub> upstream *bla*<sub>oxa-51</sub>-like gene in Porto Alegre: southern Brazil. **Epidemiol Infect.**, v. 141, n. 2, p. 1–4, 2012.

PAGANO, M. et al. Emergence of *Acinetobacter baumannii* ST730 carrying the *bla*<sub>OXA-72</sub> gene in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz.**, v. 111, n. 9, p. 597-98, 2016.

PAGANO, M. et al. Emergence of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* belonging to high-risk clones (CC15 and CC79) in different brazilian states. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 38, n. 2, p. 252-4, 2017.

PAGANO, M. et al. High endemic rates of OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates caused by the persistence of major clones in hospitals in a Brazilian city 5 years after an outbreak. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, 36, n. 7, p. 860-2, 2015.

- PAGANO, M.; MARTINS, A. F.; BARTHA, A. L. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. **B J Micro Biol.**, v. 47, p. 785–92, 2016.
- PAGE, R. D. M; HOLMES, E. C. **Molecular Evolution: a Phylogenetic Approach**. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1998. 352 p.
- PANTA, P. R. et al. A DedA family membrane protein is required for *Burkholderia thailandensis* colistin resistance. **Front Microbiol.**, v. 10, p. 2532, 2019.
- PAO, S. S. et al. Major facilitator superfamily. **Microbiol Mol Biol Rev.**, v. 62, n. 1, p.1-34, 1998.
- PAPENFORT, K.; BASSLER, B. L. Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. **Nat Rev Microbiol.**, v. 14, n. 9, p. 576–88, 2016.
- PAPP-WALLACE, K. M. et al. Carbapenems: past, present, and future. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 55, n. 11, p. 4943– 60, 2011.
- PAREEK, C. S; SMO CZYNSKI, R.; TRETYN, A. Sequencing technologies and genome sequencing. **J Appl Genet.**, v. 52, n. 4, p. 413-35, 2011.
- PARK, D.R. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. **Respir Care.**, v. 50, n. 7, p. 932-52, 2005.
- PARTE, A.C. et al. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. **Int J Syst Evol Microbiol.**, v. 70, n. 11, p. 5607-12, 2020.
- PARTHASARATHY, A. et al. A three-ring circus: metabolism of the three proteogenic aromatic amino acids and their role in the health of plants and animals. **Front Mol Biosci.**, v. 5, p. 29, 2018.
- PARTRIDGE, S. R. Analysis of antibiotic resistance regions in Gram-negative bacteria. **FEMS Microbiol Rev.**, v. 35, n. 5, p. 820–55. 2011.
- PARTRIDGE, S. R. Correctly identifying the streptothricin resistance gene cassette. **J Clin Microbiol.**, v. 43, n. 8, p. 4298–300, 2005.
- PARTRIDGE, S. R. et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. **Clin Microbiol Rev.**, v. 31, n. 4, p. e00088-17, 2018.
- PATON, J. C; TRAPPETTI, C. *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide. **Microbiol Spectr.**, v. 7, n. 2, 2019.
- PELEG, A. Y; SEIFERT, H.; PATERSON, D. L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. **Clin Microbiol.**, v. 21, n. 3, p. 538–82, 2008.

- PENG, N. et al. The exopolysaccharide-eDNA interaction modulates 3D architecture of *Bacillus subtilis* biofilm. **BMC Microbiol.**, v. 20, n. 1, p. 115, 2020.
- PENWELL, W. F. et al. Discovery and characterization of new hydroxamate siderophores, baumannoferrin A and B, produced by *Acinetobacter baumannii*. **Chembiochem.**, v. 16, p. 1896–904, 2015.
- PEREIRA, F. G. F. et al. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em uma unidade de terapia intensiva. **Visa em Debate.**, v. 4, n. 1, p. 70-7, 2016.
- PEREIRA, R. M. M.; OLIVEIRA, W. S.; SANTIAGO, I. F. Covid-19 e infecções relacionadas à assistência à saúde. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 2, p. 43, 2021.
- PEREIRA, V. M. Y. **Reconstrução filogenética de procariotos com base em famílias de genes homólogos**. 2017. 113f. Tese (Mestrado em Ciências) - Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
- PEREZ, F. et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 51, n. 10, p. 3471–84, 2007.
- PEREZ, S. et al. Increase in hospital-acquired carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection and colonization in an acute care hospital during a surge in COVID-19 admissions — New Jersey, February–July 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 69, n. 48, p. 1827–31, 2020.
- PÉRICHON, B. et al. Identification of 50 class D  $\beta$ -lactamases and 65 *Acinetobacter*-derived cephalosporinases in *Acinetobacter* spp. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 58, n. 2, p. 936-49, 2014.
- PETERSON, K. M; MEKALANOS, J. J. Characterization of the *Vibrio cholerae* ToxR regulon: identification of novel genes involved in intestinal colonization. **Infect Immun.**, v. 56, p. 2822-29, 1998.
- PEZZA, L. et al. Determinação simultânea de resíduos de cloranfenicol, tianfenicol e florfenicol em leite bovino por cromatografia eletrocínética micelar. **Quim Nova.**, v. 29, n. 5, p. 926-31, 2006.
- PHILIPPART, F. et al. Decreased risk of ventilator-associated pneumonia in sepsis due to intra-abdominal infection. **PLoS One**, v. 4, n. 10, p. 9-24, 2015.
- PIEPENBRINK, K.H. et al. DNA Uptake by Type IV Filaments. **Front Mol Biosci.**, v. 6, p. 1-13, 2019.
- PIERRO, M. D. et al. Zonula occludens toxin structure-function analysis. Identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. **J Biol Chem.**, v. 276, n. 22, p. 19160-5, 2001.

PILLONETTO, M. et al. First report of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* sequence type 25 in Brazil. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 58, n. 12, p. 7592–4, 2014.

PINTO, J. F. C. **Epidemiologia molecular do vírus da imunodeficiência humana do tipo i: métodos de inferência filogenética**. 2004. 69f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

POIREL, L.; BONNIN, R. A.; NORDMANN, P. Analysis of the resistome of a multidrug-resistant NDM-1-producing *Escherichia coli* strain by high-throughput genome sequencing. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 55, n. 9, p. 4224-29, 2011.

POIREL, L.; DECOUSSER, J. W.; NORDMANN, P. Insertion sequence ISEcp1B is involved in expression and mobilization of a blaCTX-M  $\beta$ -lactamase gene. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 47, n. 9, p. 2938–45, 2003.

POIREL, L.; LARTIGUE, M. F.; DECOUSSER, J. W.; NORDMANN, P. ISEcp1B-mediated transposition of blaCTX-M in *Escherichia coli*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 49, n. 1, p. 447–450, 2005.

POLOTTO, M. **Investigação de genes de resistência a carbapenêmicos e aminoglicosídeos e tipagem molecular de amostras de *Acinetobacter baumannii* isoladas de pacientes internados em unidades de terapia intensiva de um hospital terciário**. 2014. 109 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, São José do Rio Preto, 2014.

PORTO, J. E. et al. **Controle da qualidade de vacinas pneumocócicas conjugadas 10-valente: revisão sistemática da literatura**. 2017. 94 f. Especialização (Especialista em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

POSSIK, E. et al. Phosphoglycolate phosphatase homologs act glycerol-3-phosphate phosphatase to control stress and healthspan in *C. elegans*. **Nature**, v. v.13, n. 1, p. 177, 2022.

POST, V.; WHITE, P. A.; HALL, R. M. Evolution of AbaR-type genomic resistance islands in multiply antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii*. **J Antimicrob Chemother.**, v. 65, n. 6, p. 1162–70, 2010.

POTRON, A.; POIREL, L.; NORDMANN, P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 45, p. 568–85, 2015.

PRIEBE, G.P. et al. The *galU* Gene of *Pseudomonas aeruginosa* is required for corneal infection and efficient systemic spread following pneumonia but not for infection confined to the lung. **Infect Immun.**, v. 72, n. 7, p. 4224-32, 2004.

PROSCHAK, A. et al. Structure and biosynthesis of fimsbactins A-F, siderophores from *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter baylyi*. **ChemBiochem.**, v. 14, p. 633–8, 2013.

PROSDOCIMI, F. et al. Bioinformática: manual do usuário. **Biotecnologia Clínica & Desenvolvimento**, v. 5, n. 29, p. 12-25, 2002.

PU, L. et al. Comparative genomic analysis and multi-drug resistance differences of *Acinetobacter baumannii* in Chongqing, China. **Infect Drug Resist.**, v.12, p. 2827-38, 2019.

QI, J.; LUO, H.; HAO, B. CVTree: a phylogenetic tree reconstruction tool based on whole genomes. **Nucleic Acids Res.**, v. 32, n. 2, p. W45–7, 2004.

QI, J.; WANG, B.; HAO, B. L. Whole genome prokaryote phylogeny without sequence alignment: a K-string composition approach. **J Mol Evol.**, v. 58, p. 1–11, 2004.

QI, L. Relationship between antibiotic resistance, biofilm formation, and biofilm specific resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Front Microbiol.**, v. 7, p. 483-93, 2016.

QIN, Z. et al. A role for antibiotic biosynthesis monooxygenase domain proteins in fidelity control during aromatic polyketide biosynthesis. **Nature**, v. 10, n. 1, p. 3611, 2019.

QUAN, G. et al. Zinc uptake system ZnuACB is essential for maintaining pathogenic phenotype of F4ac + enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) under a zinc restricted environment. **Vet Res.**, v. 51, n. 1, p. 127, 2020.

RAHBAR, M. R. et al. Pierce into the native structure of Ata, a trimeric autotransporter of *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978. **Inter J Peptide Res Therap.**, v. 26, p. 1269–82, 2020.

RAJPUROHIT, Y. S; DESAL, S. S; MISRA, H. S. Pyrroloquinoline quinone and a quinoprotein kinase support  $\gamma$ -radiation resistance in *Deinococcus radiodurans* and regulate gene expression. **J Basic Microbiol.**, v. 53, n. 6, p. 518-31, 2013.

RAMIREZ, M.S. et al. Increasing frequency of class 1 and 2 integrons in multidrug-resistant clones of *Acinetobacter baumannii* reveals the need for continuous molecular surveillance. **Int J Antimicrob Agents.**, v.37, p. 175–177, 2011.

RAMIREZ, M.S; TOLMASKY, M.E. Aminoglycoside modifying enzymes. **Drug Resist Updat.**, v. 13, n. 6, p. 151-71, 2010.

RAMOS, J. L. et al. The TetR family of transcriptional repressor. **Microbiol Mol Biol Rev.**, v. 69, n. 2, p. 326-56, 2005.

RAMOS, J. N. **Análise da diversidade genética e caracterização da resistência aos antimicrobianos em *Corynebacterium striatum***. 2018. 210 f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

RAMOS, P. M.; VELILLA, S. M. Aminoglycoside resistance by *aph(3')-Vla* and *aac(3')-II* genes in *Acinetobacter baumannii* isolated in Montería, Colombia. **Salud Uninorte**, v. 28, n. 2, p. 209-217, 2012.

RANGEL, K. et al. Coinfection with *Acinetobacter baumannii* carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible strains. **Clin Microbiol Newsl.**, v. 40, n. 1, p. 6-7, 2018.

RARO, O. H. F. et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination in an intensive care unit. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 50, n. 2, p. 167-72, 2017.

RAYNAUD, C. et al. Phospholipases C are involved in the virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. **Mol Microbiol.**, v. 45, n. 1, p. 203-17, 2002.

RENSING, C. et al. CopA: An *Escherichia coli* Cu(I)-translocating P-type ATPase. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 97, n. 2, p. 652-6, 2000.

RETIEF, J. D. Phylogenetic analysis using PHYLIP. **Methods Mol Biol.**, v. 132, p. 243–58, 2000.

REUVEN, N. B; TOMER, G.; LIVNEH, Z. The mutagenesis proteins UmuD' and UmuC prevent lethal frameshifts while increasing base substitution mutations. **Molecular Cell**, v. 2, n. 2, p. 191-99, 1998.

RICCIARDI, R.; RICCIARDI, A. M.; DANZI, G. *In vitro* activity of tigecycline against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **Infezioni in Medicina**, v. 4, p. 236-9, 2009.

RICE, L. B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. **J Infect Dis.**, v. 197, n. 8, p. 1079-81, 2008.

RIM, J. H. et al. Insufficient discriminatory power of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-ofFlight Mass Spectrometry dendrograms to determine the clonality of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from an Intensive Care Unit. **Biomed Res Int.**, v. 2015, p.1–8, 2015.

RIZK; M; EL-KHIER, N.A. Aminoglycoside Resistance Genes in *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. **Clin Lab.**, v. 65, p. 7, 2019.

ROBERTS, S. A.; FINDLAY, R.; LANG, S. D. Investigation of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. **J Hospital Infection.**, v. 48, p. 228-32, 2001.

ROBINSON, A. et al. Essential biological processes of an emerging pathogen: DNA replication, transcription, and cell division in *Acinetobacter* spp. **Microbiol Mol Biol Re.**, v. 74, n. 2, p. 273–97, 2010.

ROCA, I. et al. The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace. **Front Microbiol.**, v. 3, p. 148-78, 2012.

ROCHA, I. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clones persist on hospital inanimate surfaces. **Brazilian J Infect Dis.**, v. 22, p. 438–41, 2018.

RODRIGUEZ, C.H. et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in South America. **J Med Microbiol.** n. 65, p. 1088–91, 2016.

RODRIGUEZ, C.H.; NASTRO, M.; FAMIGLIETTI, A. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. **Rev Argent Microbiol.**, v. 50, n. 3, p. 327–33, 2018.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, J.-M. et al. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 54, n. 8, p. 3484–8, 2010.

ROGERS, D. et al. Histone-like nucleoid-structuring protein (H-NS) regulatory role in antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Sci Rep.**, v. 11, n. 1, p. 18414, 2021.

ROLAIN, J. M. et al. Real-time sequencing to decipher the molecular mechanism of resistance of a clinical pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolate from Marseille, France. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 57, p. 592–96, 2013.

ROLAIN, J. M. et al. Genomic analysis of an emerging multiresistant *Staphylococcus aureus* strain rapidly spreading in cystic fibrosis patients revealed the presence of an antibiotic inducible bacteriophage. **Biol Direct.**, v. 4, p. 1, 2009.

ROMANIN, P. et al. Multidrug- and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary hospital from Brazil: The importance of carbapenemase encoding genes and epidemic clonal complexes in a 10-year study. **Microb Drug Resist.**, v. 25, n. 9. p. 1365-73, 2019.

ROSENBERG, O. S. et al. EspR, a key regulator of *Mycobacterium tuberculosis* virulence, adopts a unique dimeric structure among helix-turn-helix proteins. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 108, n. 33, p. 13450-5, 2011.



ROSENFELD, N. et al. Expression of the resistance-nodulation-cell division pump AdelJK in *Acinetobacter baumannii* is regulated by AdeN, a TetR-type regulator. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 56, n. 5, p. 2504–10, 2012.

ROSS, K. et al. TnCentral: a prokaryotic transposable element database and web portal for transposon analysis. **mBio**, v. 12, n. 5, p. e02060-21, 2021.

ROSSAU, R. et al. Taxonomy of Moraxellaceae fam. nov., a new bacterial family to accommodate the genera *Moraxella*, *Acinetobacter*, and *Psychrobacter* and related organisms. **Int. J. Syst. Bacteriol.**, n. 41, p. 310-319, 1991.

ROSTAMI, K. H.; NEMATI, M.; POURAHMAD, F. Prophage typing of *Staphylococcus aureus* strains isolated from broiler poultry. **Arch Razi Inst.**, v. 76, n. 3, p. 499-506, 2021.

RUMBO-FEAL, S. et al. Contribution of the *A. baumannii* A1S\_0114 gene to the interaction with eukaryotic cells and virulence. **Front Cell Infect Microbiol.**, v. 7, p. 108, 2017.

RUSSELL, A. B; PETERSON, S. B; MOUGOUS, J. D. Type VI secretion system effectors: poisons with a purpose. **Nature**, v. 12, p. 137–48, 2014.

RUSSO, T. A. et al. The response regulator BfmR is a potential drug target for *Acinetobacter baumannii*. **mSphere.**, v. 1, n. 3, p. e00082-16, 2016.

RUTHERFORD, S. T.; BASSLER, B. L. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. **Cold Spring Harb Perspect. Med.**, v. 2, n. 11, p. a012427, 2012.

RYJENKOV, D. A. et al. Cyclic diguanylate is a ubiquitous signaling molecule in bacteria: Insights into biochemistry of the GGDEF protein domain. **J Bacteriol.**, v. 187, n. 5, p. 1792–98, 2005.

SAIER, M. H. J. et al. The major facilitator superfamily. **J Mol Microbiol Biotechnol.**, v. 1, n. 2, p. 257-79, 1999.

SAKAMOTO, T. **Ferramentas para análise filogenética e de distribuição taxonômica de genes ortólogos**. 2016. 114 f. Tese (Doutorado em Bioinformática) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

SALEHI, M. D. et al. Integron-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* isolated from Intensive Care Unit patients, Babol, north of Iran. **BioMed Res Int.**, v. 2017, ID. 7157923, 2017.

SAMANTARRAI, D.; YAKKALA, H.; SIDDAVATTAM, D. Analysis of indigenous plasmid sequences of *A. baumannii* DS002 reveals the existence of lateral mobility and

extensive genetic recombination among *Acinetobacter* plasmids. **J Genet.**, v. 99, p. 71, 2020.

SÁNCHEZ-ENCINALES, V. et al. Overproduction of outer membrane protein a by *Acinetobacter baumannii* as a risk factor for nosocomial pneumonia, bacteremia, and mortality rate increase. **J Infect Dis.**, v. 215, p. 966–74, 2017.

SANGER, F. et al. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 74, n. 12, p. 5463-7, 1977.

SANTOS, F. R.; ORTEGA, J. M. **Bioinformática aplicada à Genômica**. Biowork IV, 2012.

SANTOS, I. O. C et al. Determinação da sequência de inserção ISAbal1 e sua associação com blaOXA-51-like e blaOXA-23-like em *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos *In: 27º CONGRESSO BRASILEIRO DE MICROBIOLOGIA*, 2013, Natal. Anais eletrônicos. São Paulo: SBM, 2013. Disponível em: <https://www.sbmicrobiologia.org.br/cd27cbm/resumos/R0287-1.html> Acesso em :30 maio 2022.

SANTOS, M. N. M. et al. Redundancy and specificity of Type VI secretion vgrG loci in antibacterial activity of *Agrobacterium tumefaciens* 1D1609 strain. **Front Microbiol.**, v. 10, p. 3004, 2020.

SANTOS-BENEIT, F. The Pho regulon: a huge regulatory network in bacteria. **Front Microbiol.**, v. 6, p. 402, 2015.

SCARCELLA, A. C. A.; SCARCELLA, A. S. A.; BERETTA, A. L. R. Z. Infecção relacionada à assistência à saúde associada a *Acinetobacter baumannii*: revisão de literatura. **Rev Bras Anal Clin.**, v. 47, n. 3, p. 61, 2015.

SCHMIDT, H.; HENSEL, H. Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. **Clin Microbiol Rev.**, n. 17, v. 1, p. 14-56, 2004.

SCHMIEGER, H.; SCHICKLMAIER, P. Transduction of multiple drug resistance of *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104. **FEMS Microbiol Lett.**, v. 170, p. 251–6, 1999.

SCHMIEL, D. H.; MILLER, V. L. Bacterial phospholipases and pathogenesis. **Microbes Infect.**, v. 1, n. 13, p. 1103–12, 1999.

SCHRÖDER, G. et al. TraG-like proteins of DNA transfer systems and of the *Helicobacter pylori* Type IV secretion system: Inner membrane gate for exported substrates? **J Bacteriol.**, v. 184, n. 10, p. 2767–79, 2002.

SCHRÖDER, H. et al. DnaK, DnaJ and GrpE form a cellular chaperone machinery capable of repairing heat-induced protein damage. **EMBO J.**, v. 12, n. 11, p. 4137–44, 1993.

SCHWARZ, S. et al. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. **FEMS Microbiology Rev.**, n. 28, p. 519-42, 2004.

SCOTT, N. E. et al. Diversity within the O-linked protein glycosylation systems of *Acinetobacter* species. **Mol Cell Proteomics.**, v. 13, n. 9, p. 2354–70, 2014.

SCRIBANO, D. et al. Insights into the periplasmic proteins of *Acinetobacter baumannii* AB5075 and the impact of imipenem exposure: A proteomic approach. **Int J Mol Sci.**, v. 20, n. 14, p. 3451, 2019.

SEEMANN, T. ABRicate. 2021. Disponível em: <<https://github.com/tseemann/abricate>>. Acessado em: 15/12/2021.

SEEMANN, T. mlst. 2021. Disponível em: <<https://github.com/tseemann/mlst>>. Acessado em: 15/12/2021.

SEEMANN, T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. **Bioinformatics**, v. 30, n. 14, p. 2068–9, 2014.

SEGAL, H.; NELSON, E. C; ELISHA, B. G. Genetic environment and transcription of *ampC* in an *Acinetobacter baumannii* clinical isolate. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 48, n. 2, p. 612–14, 2004.

SENGUPTA, S.; GHOSH, S.; NAGARAJA, V. Moonlighting function of glutamate racemase from *Mycobacterium tuberculosis*: racemization and DNA gyrase inhibition are two independent activities of the enzyme. **Microbiology**, v. 154, n. 9, p. 2796-2803, 2008.

SENNATI, S. et al. OXA-23-producing *ST25 Acinetobacter baumannii*: First report in Bolivia. **J Glob Antimicrob Resist.**, v.4, p. 70–1, 2016.

SERIO, A. W. et al. Aminoglycoside revival: review of a historically important class of antimicrobials undergoing rejuvenation. **EcoSal Plus**, v. 8, p. 1, 2018.

SHAH, S. et al. A duplicated ESAT-6 region of ESX-5 is involved in protein export and virulence of mycobacteria. **Infect Immun.**, v. 83, p. 4349 – 61, 2015.

SHARFF, A. et al. The role of the TolC family in protein transport and multidrug efflux. From stereochemical certainty to mechanistic hypothesis. **Eur J Biochem.**, v. 268, n. 19, p. 5011-26, 2001.

SHARMA, A. et al. Fosfomycin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by efflux through a major facilitator superfamily (MFS) transporter-*AbaF*. **J Antimicrob Chemother.**, v. 72, n. 1, p. 68-74, 2017.

SHAW, K. J.; RATHER, P. N.; SHARE, R. S.; MILLER, G. H. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside modifying enzymes. **Microbiol Rev.**, v. 57, n.1, p. 138–63, 1993.

SHEEHAM, L. M. et al. A LysR-family transcriptional regulator required for virulence in *Brucella abortus* is highly conserved among the  $\alpha$ -proteobacteria. **Mol Microbiol.**, v. 98, n. 2, p. 318-28, 2015.

SHINOHARA, D.R. et al. Outbreak of endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)-specific intensive care unit. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, p. 1-3, 2021.

SHINTANI, M.; SANCHEZ, Z. K; KIMBARA, K. Genomics of microbial plasmids: classification and identification based on replication and transfer systems and host taxonomy. **Front Microbiol.**, v. 6, p. 242-58, 2015.

SHIRMAST, P. et al. Structural characterization of a GNAT family acetyltransferase from *Elizabethkingia anophelis* bound to acetyl-CoA reveals a new dimeric interface. **Sci Rep.**, v. 11, p. 1274, 2021.

SI, M. et al. CosR is an oxidative stress sensing a MarR-type transcriptional repressor in *Corynebacterium glutamicum*. **Biochem J.**, v. 475, n. 24, p. 3979-95, 2018.

SIGUIER, P. et al. ISfinder: the reference centre for bacterial insertion sequences. **Nucleic Acids Res.**, v. 34, n. 1, p. D32–6, 2006.

SIGUIER, P. et al. Everyman's guide to bacterial insertion sequences. **Microbiol Spectr.**, v. 3, p. MDNA3–0030–2014, 2015.

SILVA, K. E. et al. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. **PLoS One**, v. 13, n. 12, p. e0209367, 2018.

SILVA, K. R. **Isolamento de sequências repetitivas do genoma de espécies do gênero *Ancistrus* (siluriformes: loricaliidae)**. 2016. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Instituto de Biociências, Rio Claro, SP, 2016.

SILVA, S.V. et al. Identification of *Acinetobacter* species isolated in a pharmaceutical industry by phenotypical characterization and 16S rRNA sequencing. In: International Symposium On Immunobiological, 6., 2022. Rio de Janeiro. Annals. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2022. p. 99. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/52196>. Acesso em: 10 de julho 2022

SILVERMAN, J.; BRUNET, Y. Structure and regulation of the Type VI secretion system. **Annu Rev Microbiol.**, p. 453–72, 2012.

SI-TUAN, N. et al. Genomic features, whole-genome phylogenetic and comparative genomic analysis of extreme-drug-resistant ventilator-associated pneumonia *Acinetobacter baumannii* strain in a Vietnam hospital. **Infect Genet Evol.**, v. 80, p. 104178, 2020.

SKALOVA, A. et al. Molecular characterization of OXA-48-like-producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and evidence for horizontal transfer of pOXA-48-like plasmids. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 61, n. 2, p. e01889-16, 2017.

SMANI, Y. et al. Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 58, n. 3, p.1806–08, 2014.

SMITH, C. A. et al. Structural insights into the mechanism of carbapenemase activity of the OXA-48  $\beta$ -Lactamase. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 63, n. 10, p. e01202-19, 2019.

SMITH, M. G. et al. New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. **Genes Dev.**, v. 21, n. 5, p. 601–14, 2007a.

SMITH, S.G. et al. A molecular Swiss army knife: OmpA structure, function and expression. **FEMS Microbiol Lett.**, v. 273, p. 1–11, 2007b.

SOARES S. G. S. C. et al. Characterization of the infections related to health care in a teaching hospital in the Northeastern of Brazil. **Rev Enferm UFPI**, v. 6, n. 2, p. 37-43, 2017.

SOARES, S. C. et al. PIPS: Patogenicity islands prediction software. **PloS One.**, v. 7, n. 2, p. e30848-58, 2012.

SONG, W. et al. Prophage Hunter: an integrative hunting tool for active prophages. **Nucleic Acids Res.**, v. 47, n. w1, p. W74–W80, 2019.

SOUZA, P. H. R.; ROCHA, M. B. Sistemática filogenética em revista de divulgação científica: Análise da Scientific American Brasil. **Alexandria Revista de Educação em Ciência e Tecnologia**, v.8, n.1, p.75-99, 2015.

SRINIVASAN, V. B.; RAJAMOHAN, G.; GEBREYES, W. A. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 53, n. 12, p. 5312-6, 2009.

- SRINIVASAN, V. B. et al. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 53, n.12, p. 5312-16, 2009.
- STOYANOV, J. V. et al. The stress response protein Gls24 is induced by copper and interacts with the CopZ copper chaperone of *Enterococcus hirae*. **FEMS Microbiology Letters.**, v. 302, n. 1, p. 69-75, 2009.
- SUGAWARA, E.; NIKAIDO, H. OmpA is the principal nonspecific slow porin of *Acinetobacter baumannii*. **J. Bacteriol.**, v. 194, p. 4089–96, 2012.
- SUGITA, H. et al. Role of *Streptococcus intermedius* phosphoglucosamine mutase in bacterial growth, cell morphology, and resistance to polymorphonuclear leukocyte killing. **J Oral Biosci.**, v. 63, n. 2, p. 169-74, 2021.
- SUN, X. et al. The abal/ abaR quorum sensing system effects on pathogenicity in *Acinetobacter baumannii*. **Front Microbiol.**, v. 12, p. 679241, 2021.
- SUNG, Y. J. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of biofilm-forming *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Daejeon, Korea. **Korean J Clin Lab Sci.**, v. 50, n. 2, p. 100-9, 2018.
- SURLEAC, M. et al. Whole genome sequencing snapshot of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from hospitals and receiving wastewater treatment plants in Southern Romania. **PLoS One**, v. 15, n. 1, p. e0228079, 2020.
- TAITT, C. R. et al. Antimicrobial resistance determinants in *Acinetobacter baumannii* isolates taken from military treatment facilities. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 58, n. 2, p. 767-81, 2014.
- TAMBER, S.; OCHS, M. M; MANCOCK, R. E. W. Role of the novel OprD family of porins in nutrient uptake in *P. aeruginosa*. **J Bacteriol.**, v. 188, n. 1, p. 45-54, 2006.
- TAN, K. et al. The structure of a contact-dependent growth-inhibition (CDI) immunity protein from *Neisseria meningitidis* MC58. **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.**, v. 71, n. 6, p. 702-9, 2015.
- TANG, J. et al. Contribution of the Abal/AbaR quorum sensing system to resistance and virulence of *Acinetobacter baumannii* clinical strains. **Infect Drug Resist.**, v. 13, p. 4273–81, 2020.
- TEKIN, R. et al. Risk factors for nosocomial burn wound infection caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. **J Burn Care Res.**, v. 35, n.1, p. e73–e80, 2014.
- THOMAS, C. M; NIELSEN, K. M. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. **Nature**, v. 3, n. 9, p. 711-21, 2005.

THOMPSON, C. C. et al. Microbial taxonomy in the postgenomic era: Rebuilding from scratch? **Arch Microbiol.**, v. 197, p. 359–70, 2015.

TING, S.Y. et al. Bifunctional immunity proteins protect bacteria against FtsZ Targeting ADP-Ribosylating Toxins. **Cell**, v. 175, p. 1380.e–1392.e, 2018.

TIWARI, V. et al. A *Klebsiella pneumoniae* DedA family membrane protein is required for colistin resistance and for virulence in wax moth larvae. **Sci Rep.**, v. 11, n.1, p. 24365, 2021.

TOLSTOY, I.; KROPINSKI, A. M; BRISTER, J. R. Bacteriophage taxonomy: An evolving discipline. **Methods Mol Biol.**, n. 1693, p. 57–71, 2018.

TOMARAS, A. P. et al. Characterization of a two-component regulatory system from *Acinetobacter baumannii* that controls biofilm formation and cellular morphology. **Microbiology**, v. 154, n.11, p. 3398–409, 2008.

TOUCHON, M. et al. The genomic diversification of the whole *Acinetobacter* genus: origins, mechanisms, and consequences. **Genome Biol Evol.**, v. 6, n. 10, p. 2866–82, 2014.

TRAN, Q. T. et al. The *Salmonella enterica* serotype Typhi Vi capsular antigen is expressed after the bacterium enters the ileal mucosa. **Infect Immun.**, v. 78, n. 1, p. 527-35, 2010.

TRIAS, J; NIKAIDO, H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 34, p. 52-57, 1990.

TSAY, T. et al. Mechanical ventilation enhances *Acinetobacter baumannii*-induced lung injury through JNK pathways. **Respir Res.**, v. 22, n. 1, p. 159, 2021.

TSONGALIS, G. J. et al. Bioinformatics: what the clinical laboratorian needs to know and prepare for. **Clin Chem.**, v. 59, n. 9, p. 1301–5, 2013.

TSUCHIYA, M. et al. Structural basis for amino acid export by DMT superfamily transporter YddG. **Nature**, v. 534, n. 7607, p. 417-20, 2016.

TSUGE, Y. et al. A new insertion sequence, IS14999, from *Corynebacterium glutamicum*. **Microbiology**, v. 151, n. 2, p. 501-08, 2005.

TUFARIELLO, J. M. et al. Separable roles for *Mycobacterium tuberculosis* ESX-3 effectors in iron acquisition and virulence. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v.113, p. E348–E357, 2016.

TURANO, H. et al. Presence of high-risk clones of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* (ST79) and SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* (ST277) in environmental water samples in Brazil. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 86, n. 1, p. 80–2, 2016.

TZENG, Y. *KpsF* is the arabinose-5-phosphate isomerase required for 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid biosynthesis and for both lipooligosaccharide assembly and capsular polysaccharide expression in *Neisseria meningitidis*. **J Biol Chem.**, v. 277, n. 27, p. 24103-13, 2002.

ULAHANNAN, D. et al. Technical and implementation issues in using next-generation sequencing of cancers in clinical practice. **Br J Cancer.**, v. 109, n. 4, p. 827–35, 2013.

UPPALAPATI, S. R; SETT, A.; PATHANIA, R. The outer membrane proteins OmpA, CarO, and OprD of *Acinetobacter baumannii* confer a two-pronged defense in facilitating its success as a potent human pathogen. **Front Microbiol.**, v. 11, p. 589234, 2020.

VANDAMME, A-M. Basic concepts of molecular evolution. In: SALEMI, M.; VANDAMME, A-M (ed). **The Phylogenetic Handbook: A Practical Approach to DNA and Protein Phylogeny**. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2009. p. 1-23.

VANDECRAEN, J. et al. The impact of insertion sequences on bacterial genome plasticity and adaptability. **Crit Rev Microbiol.**, v. 43, n. 6, p. 709–30, 2017.

VARGA, Z. G. et al. Inhibition of quorum sensing and efflux pump system by trifluoromethyl ketone proton pump inhibitors. **In Vivo**, n. 26, n. 2, p. 277-85, 2012.

VASCONCELOS, A. T. et al. The changing epidemiology of *Acinetobacter* spp. producing OXA carbapenemases causing bloodstream infections in Brazil: a BrasNet report. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, n. 83, p. 382–5, 2015.

VERLI, H. (Org.) **Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Moleculares**. 1<sup>a</sup> edição. São Paulo: Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular – SBBq, 2014. 292 p.

VIANA, G. F. et al. ISAba1/blaOXA-23: A serious obstacle to controlling the spread and treatment of *Acinetobacter baumannii* strains. **Am J Infect Control.**, v. 44, n. 5, p. 593-5, 2016.

VIGNON, G. et al. Type IV-like pili formed by the type II secretin: specificity, composition, bundling, polar localization, and surface presentation of peptides. **J Bacteriol.**, v. 185, n. 11, p. 3416-28, 2003.

VILLALÓN, P. et al. Epidemiology of the *Acinetobacter*-derived cephalosporinase: carbapenem-hydrolysing oxacillinase and metallo- $\beta$ -lactamase genes, and of common



insertion sequences, in epidemic clones of *Acinetobacter baumannii* from Spain. **J Antimicrob Chemother.**, v. 68, n. 3, p. 550–3, 2013.

VIRLOGEUX, I. et al. Role of the *viaB* locus in synthesis, transport and expression of *Salmonella typhi* Vi antigen. **Microbiology (Reading)**, v. 141, n. Pt 12, p. 3039-47, 1995.

WACHINO, J.; ARAKAWA, Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. **Drug Resist Updat.** v.15, n.3, p.133-48, 2012.

WAKSMAN, G.; HULTGREN, S. J. Structural biology of the chaperone– usher pathway of pilus biogenesis. **Nature**, v. 7, n. 11, p. 765–74, 2009.

WALSH, T. R. Emerging carbapenemases: a global perspective. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 36, p. S8-S14, 2010.

WALTHER-RASMUSSEN, J.; HOIBY N. OXA-type carbapenemases. **J Antimicrob Chemother**, v. 57, p. 373–83, 2006.

WANG, H. et al. Identification of antibiotic resistance genes in the multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strain, MDR-SHH02, using whole-genome sequencing. **Int J Mol Med.**, v. 39, n. 2, p. 364–72, 2017.

WANG, J. et al. Species distribution of clinical *Acinetobacter* isolates revealed by different identification techniques. **PLoS One**, v. 9, n. 8, p. e104882, 2014.

WANG, S. et al. The *Pseudomonas aeruginosa* PAAR2 cluster encodes a putative VRR-NUC domain-containing effector. **FEBS J.**, v. 288, n. 19, p. 5755-67, 2021b.

WANG, X. et al. Cryptic prophages help bacteria cope with adverse environments. **Nature**, v. 1, p. 147-56, 2010.

WANG, Z. et al. Co-occurrence of *bla*OXA-23 in the chromosome and plasmid: increased fitness in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Antibiotics (Basel)**, v. 10, n. 10, p. 1196, 2021a.

WEIDENSDORFER, M. et al. Analysis of endothelial adherence of *Bartonella henselae* and *Acinetobacter baumannii* using a dynamic human ex vivo infection model. **Infect Immun.**, v. 84, p. 711–22, 2016.

WEIDENSDORFER, M. et al. The *Acinetobacter* trimeric autotransporter adhesin *Ata* controls key virulence traits of *Acinetobacter baumannii*. **Virulence**, v. 10, n. 1, p. 68-81, 2019.

WEIN, T. et al. Emergence of plasmid stability under non-selective conditions maintains antibiotic resistance. **Nature**, v. 10, n. 1, p. 2595-608, 2019.

WERNEBURG, G. T; THANASS, D. G. Pili assembled by the chaperone/usher pathway in *Escherichia coli* and *Salmonella*. **EcoSal Plus.**, v. 8, p. 1, 2018.

WERNECK, J. S. et al. OXA72-producing *Acinetobacter baumannii* in Brazil: a case report. **J Antimicrob Chemother.**, v. 66, n.2, p. 452-4, 2011.

WETTER, M. et al. Molecular characterization of the viaB locus encoding the biosynthetic machinery for Vi capsule formation in *Salmonella Typhi*. **PLoS One.**, v. 7, n. 9, p. e45609, 2012.

WHO. World Health Organization (WHO). **COVID-19 Clinical management: living guidance**. WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/monitoring-and-evaluation-of-the-global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>. Acesso em 15 de julho de 2021.

WHO. World Health Organization (WHO). **Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics**. WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acesso em 20 de jan. de 2021.

WHO. World Health Organization (WHO). **Monitoring and evaluation of the global action plan on antimicrobial resistance**. WHO, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/monitoring-and-evaluation-of-the-global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>. Acesso em 12 de maio de 2021.

WIBBERG, D. et al. Complete genome sequencing of *Acinetobacter baumannii* strain K50 discloses the large conjugative plasmid pK50a encoding carbapenemase OXA-23 and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase GES-11. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 62, n. 5, p. e00212-18, 2018.

WICKER, T. et al. A unified classification system for eukaryotic transposable elements. **Nature**, v. 8, n. 12, p. 973-82, 2007.

WINSTANLEY, C. al. Newly introduced genomic prophage islands are critical determinants of in vivo competitiveness in the Liverpool Epidemic Strain of *Pseudomonas aeruginosa*. **Genome Res.**, v. 19, n. 1, p. 12-23, 2009.

WONG, D. et al. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* Infections: A Century of Challenges. **Clin Microbiol Rev.**, v. 30, n. 1, p. 409–47, 2017.

WONG, K.S; HOURY, W.A. Novel structural and functional insights into the MoxR family of AAA+ ATPases. **J Struct Biol.**, v. 179, n. 2, p. 211-21, 2012.

WOODFORD, M.; JOHNSON, A. **Methods in Molecular Biology: Genomics, Proteomics and Clinical Bacteriology**. Towota, NJ: Humana Press, 2005.

WRIGHT, M. S. et al. Genome dynamics of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* during infection and treatment. **Genome Med.**, v. 8, n. 26, p. 1-12, 2016.

WU, N. et al. Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients. **Emerg Microbes Infect.**, v. 10, n.1, p. 612–18, 2021.

XIE, Z. The methods and tools for mobile genetic element detection and their application to systems medicine. **Systems Medicine**, v. 1, p. 203-07, 2021.]

XU, C; BILYA, S.R; XU, W. adeABC efflux gene in *Acinetobacter baumannii*. **New Microbes New Infect.**, v. 30, p. 100549, 2019.

XU, Z.; HAO, B. CVTree update: a newly designed phylogenetic study platform using composition vectors and whole genomes. **Nucleic Acids Res.**, v. 37, p. W174–8, 2009.

YAJIMA, A. et al. Contribution of phosphoglucosamine mutase to the resistance of *Streptococcus gordonii* DL1 to polymorphonuclear leukocyte killing. **FEMS Microbiology Letters**, v. 297, n. 2, p. 196–202, 2009.

YAMAMOTO, S.; OKUJO, N.; SAKAKIBARA, Y. Isolation and structure elucidation of acinetobactin, a novel siderophore from *Acinetobacter baumannii*. **Arch Microbiol.**, v. 162, p. 249–54, 1994.

YANG, Y.; ISBERG, R. R. Transcriptional regulation of the *Yersinia pseudotuberculosis* pH6 antigen adhesin by two envelope-associated components. **Mol Microbiol.**, v. 24, p. 499–510, 1997.

YE, Y. et al. Short communication: Roles of outer membrane protein W (OmpW) on survival and biofilm formation of *Cronobacter sakazakii* under neomycin sulfate stress. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 4, p. 2927-31, 2018.

YEOH-ELLERTON, S.; STACEY, M. C. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. **J Invest Dermatol.**, v. 121, n. 4, p. 918–25, 2003.

YOKOYAMA, T. et al. The *Escherichia coli* S2P intramembrane protease RseP regulates ferric citrate uptake by cleaving the sigma factor regulator FecR. **J Biol Chem.**, v. 296, p. 100673, 2021.

YOON, E.; COURVALIN, P.; GRILLOT-COURVALIN, C. RND-type efflux pumps in multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: Major role for AdeABC overexpression and AdeRS mutations. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 7, p. 2989–95, 2013.

YOSHIMURA, J. et al. Impact of Gram stain results on initial treatment selection in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of two treatment algorithms. **Critical Care.**, v. 21, n. 1, p. 156-63, 2017.

- ZANKARI, E. et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. **J Antimicrob Chemother.**, v. 67, n. 11, p. 2640–44, 2012.
- ZARRILLI, R. et al. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 41, p. 11-9, 2013.
- ZAVASCKI, A. P. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. **Expert Rev Anti Infect Ther.**, v. 8, n. 1, p. 71-93, 2010.
- ZGURSKAYA, H.I. et al. Mechanism and function of the outer membrane channel TolC in multidrug resistance and physiology of Enterobacteria. **Front Microbiol.**, v. 2, p. 189, 2011.
- ZHANG, G. et al. A new subclass of intrinsic aminoglycoside nucleotidyltransferases, ANT(3"-II), is horizontally transferred among *Acinetobacter* spp. by homologous recombination. **PLoS Genet.**, v. 13, n. 2, p. e1006602, 2017.
- ZHANG, J. et al. Inactivation of glutamate racemase (Murl) eliminates virulence in *Streptococcus mutans*. **Microbiol Res.**, v. 1, n. 8, p. 186-7, 2016.
- ZHANG, M. et al. Variations of antibiotic resistome in swine wastewater during full-scale anaerobic digestion treatment. **Environ Int.**, v. 155, p. 106694, 2021.
- ZHANG, Y. et al. YebC regulates variable surface antigen VisE expression and is required for host immune evasion in *Borrelia burgdorferi*. **PLoS Pathog.**, v. 16, n. 10, p. e1008953, 2020.
- ZHAO, L. et al. Genomic sequencing of a strain of *Acinetobacter baumannii* and potential mechanisms to antibiotics resistance. **Infect Genet Evol.**, v. 50, n. 1, p. 20-4, 2017.
- ZHAO, W.H; HU, Z.Q. *Acinetobacter*: a potential reservoir and dispenser for  $\beta$ -lactamases. **Crit Rev Microbiol.**, v. 38, n. 1, p. 30-51, 2012.
- ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-62, 2020.
- ZHOU, H. et al. Genomic analysis of the multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain MDR-ZJ06 widely spread in China. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 55, p. 4506-12, 2011.
- ZHOU, Y. et al. Fitness cost and compensation mechanism of sulfonamide resistance genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in *Escherichia coli*. **Environ Microbiol.**, v. 23, n. 12, p. 7538-7549, 2021.

ZHU, L.; YAN, Z.; ZHANG, Z. et al. Complete genome analysis of three *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in China for insight into the diversification of drug resistance elements. **PLoS ONE.**, v. 8, n. 6, p. e66584-97, 2013.

ZOU, Q. et al. A GMC oxidoreductase GmcA is required for symbiotic nitrogen fixation in *Rhizobium leguminosarum* bv. Viciae. **Front Microbiol.**, v. 11, n. 394, 2020.

ZSCHIEDRICH, C. P.; KEIDEL, V.; SZURMANT, H. Molecular mechanisms of twocomponent signal transduction. **J Mol Biol.**, v. 428, p. 3752–75, 2016.

ZUO, G.; HAO, B. CVTree3 Web Server for whole-genome-based and alignment-free prokaryotic phylogeny and taxonomy. **Genomics Proteomics Bioinformatics**, v. 13, n. 5, p. 321–31, 2015.

## APÊNDICE A

### Genes de resistência identificados nas quatro cepas de *A. baumannii* pelo ABRicate.

**Tabela A-1.** Genes de resistência a antimicrobianos identificados na cepa 49349 de *A. baumannii* pelo ABRicate.

Código da sequência	Gene	Resistência
Acba_01458	<i>ant(3'')-IIa</i>	Estreptomicina e Espectinomicina
Acba_03239	<i>bla<sub>ADC-6</sub></i>	Cefalosporinas
Acba_03335	<i>bla<sub>OXA-51</sub></i>	Carbapenêmicos
Acba_03446	<i>bla<sub>OXA-23</sub></i>	Carbapenêmicos

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela A-2.** Genes de resistência a antimicrobianos identificados na cepa 49353 de *A. baumannii* pelo ABRicate.

Código Da sequência	Gene	Resistência
Acba_00438	<i>ant(3'')-IIa</i>	Estreptomicina e Espectinomicina
Acba_00659	<i>aadA1</i>	Estreptomicina
Acba_00660	<i>sat2</i>	Estreptotricina
Acba_00661	<i>dfrA1</i>	Trimetoprim
Acba_00665	<i>bla<sub>TEM-150</sub></i>	β-lactâmicos
Acba_03307	<i>FloR</i>	Clorfenicol e Florfenicol
Acba_03310	<i>sul2</i>	Sulfonamidas
Acba_03462	<i>bla<sub>OXA-23</sub></i>	Carbapenêmicos
Acba_03845	<i>aph(3'')-Ib</i>	Estreptomicina
Acba_03846	<i>aph(6)-Id</i>	Estreptomicina
Acba_03932	<i>cmIB1</i>	Cloranfenicol
Acba_03944	<i>aac(6')-Ib'</i>	Gentamicina
Acba_04035	<i>aph(3')-Via</i>	Amicacina e Canamicina
Acba_03624	<i>bla<sub>OXA-65</sub></i>	Carbapenêmicos

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela A-3.** Genes de resistência a antimicrobianos identificados na cepa 49366 de *A. baumannii* pelo ABRicate.

<b>Código da sequência</b>	<b>Gene</b>	<b>Resistência</b>
Acba_01417	<i>ant(3'')-IIa</i>	Estreptomicina e Espectinomicina
Acba_01511	<i>aadA1</i>	Estreptomicina
Acba_01512	<i>sat2_fam</i>	Estreptotricina
Acba_01513	<i>dfrA1</i>	Trimetoprim
Acba_01517	<i>bla<sub>TEM-150</sub></i>	β-lactâmicos
Acba_01656	<i>bla<sub>OXA-23</sub></i>	Carbapenêmicos
Acba_01879	<i>cmIB1</i>	Cloranfenicol
Acba_02682	<i>bla<sub>OXA-65</sub></i>	Carbapenêmicos
Acba_03394	<i>aph(3'')-Ib</i>	Estreptomicina
Acba_03407	<i>sul2</i>	Sulfonamida
Acba_03595	<i>bla<sub>ADC-182</sub></i>	Cefalosporinas
Acba_03828	<i>aph(3')-Via</i>	Amicacina e Canamicina
Acba_03395	<i>aph(6)-Id</i>	Estreptomicina
Acba_03404	<i>floR</i>	Clorfenicol e Florfenicol

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela A-4.** Genes de resistência a antimicrobianos identificados na cepa 49367 de *A. baumannii* pelo ABRicate.

<b>Código da sequência</b>	<b>Gene</b>	<b>Resistência</b>
Acba_00920	<i>bla<sub>OXA-23</sub></i>	Carbapenêmicos
Acba_01160	<i>bla<sub>OXA-51</sub></i>	Carbapenêmicos
Acba_01867	<i>ant(3'')-IIa</i>	Estreptomicina e Espectinomicina
Acba_03716	<i>sul2</i>	Sulfonamidas
Acba_03729	<i>bla<sub>ADC-181</sub></i>	Cefalosporina
Acba_03834	<i>aph(3')-Via</i>	Amicacina e Canamicina

Fonte: (Autoria própria, 2022).

## APÊNDICE B

### Identificação de genes de resistência a antimicrobianos referente as 21 cepas usadas para dar robustez a árvore

Na identificação dos genes de resistência a antimicrobianos através do programa ABRicate, todas as cepas apresentaram genes que conferem resistência à cefalosporina, aos carbapenêmicos, à estreptomicina e à espectinomicina (**Tabela B-1**). Os genes codificantes de resistência para gentamicina e tobramicina foram verificados em 43% das cepas, enquanto para canamicina foi identificado em 57%, para amicacina 52%, cloranfenicol 48%, sulfonamida 67% e florfenicol 33%.

As cepas 49370 e 49375 foram as únicas que apresentam genes codificantes de resistência aos macrolídeos. Já os genes que conferem resistência à tetraciclina foram verificados apenas nas cepas 49359 e 49361. Os genes codificantes de resistência para trimetropim foram identificados somente nas cepas 49352 e 49366. Além disso, foi identificado apenas nas cepas 49353 e 49366, os genes que concedem resistência para estreptotricina. O gene que codifica resistência à colistina foi identificado exclusivamente na cepa 43962. Por fim, apenas duas cepas (49352 e 49359) apresentaram gene para  $\beta$ -lactâmicos.



**Tabela B-1.** Perfil de resistência de acordo com os genes identificados pelo ABRicate para as 21 cepas de *A. baumannii*.

<b>Cepas</b>	<b>Antimicrobianos</b>
<b>49350</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, CHL, SUL, FLO
<b>49351</b>	CEF, CAR, STE, SPE
<b>49352</b>	CEF, CAR, STE, SPE, KAN, AMK, CHL, $\beta$ , SUL, FLO, TRI
<b>49354</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, AMK, CHL, SUL, FLO
<b>49355</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, AMK, CHL, SUL
<b>49356</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, AMK, CHL, SUL, FLO
<b>49357</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, AMK, CHL, SUL, FLO
<b>49358</b>	CEF, CAR, STE, SPE
<b>49359</b>	CEF, CAR, STE, SPE, $\beta$ , SUL, TET
<b>49360</b>	CEF, CAR, STE, SPE
<b>49361</b>	CEF, CAR, STE, SPE, SUL, TET
<b>49362</b>	CEF, CAR, STE, SPE, COL
<b>49363</b>	CEF, CAR, STE, SPE
<b>49368</b>	CEF, CAR, STE, SPE
<b>49369</b>	CEF, CAR, STE, SPE
<b>49370</b>	CEF, CAR, STE, SPE, KAN, AMK, MAC
<b>49371</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, AMK, CHL, SUL
<b>49372</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, AMK, CHL, SUL
<b>49373</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, AMK, CHL, SUL, FLO
<b>49374</b>	CEF, CAR, STE, SPE, GEN, KAN, TOB, AMK, CHL, SUL, FLO
<b>49375</b>	CEF, CAR, STE, SPE, KAN, AMK, MAC, SUL

**Legenda:** CEF, cefalosporina; CAR, carbapenêmicos;  $\beta$ -lactâmicos; STE, estreptomicina; SPE, espectinomicina; GEN, gentamicina; KAN, canamicina; AMK, amicacina; TOB, tobramicina; SUL, sulfonamida; CHL, cloranfenicol; COL, colistina; MAC, macrolídeos; TET tetraciclina; FLO, florfenicol; TRI, trimetoprim; EST, estreptotricina.  
Fonte: (Autoria própria, 2022).

## APÊNDICE C

### Genes de virulência identificados nas quatro cepas de *A. baumannii* pelo ABRicate.

**Tabela C-1.** Genes de virulência identificados na cepa 49349 de *A. baumannii* pelo ABRicate (continua).

Código da sequência	Gene	Produto do gene
Acba_00404	<i>adeH</i>	Proteína de membrana externa
Acba_00405	<i>adeG</i>	Bomba de efluxo de cátions/multidrogas
Acba_00406	<i>adeF</i>	Proteína de fusão de membrana
Acba_00800	<i>pgaD</i>	Proteína de biossíntese de poli-beta-16-N-acetil-D-glucosamina <i>PgaD</i>
Acba_00801	<i>pgaC</i>	Poli-beta-16 N-acetil-D-glucosamina sintase
Acba_00802	<i>pgaB</i>	Poli-beta-16-N-acetil-D-glucosamina N-desacetilase <i>PgaB</i>
Acba_00803	<i>pgaA</i>	Porina de exportação de poli-beta-16 N-acetil-D-glucosamina <i>PgaA</i>
Acba_00957	<i>bfmR</i>	Regulador de resposta de controle de biofilme
Acba_00958	<i>bfmS</i>	Histidina quinase de transdução de sinal
Acba_01150	<i>ompA</i>	Proteína de membrana externa <i>OmpA</i>
Acba_01693	<i>Plc</i>	Fosfolipase C
Acba_01863	<i>abal</i>	N-acil-L-homoserina lactona sintetase
Acba_02069	<i>plcD</i>	Fosfolipase D
Acba_02164	<i>basI</i>	Fosfopanteteinil transferase componente da proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasI</i> ( <i>Quorum sensin</i> )
Acba_02165	<i>basH</i>	Biossíntese de peptídeos não ribossomais tioesterase <i>BasH</i>
Acba_02166	<i>barB</i>	Sistema de efluxo sideróforo da superfamília ABC
Acba_02167	<i>barA</i>	Sistema de efluxo sideróforo da superfamília ABC
Acba_02169	<i>basG</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasF</i>
Acba_02170	<i>basF</i>	Proteína transportadora <i>BasF</i>
Acba_02171	<i>Ente</i>	Enzima formadora de adenilato de peptídeo sintetase não ribossomal da síntese de <i>Acinetobacter</i>
Acba_02172	<i>basD</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasD</i>

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela C-1.** Genes de virulência identificados na cepa 49349 de *A. baumannii* pelo ABRicate (conclusão).

<b>Código da sequência</b>	<b>Gene</b>	<b>Produto do gene</b>
Acba_02173	<i>basC</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasC</i>
Acba_02175	<i>bauB</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína periplasmática de ligação a sideróforo
Acba_02176	<i>bauE</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína de ligação ao ATP <i>BauE</i>
Acba_02177	<i>bauC</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína permease <i>BauC</i>
Acba_02178	<i>bauD</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína permease <i>BauD</i>
Acba_02181	<i>basB</i>	Peptídeo sintetase não ribossomal com condensação e domínios de proteína transportadora de peptidil
Acba_02182	<i>basA</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter</i>
Acba_02173	<i>Plc</i>	Fosfolipase
Acba_02831	<i>csuE</i>	Csu adesão da ponta do pilus <i>CsuE</i>
Acba_03132	<i>csuD</i>	Proteína usher Csu pilus <i>CsuD</i>
Acba_03133	<i>csuC</i>	Proteína Csu pilus <i>chaperone</i> <i>CsuC</i>
Acba_03246	<i>basJ</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter basJ</i>
Acba_03247	<i>Bap</i>	Proteína associada a biofilme
Acba_03360	<i>bauF</i>	Proteína de interação com sideróforos
Acba_03676	<i>csuA/B</i>	Pili csu subunidade maior <i>CsuA/B</i>
Acba_03677	<i>csuA</i>	Pili csu subunidade <i>csuA</i>
Acba_03703	<i>abaR</i>	Proteína contendo o domínio HTH de ligação ao DNA ( <i>Quorum sensing</i> )

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela C-2.** Genes de virulência identificados na cepa 49353 de *A. baumannii* pelo ABRicate (continua).

Código da sequência	Gene	Produto do gene
Acba_00052	<i>ompA</i>	Proteína de membrana externa <i>OmpA</i>
Acba_00518	<i>adeH</i>	Proteína de membrana externa
Acba_00519	<i>adeG</i>	Bomba de efluxo de cátions/multidrogas
Acba_01089	<i>bfmR</i>	Regulador de resposta de controle de biofilme
Acba_01090	<i>bfmS</i>	Histidina quinase de transdução de sinal
Acba_01302	<i>bauF</i>	Proteína de interação com sideróforos
Acba_01793	<i>Plc</i>	Fosfolipase C
Acba_01865	<i>pgaD</i>	Proteína de biossíntese de poli-beta-16-N-acetil-D-glucosamina <i>PgaD</i>
Acba_01866	<i>pgaC</i>	Poli-beta-16 N-acetil-D-glucosamina sintase
Acba_01867	<i>pgaB</i>	Poli-beta-16-N-acetil-D-glucosamina N-desacetilase <i>PgaB</i>
Acba_01868	<i>pgaA</i>	Porina de exportação de poli-beta-16 N-acetil-D-glucosamina <i>PgaA</i>
Acba_02200	<i>plcD</i>	Fosfolipase D
Acba_02363	<i>basH</i>	Biossíntese de peptídeos não ribossomais tioesterase <i>BasH</i>
Acba_02364	<i>barB</i>	Sistema de efluxo sideróforo da superfamília ABC
Acba_02365	<i>barA</i>	Sistema de efluxo sideróforo da superfamília ABC
Acba_02367	<i>basG</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasF</i>
Acba_02368	<i>basF</i>	Proteína transportadora <i>BasF</i>
Acba_02369	<i>Ente</i>	Enzima formadora de adenilato de peptídeo sintetase não ribossomal da síntese de <i>Acinetobacter</i>
Acba_02370	<i>basD</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasD</i>
Acba_02371	<i>basC</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasC</i>
Acba_02372	<i>bauA</i>	Receptor de sideróforo dependente de TonB <i>BauA</i>
Acba_02373	<i>bauB</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína periplasmática de ligação a sideróforo
Acba_02374	<i>bauE</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína de ligação ao ATP <i>BauE</i>
Acba_02375	<i>bauC</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína permease <i>BauC</i>

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela C-2.** Gene de virulência identificados na cepa 49353 de *A. baumannii* pelo ABRicate (conclusão).

<b>Código da sequência</b>	<b>Gene</b>	<b>Produto do gene</b>
Acba_02376	<i>bauD</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína permease <i>BauD</i>
Acba_02378	<i>basB</i>	Peptídeo sintetase não ribossomal com condensação e domínios de proteína transportadora de peptidil
Acba_02379	<i>basA</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter</i>
Acba_03448	<i>Bap</i>	Proteína associada a biofilme
Acba_03483	<i>csuE</i>	<i>Csu</i> adesão da ponta do pilus <i>CsuE</i>
Acba_03484	<i>csuD</i>	Proteína usher <i>Csu</i> pilus <i>CsuD</i>
Acba_03485	<i>csuC</i>	Proteína <i>Csu</i> pilus <i>chaperone</i> <i>CsuC</i>
Acba_03761	<i>basJ</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter</i> <i>basJ</i>
Acba_04027	<i>csuA/B</i>	Pili <i>csu</i> subunidade maior <i>CsuA/B</i>
Acba_04081	<i>esxN</i>	ESX-5 tipo VII sistema de secreção <i>EsxA</i> (ESAT-6) homólogo

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela C-3.** Genes de virulência identificados na cepa 49366 de *A. baumannii* pelo ABRicate (continua).

Código da sequência	Gene	Produto do gene
Acba_0005	<i>bfmR</i>	Regulador de resposta de controle de biofilme
Acba_00006	<i>bfmS</i>	Histidina quinase de transdução de sinal
Acba_00123	<i>pgaA</i>	Porina de exportação de poli-beta-16 N-acetil-D-glucosamina <i>PgaA</i>
Acba_00124	<i>pgaB</i>	Poli-beta-16-N-acetil-D-glucosamina N-desacetilase <i>PgaB</i>
Acba_00125	<i>pgaC</i>	Poli-beta-16 N-acetil-D-glucosamina sintase
Acba_00126	<i>pgaD</i>	Proteína de biossíntese de poli-beta-16-N-acetil-D-glucosamina <i>PgaD</i>
Acba_00341	<i>adeG</i>	Bomba de efluxo de cátions/multidroga
Acba_00342	<i>adeH</i>	Proteína de membrana externa
Acba_00540	<i>plc</i>	Fosfolipase C
Acba_01135	<i>ompA</i>	Proteína de membrana externa <i>OmpA</i>
Acba_02415	<i>bauF</i>	Proteína de interação com sideróforos
Acba_02416	<i>basA</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter</i>
Acba_02417	<i>bauB</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína periplasmática de ligação a sideróforo
Acba_02419	<i>bauD</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína permease <i>BauD</i>
Acba_02420	<i>bauC</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína permease <i>BauC</i>
Acba_02421	<i>bauE</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína de ligação ao ATP <i>BauE</i>
Acba_02422	<i>bauB</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína periplasmática de ligação a sideróforo
Acba_02423	<i>bauA</i>	Receptor de sideróforo dependente de TonB <i>BauA</i>
Acba_02424	<i>basC</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter</i> <i>BasC</i>
Acba_02425	<i>basD</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter</i> <i>BasD</i>
Acba_02426	<i>Ente</i>	Enzima formadora de adenilato de peptídeo sintetase não ribossomal da síntese de <i>Acinetobacter</i>
Acba_02427	<i>basF</i>	Proteína transportadora <i>BasF</i>

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela C-3.** Genes de virulência identificados na cepa 49366 de *A. baumannii* pelo ABRicate (conclusão).

<b>Código da sequência</b>	<b>Gene</b>	<b>Produto do gene</b>
Acba_02428	<i>basG</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasF</i>
Acba_02430	<i>barA</i>	Sistema de efluxo sideróforo da superfamília ABC
Acba_02431	<i>barB</i>	Sistema de efluxo sideróforo da superfamília ABC
Acba_02432	<i>basH</i>	Biossíntese de peptídeos não ribossomais tioesterase <i>BasH</i>
Acba_02983	<i>plcD</i>	Fosfolipase D
Acba_03601	<i>basJ</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter basJ</i>
Acba_03629	<i>csuE</i>	<i>Csu</i> adesão da ponta do pilus <i>CsuE</i>
Acba_03630	<i>csuD</i>	Proteína usher <i>Csu</i> pilus <i>CsuD</i>
Acba_03631	<i>csuC</i>	Proteína <i>Csu</i> pilus <i>chaperone CsuC</i>
Acba_03689	<i>Bap</i>	Proteína associada a biofilme
Acba_03801	<i>csuB</i>	Pili <i>csu</i> subunidade <i>csuB</i>
Acba_03802	<i>csuA</i>	Pili <i>csu</i> subunidade <i>csuA</i>
Acba_03803	<i>csuA/B</i>	Pili <i>csu</i> subunidade maior <i>CsuA/B</i>

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela C-4.** Genes de virulência identificados na cepa 49367 de *A. baumannii* pelo ABRicate (continua).

<b>Código da sequência</b>	<b>Gene</b>	<b>Produto do gene</b>
Acba_00212	<i>adeF</i>	Proteína de fusão de membrana
Acba_00213	<i>adeG</i>	Bomba de efluxo de cátions/multidrogas
Acba_00214	<i>adeH</i>	Proteína de membrana externa
Acba_01314	<i>ompA</i>	Proteína de membrana externa <i>OmpA</i>
Acba_01589	<i>bfmR</i>	Regulador de resposta de controle de biofilme
Acba_01590	<i>bfmS</i>	Histidina quinase de transdução de sinal
Acba_02135	<i>abal</i>	N-acil-L-homoserina lactona sintetase
Acba_02389	<i>plc</i>	Fosfolipase C
Acba_02520	<i>bap</i>	Proteína associada a biofilme
Acba_02766	<i>basJ</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter basJ</i>
Acba_02767	<i>basI</i>	Fosfopanteteinil transferase componente da proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasI</i> ( <i>Quorum sensin</i> )
Acba_02768	<i>basH</i>	Biossíntese de peptídeos não ribossomais tioesterase <i>BasH</i>
Acba_02769	<i>barB</i>	Sistema de efluxo sideróforo da superfamília ABC
Acba_02770	<i>barA</i>	Sistema de efluxo sideróforo da superfamília ABC
Acba_02772	<i>basG</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasF</i>
Acba_02773	<i>basF</i>	Proteína transportadora <i>BasF</i>
Acba_02774	<i>ente</i>	Enzima formadora de adenilato de peptídeo sintetase não ribossomal da síntese de <i>Acinetobacter</i>
Acba_02775	<i>basD</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasD</i>
Acba_02776	<i>basC</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter BasC</i>
Acba_02778	<i>bauB</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína periplasmática de ligação a sideróforo
Acba_02779	<i>bauE</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína de ligação ao ATP <i>BauE</i>
Acba_02780	<i>bauC</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína permease <i>BauC</i>
Acba_02781	<i>bauD</i>	Sideróforo férrico transportador ABC proteína permease <i>BauD</i>

Fonte: (Autoria própria, 2022).



**Tabela C-4.** Genes de virulência identificados na cepa 49367 de *A. baumannii* pelo ABRicate (conclusão).

<b>Código da sequência</b>	<b>Gene</b>	<b>Produto do gene</b>
Acba_02784	<i>basB</i>	Peptídeo sintetase não ribossomal com condensação e domínios de proteína transportadora de peptidil
Acba_02785	<i>basA</i>	Proteína de biossíntese de <i>Acinetobacter</i>
Acba_02786	<i>bauF</i>	Proteína de interação com sideróforos
Acba_02850	<i>pgaD</i>	Proteína de biossíntese de poli-beta-16-N-acetil-D-glucosamina <i>PgaD</i>
Acba_02851	<i>pgaC</i>	Poli-beta-16 N-acetil-D-glucosamina sintase
Acba_02852	<i>pgaB</i>	Poli-beta-16-N-acetil-D-glucosamina N-desacetilase <i>PgaB</i>
Acba_02853	<i>pgaA</i>	Porina de exportação de poli-beta-16 N-acetil-D-glucosamina <i>PgaA</i>
Acba_02863	<i>Plc</i>	Fosfolipase C
Acba_03100	<i>plcD</i>	Fosfolipase D
Acba_03169	<i>csuA/B</i>	Pili csu subunidade maior <i>CsuA/B</i>
Acba_03170	<i>csuA</i>	Pili csu subunidade <i>csuA</i>
Acba_03171	<i>csuB</i>	Pili csu subunidade <i>csuB</i>
Acba_03172	<i>csuC</i>	Proteína <i>Csu pilus chaperone</i> <i>CsuC</i>
Acba_03173	<i>csuD</i>	Proteína usher <i>Csu pilus</i> <i>CsuD</i>
Acba_03174	<i>csuE</i>	<i>Csu</i> adesão da ponta do pilus <i>CsuE</i>
Acba_03822	<i>abaR</i>	Proteína contendo o domínio HTH de ligação ao DNA ( <i>Quorum sensin</i> )

Fonte: (Autoria própria, 2022).

## APÊNDICE D

### Lista completa de genes identificados nas ilhas genômicas das quatro cepas de *A. baumannii* associados à patogenicidade

**Tabela D-1.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49349 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
<i>Ata</i>	Adesina autotransportadora trimérica <i>Ata</i>	Importante para a formação de biofilme	BENTACOR et al., 2012.
Acba_0140	Regulador transcricional da família <i>TetRAcrR</i>	Regulam atividades celulares associadas a virulência e patogenicidade	ZHANG et al., 2005; DENG; LI; XIE, 2013.
Acba_0299	Regulador transcricional da família <i>LysR</i>	Regulam genes envolvidos na virulência	SHEEHAM et al., 2015; MADDOCKS; OYSTON, 2008.
operon <i>MerABDR</i>	Mercúrio (II) redutase	Confere tolerância ao mercúrio	BEZERRA, 2012.
Acba_03189	N-acetiltransferase da família GNAT	Podem acetilar antimicrobianos	SHIRMAST et al., 2021.
Acba_01628	Regulador transcricional da família XRE	Podem ter papéis na resposta ao estresse ambiental e virulência	HU et al., 2018.
Acba_03140	Porina de membrana externa da família <i>OprD</i>	Facilita a captação em condições de nutrientes limitados	TAMBER; OCHS; MANCOCK, 2006.
Acba_02783	Excinudease ABC subunidade <i>UvrA</i>	Contribui para tolerância ácida e oxidativa	CAPPA; CATTIVELLI; COCCONCELL, 2005.
Acba_03585	Proteína usher da membrana externa da biogênese fimbrial	Atua na montagem do pili	WERNEBURG; THANASSI, 2018.
operon <i>PqqDE</i>	Biossíntese de pirroloquinolina quinona	Atuam na tolerância ao estresse oxidativo e resistência a radiação UV	RAJPUROHIT; DESAL; MISRA, 2013; MISRA et al., 2012.
<i>CysM</i>	Cisteína sintase <i>CysM</i>	Desempenha papel na resposta ao estresse	LITHGOW et al., 2004.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-1.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49349 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_03434	Receptor dependente de TonB <i>ZnuD2</i>	Transportador de Zn da membrana externa	MORTENSEN et al., 2014; HOOD et al., 2012; HESSE et al., 2019.
<i>trpD</i>	Antranilato Fosforibosiltransferase	Desempenha papel na colonização das bactérias	PARTHASARATHY et al., 2018.
Acba_00608	fosfoglicolato fosfatase	Regula a adaptação a estresses ambientais	POSSIK et al., 2022.
Acba_00603	Proteína da família das histonas H-NS	Aumenta a expressão de genes associados a resistência	ROGERS et al., 2021.
Acba_00596	Histidina quinase	Regula processos de virulência e resistência a antimicrobianos	BEM et al., 2015.
Acba_00592	Proteína de membrana externa da família TolC	Desempenha papéis importantes na virulência	SHARFF et al., 2001; ZGURSKAYA et al., 2011.
<i>cpdA</i>	3',5'-AMP cíclico-fosfodiesterase	Aumenta a tolerância ao estresse de HOCl	BARTH et al., 2009.
<i>DksA</i>	Proteína de ligação à RNA polimerase DksA	Regula positivamente a expressão gênica da bomba de efluxo	KIM et al., 2021b.
<i>mdtD</i>	Subunidade de transportador multidrogas MdtD	<i>mdtD</i> é um gene exportador de drogas do tipo MFS	NAGAKUBO et al., 2002.
Acba_02052	Regulador transcricional da família GntR	Regulador de resistência à isoniazida	HU; ZHAO; YANG, 2015.
<i>GalE</i>	UDP-glicose 4-epimerase GalE	Importante fator de virulência	LI et al., 2014.
Acba_03654	Proteína de ponta do sistema de secreção tipo VI VgrG	Importante na competição interbacteriana e colonização	COULTHURST, 2019; WANG et al., 2021b.
Acba_03302	Proteína da família MobA/MobL	Está envolvida na transferência conjugal de DNA	FURMANEK-BLASZK et al., 2013.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-1.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49349 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_02892	Regulador transcricional da família AraC	Regula fatores de virulência	YANG; ISBERG, 1997.
<i>GrpE</i>	Fator de troca de nucleotídeos GrpE	Participa ativamente na resposta ao choque hiperosmótico e térmico	DIAMANT; GOLOUBINOFF, 1998; SCHRÖDER et al., 1993.
<i>DnaK</i>	Acompanhante molecular DnaK	Participa ativamente na resposta ao choque hiperosmótico e térmico	DIAMANT; GOLOUBINOFF, 1998; SCHRÖDER et al., 1993.
Acba_03252	Metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) metalo-hidrolase	Possui papel importante na degradação de antimicrobianos $\beta$ -lactâmicos	LU; HSU; LIN, 2021
Acba_01462	Proteína da família OsmC	Está envolvida na defesa contra o estresse oxidativo	LESNIAK; BARTON; NIKOLOV, 2003.
Acba_01458	<i>ant(3'')-II</i> família aminoglicosídeo nucleotíditransferase	confere resistência a estreptomicina e a espectinomicina	ZHANG et al., 2017.
<i>abaR</i>	Regulador transcricional da família LuxR AbaR	Está envolvida no processo de <i>quorum sensing</i>	SUN et al., 2021.
<i>abal</i>	acil-homoserina-lactona sintase Abal	Está envolvida no processo de <i>quorum sensing</i>	SUN et al., 2021.
<i>tviB</i>	Vi biossíntese de polissacarídeo UDP-N-acetilglucosamina C-6 desidrogenase TviB	Sintetiza o polissacarídeo capsular VI	CAMPOS et al., 2008; TRAN et al., 2010.
Acba_00597	Proteína contendo domian de ligação ao DNA da família LytTR	Regula favores envolvidos na patogenicidade	NIKOISKAYA; GALPERIN, 2002; GALPERIN, 2008.
Acba_00594	Proteína de proteção contra danos oxidativos	Defesa contra o estresse oxidativo	EZRATY et al., 2017.
<i>phoU</i>	Proteína complexa de sinalização de fosfato phoU	Desempenha papéis importantes na virulência	GARDNER et al., 2014; SANTOS-BENEIT, 2015.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-1.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49349 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_01454	Proteína da família DedA	Necessários na resposta ao estresse ambiental	TIWARI et al. 2021; PANTA et al., 2019; DOERRLER et al., 2013.
Acba_01703	Proteína da família RcnB	Necessário para manter a homeostase dos íons metálicos	BLÉRIOT et al., 2011.
<i>znuBC</i>	Proteína de ligação de ATP de importação de zinco	Necessário para obtenção de zinco	QUAN et al., 2020.
Acba_01459	Regulador transcricional da família PadR	Está envolvido em vários processos de sobrevivência celular	NGUYEN; TRAN; CAVIN, 2011; HUILLET et al., 2006; DA SILVA et al., 2005.
Acba_01449	Regulador transcricional da família BolA	Importante no crescimento bacteriano sob condições de estresse ambiental	MIL-HOMENS et al., 2018.
Acba_01916	Proteína da família RidA	Importante para a prevenção de danos metabólicos	LAMBRECHT; SCHMITZ; DOWNS, 2013; LIU et al., 2016.
Acba_03092	Proteína de resistência ao cobre CopC	Resistência a metais pesados e defesa contra o estresse ambiental	BRAVO, 2018.
Acba_03374	Cátion monovalente: proteína da família próton antiporter-2 (CPA2)	Defesa contra o estresse ambiental	FUJISAWA; KRULWICH, 2007; PADAN; BIBI; KRULWICH, 2005.
Acba_03024	Proteína de ligação a NTP da família TniB	Está envolvido na transposição de Tn5053	KHOLODII et al., 1995.
Acba_00580	Transportador de ferro ferroso B	Importante para virulência	LAU; KREWULAK; VOGEL, 2016.
Acba_00579	Proteína de transporte de ferro ferroso A	Importante para virulência	LAU; KREWULAK; VOGEL, 2016.
Acba_03023	Proteína da família TniQ	está envolvido na transposição de Tn5053	KHOLODII et al., 1995.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-2.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49353 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_02511	Porina de membrana externa da família OprD	Facilita a captação em condições de nutrientes limitados	TAMBER; OCHS; MANCOCK, 2006.
<i>umuD</i>	Subunidade autoproteolítica de DNA polimerase V propensa a erros de transcrição	Contribui para variação genética em bactérias sob estresse ambiental	REUVEN; TOMER; LIVNEH, 1998.
Acba_01459	Regulador transcricional da família GntR	Regulador de resistência à isoniazida	HU; ZHAO; YANG, 2015.
Acba_01454	Regulador transcricional da família TetR/AcrR	Regulam atividades celulares associadas a virulência e patogenicidade	ZHANG et al., 2005; DENG; LI; XIE, 2013.
Acba_03681	Regulador transcricional da família LysR	Regulam genes envolvidos na virulência	SHEEHAM et al., 2015.
Acba_03685	Efluxo de Composto Antimicrobiano Proteobacteriano (PACE)	Podem conferir resistência a alguns desinfetantes e antissépticos.	HASSAN et al., 2018.
Acba_03555	Regulador transcricional de ligação ao DNA da família YebC/PmpR	Importante para patogenicidade	ZHANG et al., 2020.
Acba_00403	Proteína de ponta do sistema de secreção tipo VI VgrG	Importante na competição interbacteriana e colonização	COULTHURST, 2019; WANG et al., 2021b.
Acba_00399	N-acetiltransferase da família GNAT	Podem acetilar antimicrobianos	SHIRMAST et al., 2021.
<i>cdil</i>	Proteína de imunidade Cdil	Importante mecanismo de competição intercelular entre bactérias Gram-negativas	TAN et al., 2015.
<i>sul2</i>	Dihidropteroato sintase Sul2 resistente a sulfonamida	Confere resistência a sulfonamida	ANTUNES et al., 2005.
<i>dfrA1</i>	Diidrofolato redutase	Confere resistência ao trimetoprim	LOMBARDO et al., 2016.
Acba_00665	Classe A $\beta$ -lactamase de amplo espectro TEM-1	Confere resistência aos $\beta$ -lactâmicos	BRADFORD, 2001.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-2.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49353 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
<i>floR</i>	Cloranfenicol/florfenicol efluxo MFS transportador FloR	Confere resistência a cloranfenicol e florfenicol	LU et al., 2018
Acba_03571	Toxina de oclusão zonular	Aumenta a permeabilidade intestinal	PIERRO et al., 2001; LIU et al., 2016.
Acba_03529	Proteína contendo domínio GGDEF	Importante para a formação de biofilme e estabelecimento de um estilo de vida sésil	RYJENKOV et al., 2005.
<i>aadA1</i>	<i>ant(3'')-Ia</i> família aminoglicosídeo nucleotidiltransferase AadA1	Confere resistência a estreptomicina e espectinomicina	MAGRINI et al., 1998.
<i>sat2</i>	Estreptotricina N-acetiltransferase Sat2	Confere resistência a estreptotricina	PARTRIDGE, 2005.
Acba_00797	Regulador transcricional da família MarR	Auxilia na resposta a estresse ambiental	SI et al., 2018; GAO et al., 2017.
Acba_00837	Regulador transcricional da família XRE	Podem ter papéis na resposta ao estresse ambiental e virulência	HU et al., 2018.
Acba_01020	Regulador transcricional da família AraC	Regula fatores de virulência	YANG; ISBERG, 1997.
<i>tuf</i>	fator de alongamento Tu	Importante no processo de adesão a célula hospedeira	HARVEY et al., 2019.
<i>znuD2</i>	Receptor dependente de TonB ZnuD2	Transportadores de Zn da membrana externa	MORTENSEN et al., 2014; HOOD et al., 2012; HESSE et al., 2019.
Acba_04035	Aminoglicosídeo O-fosfotransferase <i>aph(3'')-Ia</i>	Confere resistencia aos aminoglicosídeos	KAPLAN et al., 2016.
Acba_03846	Aminoglicosídeo O-fosfotransferase <i>aph(6)-Id</i>	Confere resistencia aos aminoglicosídeos	KAPLAN et al., 2016.
<i>aph(3'')-Ib</i>	Aminoglicosídeo O-fosfotransferase <i>aph(3'')-Ib</i>	Confere resistencia aos aminoglicosídeos	KAPLAN et al., 2016.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-2.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49353 de *A. baumannii* (conclusão).

Gene	Produto	Observações	Referências
<i>aph(3'')-Ib</i>	aminoglicosídeo O-fosfotransferase <i>aph(3'')-Ib</i>	confere resistência aos aminoglicosídeos	KAPLAN et al., 2016.
Acba_03767	Holina	Desempenha vários papéis importantes na virulência	QIN et al., 2019.
<i>traD</i>	Proteína de transferência conjugal TraD	Participa no processo de transferência de DNA conjugado	SCHRÖDER et al, 2001; LU, et al. 2008.
operon <i>AdeFGH</i>	Efluxo multidrogas	Codifica bomba de efluxo para as tetraciclinas e fluoroquinolonas	COYNE et al., 2010.
<i>AbeS</i>	Transportador SMR de efluxo multidrogas AbeS	Codifica bomba de efluxo para os macrolídeos	SRINIVASAN et al., 2009.
Acba_03309	Fosfoglicosamina mutase	Influencia na patogenicidade e virulência	KANG et al., 2013; YAJIMA et al. 2009; SUGITA et al., 2021.
<i>esxL</i>	Proteína semelhante a ESAT-6 EsxL	Importante para o crescimento micobacteriano e patogênese	TUFARIELLO et al., 2016; ORTIZ et al, 2021.
Acba_01015	Proteína da família OmpW	Influencia na resposta ao estresse salino	FU et al., 2017; YE et al., 2018.
Acba_03554	1-acil-sn-glicerol-3-fosfato aciltransferase	Importante na resistência à tigeciclina	LI et al., 2014.
Acba_01176	Fosfatidato citidililtransferase	Mediador da resistência de alto nível ao daptomicina	MISHRA et al., 2017.
<i>RseP</i>	RIP metaloprotease RseP	Está envolvida na ativação da resposta ao estresse extracitoplasmático	YOKOYAMA et al., 2021.
Acba_03557	Proteína tipo DcaP	Está envolvida na formação do biofilme de <i>A. baumannii</i>	CABRAL et al., 2011.
Acba_03818	Proteína da família LrgB	Aumenta a tolerância à penicilina	BAYLES et al., 2000.

Fonte: (Autoria própria, 2022).



**Tabela D-3.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49366 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_03755	Proteína contendo domínio semelhante a Ig	Importante para a adesão da célula hospedeira	BODELÓN; PALOMINO; FERNÁNDEZ, 2013.
Acba_03250	Regulador transcricional da família XRE	Podem ter papéis na resposta ao estresse ambiental e virulência	HU et al., 2018.
Acba_02148	Regulador transcricional da família LysR	Regulam genes envolvidos na virulência	SHEEHAM et al., 2015.
Acba_03529	Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux (PACE)	Podem conferir resistência a alguns desinfetantes e antissépticos	HASSAN et al., 2018.
Acba_02136	Regulador transcricional da família TetR/AcrR	Regulam atividades celulares associadas a virulência e patogenicidade	ZHANG et al., 2005; DENG; LI; XIE, 2013.
Acba_03522	Proteína usher da membrana externa da biogênese fimbrial	Atua na montagem do pili	WERNEBURG; THANASSI, 2018.
Acba_02532	Regulador transcricional de ligação ao DNA da família YebC/PmpR	Importante para patogenicidade	ZHANG et al., 2020.
operon <i>PqqBCDE</i>	Biossíntese de pirroloquinolina quinona	Atuam na tolerância ao estresse oxidativo e resistência a radiação UV	RAJPUROHIT; DESAL; MISRA, 2013; MISRA et al., 2012.
<i>ppk1</i>	Polifosfato quinase 1	Importante nas respostas ao estresse ambiental	BASHATWAH, KHANFAR, BARDAWEEL, 2018.
Acba_02626	Regulador transcricional da família AraC	Regula fatores de virulência	YANG; ISBERG, 1997.
Acba_03675	N-acetiltransferase da família GNAT	Podem acetilar antimicrobianos	SHIRMAST et al., 2021
Acba_01475	Proteína de ponta do sistema de secreção tipo VI VgrG	Importante na competição interbacteriana e colonização	COULTHURST, 2019; WANG et al., 2021b.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-3.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49366 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_03828	Aminoglicosídeo O-fosfotransferase <i>aph(3')-VIa</i>	Confere resistência aos aminoglicosídeos	KAPLAN et al., 2016.
<i>znuD2</i>	Receptor dependente de TonB ZnuD2	Transportadores de Zn da membrana externa	MORTENSEN et al., 2014; HOOD et al. 2012; HESSE et al., 2019.
<i>Tuf</i>	Fator de alongamento Tu	Importante no processo de adesão a célula hospedeira	HARVEY et al., 2019.
Acba_03685	Holina	Desempenha vários papéis importantes na virulência	QIN et al., 2019.
Acba_03827	Proteína da família EpsG	Atua na montagem do pili	GRAY et al., 2011.
Acba_02141	Regulador transcricional da família GntR	Regula a resistência à isoniazida	HU; ZHAO; YANG, 2015.
<i>abaF</i>	Transportador MFS de efluxo de fosfomicina AbaF	Está envolvido na resistência à fosfomicina	SHARMA et al., 2017.
Acba_02530	Proteína tipo DcaP	Está envolvidas na formação do biofilme	CABRAL et al., 2011.
Acba_00197	Regulador transcricional da família MarR	Auxilia na resposta a estresse ambiental	SI et al., 2018; GAO et al., 2017.
<i>Hfq</i>	RNA chaperona Hfq	Importante na virulência	FANTAPPIÈ et al., 2009.
<i>cdil</i>	Proteína de imunidade Cdil	Importante mecanismo de competição intercelular entre bactérias Gram-negativas	TAN et al., 2015.
<i>dfrA1</i>	Diidrofolato redutase	Confere resistência ao trimetoprim	LOMBARDO et al. 2016.
<i>sat2</i>	Estreptotricina N-acetiltransferase Sat2	Confere resistência a estreptotricina	PARTRIDGE, 2005.
<i>prpC</i>	2-metilcitrato sintase	Participa da resposta ao estresse oxidativo	BROWN et al., 1997.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-3.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49366 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
<i>aadA1</i>	<i>ant(3'')-Ia</i> família aminoglicosídeo nucleotidiltransferase AadA1	Confere resistência a estreptomicina e espectinomicina	MAGRINI et al., 1998.
Acba_01517	Classe A β-lactamase de amplo espectro TEM-1	Confere resistência aos β-lactâmicos	BRADFORD, 2001.
operon <i>hutCDGHIU</i>	Histidina amônia-liase	Necessário para geração de energia utilizando histidina como fonte de carbono e nitrogênio	LONERGAN; PALMER; SKAAR, 2020.
<i>Murl</i>	Glutamato racemase	Confere resistência à ciprofloxacina	ZHANG et al., 2016; SENGUPTA; GHOSH; NAGARAJA, 2008.
Acba_03390	Toxina de oclusão zonular	Aumenta a permeabilidade intestinal	PIERRO et al., 2001; LIU et al., 2016.
<i>GalE</i>	UDP-glicose 4-epimerase GalE	importante fator de virulência	LI et al., 2014.
<i>GalU</i>	UTP--glicose-1-fosfato uridililtransferase GalU	Necessária para a produção do polissacarídeo capsular	BONOFILIO; GARCÍA; MOLLERACH, 2005; MOLLERACH; LÓPEZ; GARCÍA, 1998.
<i>sul2</i>	Dihidropteroato sintase Sul2 resistente a sulfonamida	Confere resistência a sulfonamida	ANTUNES et al., 2005.
<i>floR</i>	Cloranfenicol/florfenicol efluxo MFS transportador FloR	Confere resistência a cloranfenicol e florfenicol	LU et al., 2018.
<i>aph(3'')-Ib</i>	Aminoglicosídeo O-fosfotransferase APH(3'')-Ib	Confere resistencia aos aminoglicosídeos	KAPLAN et al., 2016.
Acba_03395	Aminoglicosídeo O-fosfotransferase APH(6)-Ib	Confere resistencia aos aminoglicosídeos	KAPLAN et al., 2016.
Acba_03708	Proteína da família LrgB	Aumenta a tolerância à penicilina	BAYLES et al., 2000.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-3.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49366 de *A. baumannii* (conclusão).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_03732	Oxidoredutase da família GMC	Importante na resposta ao estresse oxidativo e desintoxicação celular	ZOU et al., 2020.
Acba_03427	Proteína da família TolC	Desempenha papéis importantes na virulência	SHARFF et al., 2001; ZGURSKAYA et al., 2011.
Acba_03406	Fosfoglicosamina mutase	Influencia na patogenicidade e virulência	KANG et al., 2013. YAJIMA et al., 2009; SUGITA et al., 2021.
<i>traD</i>	Proteína de transferência conjugal TraD	Participa no processo de transferência de DNA conjugado	SCHRÖDER et al., 2001; LU et al., 2008.
operon <i>tvIBC</i>	Biossíntese de polissacarídeos vi	Sintetizam o polissacarídeo capsular Vi	WETTER et al., 2012; VIRLOGEUX et al., 1995.
Acba_02348	ATPase do tipo P de translocação de cobre	Está envolvido na resistência ao cobre	RENSING et al., 2000; HASSANI et al., 2010.
Acba_02871	KpsF/GutQ família açúcar-fosfato isomerase	Está envolvido na biossíntese de ácido polissialílico capsular	CECH, MARKIN, WOODARD, 2017; MEREDITH, WOODARD, 2006.
Acba_00201	Regulador transcricional da família TraR/DksA	Está envolvida na transferência conjugal de DNA	BLANKSCHEN et al., 2009; GOPALKRISHNAN et al. 2017.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-4.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49367 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
operon <i>merACR</i>	Mercúrio (II) redutase	Confere tolerância ao mercúrio	BEZERRA, 2012.
Acba_01385	Regulador transcricional da família XRE	Podem ter papéis na resposta ao estresse ambiental e virulência	HU et al., 2018.
Acba_02752	Porina de membrana externa da família OprD	Facilita a captação em condições de nutrientes limitados	TAMBER; OCHS; MANCOCK, 2006.
Acba_03516	Proteína usher da membrana externa da biogênese fimbrial	Atua na montagem do pili	WERNEBURG; THANASSI, 2018.
Acba_03523	Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux (PACE)	Podem conferir resistência a alguns desinfetantes e antissépticos	HASSAN et al., 2018.
Acba_02278	Proteína contendo domínio GGDEF	Importante para a formação de biofilme e estabelecimento de um estilo de vida sésil	RYJENKOV et al., 2005.
Acba_03158	Excinudease ABC subunidade UvrA	Contribui para tolerância ácida e oxidativa	CAPPA; CATTIVELLI; COCCONCELL, 2005.
operon <i>PqqBCDE</i>	Biossíntese de pirroloquinolina quinona	Atua na tolerância ao estresse oxidativo e resistência a radiação UV	RAJPUROHIT; DESAL; MISRA, 2013; MISRA et al., 2012.
<i>adeB</i>	Subunidade de permease do transportador RND de efluxo multidrogas AdeB	Codifica uma bomba de efluxo multidrogas para tetraciclina e gliciliclina	COYNE et al., 2011.
Acba_01974	Holina	Desempenha vários papéis importantes na virulência	QIN et al., 2019.
<i>ppk1</i>	Polifosfato quinase1	Importante nas respostas ao estresse ambiental	BASHATWAH; KHANFAR; BARDAWEEL, 2018.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-4.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49367 de *A. baumannii* (continua).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_03260	Proteína contendo domínio semelhante a Ig	Importante para a adesão da célula hospedeira	BODELÓN; PALOMINO; FERNÁNDEZ, 2013.
Acba_03395	Regulador transcricional da família AraC	Regula a fatores de virulência	YANG; ISBERG, 1997.
Acba_03286	ATPase da família MoxR	Importantes moduladores de múltiplas vias de resposta ao estresse	WONG; HOURY, 2012.
<i>Tuf</i>	Fator de alongamento Tu	Importante no processo de adesão a célula hospedeira	HARVEY et al., 2019.
<i>Ata</i>	Adesina autotransportadora trimérica Ata	Importante para a formação de biofilme	BENTACOR et al., 2012.
Acba_02413	Proteína de ponta do sistema de secreção tipo VI VgrG	Importante na competição interbacteriana e colonização.	COULTHURST, 2019; WANG et al., 2021b.
<i>umuD</i>	Subunidade autoproteolítica de DNA polimerase V propensa a erros de transcrição	Contribui para variação genética em bactérias sob estresse ambiental	REUVEN; TOMER; LIVNEH, 1998.
<i>tadA</i>	Complexo de montagem de pilus Flp Componente ATPase TadA	Codifica a principal subunidade na formação do pili	BHATTACHARJEE et al., 2001.
Acba_03834	Aminoglicosídeo O-fosfotransferase <i>aph(3')-VIa</i>	Confere resistência aos aminoglicosídeos	KAPLAN et al., 2016.
Acba_02414	Regulador transcricional da família TetR/AcrR	Regulam atividades celulares associadas a virulência e patogenicidade	RAMOS et al., 2005; DENG; LI; XIE, 2013.
Acba_01408	N-acetiltransferase da família GNAT	Podem acetilar antimicrobianos	SHIRMAST et al., 2021.
Acba_03849	Proteína da família EpsG	Atua na montagem do pili	GRAY et al., 2011.

Fonte: (Autoria própria, 2022).

**Tabela D-4.** Genes associados à patogenicidade identificados nas ilhas genômicas da cepa 49367 de *A. baumannii* (conclusão).

Gene	Produto	Observações	Referências
Acba_02745	Regulador transcricional da família LysR	Regulam genes envolvidos na virulência	SHEEHAM et al., 2015.
Acba_01978	Regulador transcricional de ligação ao DNA da família YebC/PmpR	Importante para patogenicidade	ZHANG et al., 2020.
Acba_02920	Proteína de resposta ao estresse do envelope da família Asp23/Gls24	Atua na resposta a estresse ambiental	STOYANOV et al., 2009.
Acba_03789	Proteína contendo domínio ESPR	Desempenha papel regulatório, que afeta as funções da parede celular e a patogênese	BLASCO et al., 2012; ROSENBERG et al., 2011.
Acba_03504	Receptor dependente de TonB ZnuD2	Transportadores de Zn da membrana externa	MORTENSEN et al., 2014; HOOD et al., 2012; HESSE et al., 2019.
Acba_03481	Proteína de ligação a NTP da família TniB	Está envolvido na transposição de Tn5053	KHOLODII et al., 1995.
Acba_03480	Proteína da família TniQ	Está envolvido na transposição de Tn5053	KHOLODII et al., 1995.
Acba_03633	Proteína da família MobA/MobL	Está envolvida na transferência conjugal de DNA	FURMANEK-BLASZK et al., 2013.
Acba_03783	Adesina putativa da família AcfC	Desempenhando funções importantes durante a adesão da célula hospedeira	PETERSON; MEKALANOS, 1998.

Fonte: (Autoria própria, 2022).