

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Aggeu Magalhães

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E BIOTECNOLOGIA EM
SAÚDE

Beatriz Souza Toscano de Melo

**Caracterização genômica de plasmídeos e de genes associados à virulência em cepas de
Acinetobacter baumannii do Brasil**

Recife

2023

Beatriz Souza Toscano de Melo

**Caracterização genômica de plasmídeos e de genes associados à virulência em cepas de
Acinetobacter baumannii do Brasil**

Tese de Doutorado em Biociências e Biotecnologia em Saúde apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia em Saúde do Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadora: Dra. Nilma Cintra Leal

Coorientador: Dr. Túlio de Lima Campos

Recife

2023

Título do trabalho em inglês: Genomic characterization of plasmids and genes associated with virulence in *Acinetobacter baumannii* strains from Brazil.

O presente trabalho foi realizado com apoio de Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Código de Financiamento 001.

M527c Melo, Beatriz Souza Toscano de.
Caracterização genômica de plasmídeos e de genes associados à virulência em cepas de *Acinetobacter baumannii* do Brasil / Beatriz Souza Toscano de Melo. -- 2023.
158 p. : il.color.

Orientadora: Nilma Cintra Leal.
Coorientador: Túlio de Lima Campos.
Tese (Doutorado em Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia em Saúde) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Aggeu Magalhães, Recife, 2023.
Bibliografia: f. 109-124.

1. *Acinetobacter baumannii*. 2. Plasmídeos. 3. Resistência microbiana a medicamentos. 4. Virulência. I. Título.

CDU 578

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Adagilson Batista Bispo da Silva - CRB-1239
Biblioteca Luciana Borges Abrantes dos Santos

Beatriz Souza Toscano de Melo

**Caracterização genômica de plasmídeos e de genes associados à virulência em cepas de
Acinetobacter baumannii do Brasil**

Tese de Doutorado em Biociências e Biotecnologia em Saúde apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia em Saúde do Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Aprovada em: 29 de setembro de 2023

BANCA EXAMINADORA

Dra. Nilma Cintra Leal
Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz

Dr. Luydson Richardson Silva Vasconcelos
Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Tatiany Patrícia Romão Pompílio de Melo
Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz

Dr. Felipe Lira de Sá Cavalcanti
Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste

Dr. Matheus Filgueira Bezerra
Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz

AGRADECIMENTOS

À Dra. Nilma Cintra Leal por toda confiança e todo suporte para realização desse projeto. Agradeço pelo apoio, pelos ensinamentos, pelo acolhimento e por ao longo desses 11 anos, sempre ter confiado no meu trabalho. Minha eterna gratidão a você por tanto conhecimento compartilhado e por tanta generosidade e dedicação à minha formação;

Ao Dr. Túlio de Lima Campos que aceitou coorientar esse trabalho com muita dedicação, preocupação e carinho. Obrigada pela disponibilidade, atenção e tantos ensinamentos que foram fundamentais para concretização desse trabalho;

Ao Dr. Danilo Xavier pela idealização do projeto e a todos do grupo de pesquisa RestBact/IAM em especial a Igor Vasconcelos, Lílian Amorim e José Carlos Neto pela troca de conhecimento e suporte ao longo desses anos;

Aos membros da banca examinadora que gentilmente aceitaram o convite para participar dessa defesa de tese e contribuir com este trabalho;

À Dra. Carina Mendes por mesmo de longe compartilhar conhecimento, sempre ser solícita comigo, participar ativamente da minha formação como cientista e por todo suporte pessoal;

Aos meus pais, Otávio e Catarina e a toda minha família pelo amor, incentivo, por sempre torcerem por mim e me apoiarem em todas as minhas decisões;

A João Pitta pelo companheirismo, carinho, apoio, atenção, incentivo e madrugadas de trabalho. Minha gratidão eterna por tanto, não teria sido possível finalizar esse ciclo sem o seu apoio;

À toda equipe de Bioinformática do IAM, em especial Alexandre Freitas, Filipe Zimmer e Laís Ceschini, obrigada pelos ensinamentos e todos os *Journal Club*, aprendi muito com vocês;

À minha amiga Jéssica Farias, cuja determinação é inspiradora, por tantos anos de amizade e suporte. Às amigas Ana Luísa Dias, Amanda Almeida, Raíza Martins, Kerolayne Tato e Raysa Negromonte obrigada por me apoiarem e saber que posso sempre contar com vocês. Aos amigos do IAM em especial Crhisllane, Ana Carolina Luz, Michelle Barros e Kamila Kássia,

por todo apoio e incentivo, vocês foram fundamentais para a conclusão dessa jornada. E agradeço a todos os amigos que sempre entenderam a ausência, mas que sempre se fizeram presente de alguma forma;

À Fiocruz, pela infraestrutura, por proporcionar ensino de qualidade e por ter sido uma casa acolhedora ao longo dos meus 11 anos de trabalho na instituição, sobretudo por ter me formado uma profissional a serviço da ciência brasileira. A todos os seus funcionários e colaboradores, em especial a todos do departamento de Microbiologia do IAM agradeço o acolhimento e por participarem ativamente desta formação como cientista e como pessoa;

À CAPES, FACEPE e VPEIC-Fiocruz pelos fomentos que permitiram a realização desse trabalho;

A todos que de alguma forma contribuíram para a concretização desse doutorado, minha gratidão.

*“É o meu desejo mais sério que alguns de vocês
continuem a fazer o trabalho científico e
mantenham a ambição e a determinação de fazer
uma contribuição permanente para a ciência.”*

Marie Curie (1921)

RESUMO

MELO, Beatriz Souza Toscano de. Caracterização genômica de plasmídeos e de genes associados à virulência em cepas de *Acinetobacter baumannii* do Brasil. 2023. Tese (Doutorado em Biociências e Biotecnologia em Saúde) – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2023.

Acinetobacter baumannii é um patógeno Gram-negativo que representa uma ameaça global à saúde humana, sendo uma das bactérias multirresistentes de maior relevância e por isso foi classificada pela Organização Mundial da Saúde como prioridade crítica para pesquisas e desenvolvimento de novos antimicrobianos. Os plasmídeos presentes em *A. baumannii* tem papel importante na disseminação de genes de resistência a antimicrobianos, principalmente aos carbapenêmicos, que são drogas de última linha de tratamento. Adicionalmente, vários genes associados a virulência contribuem para o sucesso patogênico dessa bactéria, como os genes dos loci K e OC, que são responsáveis pela codificação de genes relacionados ao polissacarídeo capsular e ao núcleo externo do lipooligossacarídeo de superfície, respectivamente, e que tem papel na evasão do sistema imune do hospedeiro. Dessa forma, esse trabalho teve como objetivo identificar e caracterizar plasmídeos presentes nos genomas de *A. baumannii*, bem como identificar genes associados a virulência associados às principais linhagens circulantes dessa bactéria. Foram analisados 227 genomas públicos de cepas isoladas no Brasil, cuja tipagem por MLST/Pasteur mostrou que estão distribuídos principalmente entre os ST79 (34%), ST1 (21%), ST15 (17%) e ST25 (7%). Nesses genomas foi identificada uma ampla distribuição de plasmídeos entre as cepas, onde a maioria possui mais de um plasmídeo, totalizando 424 proteínas de replicação plasmidial identificadas, distribuídas em 22 grupos de homologia (GRs) e um total de 389 sequências de plasmídeos recuperadas. O grupo de plasmídeos GR2 foi o mais predominante (40,6%), seguido pelo grupo GR4 (16,7%), juntos representando 57,3% de todos os plasmídeos. Os plasmídeos GR4 possuem vários genes de resistência antimicrobiana, em especial aos carbapenêmicos (~40%) e são plasmídeos mobilizáveis, possuindo uma relaxase MOB_Q, que pode conferir maior potencial de disseminação desses mecanismos de resistência no ambiente. A maioria dos plasmídeos dos grupos predominantes pertence à mesma unidade taxonômica (PTU-Pse7) e possui um sistema toxina-antitoxina AbkA/AbkB, que desempenha um papel na estabilidade do plasmídeo e na disseminação de genes de resistência. Em relação aos genes associados à virulência, foram analisados 87 genes de diferentes grupos funcionais e foi visto que, em geral, cepas pertencentes ao mesmo ST possuem perfil de virulência semelhante e a maior variação observada foi no grupo de genes relacionados à formação de biofilme, com destaque para o gene da proteína Bap que está presente em 55,5% das cepas, principalmente nos ST15, ST79 e ST730. O gene *cpaA*, que afeta o tempo de coagulação do hospedeiro, esteve restrito as cepas do ST25. A classificação dos locus K revelou alta variabilidade para esse locus, com destaque para os KL18 (17%), KL9 (15%) e KL22 (14%). Em relação ao locus OC houve menor variabilidade, com maior prevalência dos loci OCL10 (35%), OCL1 (29%) e OCL7 (27%). Juntos, os resultados deste trabalho contribuem com o entendimento do conteúdo genético de cepas de *A. baumannii* circulantes no Brasil e destaca a importância da genômica para uma maior vigilância epidemiológica.

Palavras-chaves: *Acinetobacter baumannii*; plasmídeos; resistência microbiana a antibióticos; virulência.

ABSTRACT

MELO, Beatriz Souza Toscano de. Genomic characterization of plasmids and genes associated with virulence in *Acinetobacter baumannii* strains from Brazil. 2023. Thesis (Doctorate in Biosciences and Biotechnology in Health) – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2023.

Acinetobacter baumannii is a Gram-negative pathogen that represents a global threat to human health, being one of the most relevant multidrug-resistant bacteria and for this reason it was classified by the World Health Organization as a critical priority for research and development of new antimicrobials. The plasmids present in *A. baumannii* play an important role in the dissemination of antimicrobial resistance genes, especially carbapenems, which are drugs of last resort. Additionally, several genes associated with virulence contribute to the pathogenic success of this bacterium, such as the genes of the K and OC loci, which are responsible for encoding genes related to the capsular polysaccharide and the outer core of the surface lipooligosaccharide, respectively, and which play a role in evading the host's immune system. Therefore, this work aimed to identify and characterize plasmids present in the genomes of *A. baumannii*, as well as identify genes associated with virulence associated with the main circulating lineages of this bacterium. Public genomes of 227 of strains isolated in Brazil were analysed, and the MLST/Pasteur typing showed that they are mainly distributed among ST79 (34%), ST1 (21%), ST15 (17%) and ST25 (7%). In these genomes, a wide distribution of plasmids was identified among the strains, where the majority have more than one plasmid, totaling 424 plasmid replication proteins identified, distributed in 22 homology groups (GRs) and a total of 389 plasmid sequences recovered. The GR2 plasmid group was the most predominant (40.6%), followed by the GR4 group (16.7%), together representing 57.3% of all plasmids. GR4 plasmids have several antimicrobial resistance genes, especially to carbapenems (~40%) and are mobilizable plasmids, having a MOB_Q relaxase, which may confer greater potential for dissemination of these resistance mechanisms in the environment. Most plasmids from the predominant groups belong to the same taxonomic unit (PTU-Pse7) and have an AbkA/AbkB toxin-antitoxin system, which plays a role in plasmid stability and dissemination of resistance genes. Regarding genes associated with virulence, 87 genes from different functional groups were analyzed and it was seen that, in general, strains belonging to the same ST have a similar virulence profile and the greatest variation observed was in the group of genes related to biofilm formation, with emphasis on the Bap protein gene, which is present in 55.5% of the strains, mainly in ST15, ST79 and ST730. The *cpaA* gene, which affects the host's clotting time, was restricted to ST25 strains. The classification of the K locus revealed high variability for this locus, with emphasis on KL18 (17%), KL9 (15%) and KL22 (14%). In relation to the OC locus, there was less variability, with a higher prevalence of the OCL10 (35%), OCL1 (29%) and OCL7 (27%) loci. Together, the results of this work contribute to the understanding of the genetic content of *A. baumannii* strains circulating in Brazil and highlights the importance of genomics for greater epidemiological surveillance.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; plasmids; drug resistance; virulence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Classificação Taxonômica de <i>Acinetobacter</i> spp.....	19
Figura 2 -	Morfologia de <i>Acinetobacter baumannii</i>	20
Figura 3 -	Aparência de <i>Acinetobacter</i> spp. no meio CHROMagar <i>Acinetobacter</i> em comparação com outras Gram-negativas com colônias vermelhas.....	22
Figura 4 -	Lista de patógenos prioritários da OMS para pesquisa e desenvolvimento de novas drogas.....	26
Figura 5 -	Mecanismos de resistência antimicrobiana de <i>A. baumannii</i>	28
Figura 6 -	Estrutura química dos antimicrobianos carbapenêmicos.....	29
Quadro 1 -	Classes de β -lactamases em <i>A. baumannii</i>	31
Quadro 2 -	Resistência a aminoglicosídeos por <i>A. baumannii</i>	32
Quadro 3 -	Sistemas de Efluxo em <i>A. baumannii</i>	33
Figura 7 -	Distribuição de 180 isolados do complexo ACB exibindo fenótipo pandroga-resistente por país: Programa SENTRY (2001–2016)	38
Figura 8 -	Transmissão de <i>A. baumannii</i> blaOXA-72+ entre aves e humanos	40
Figura 9 -	Análise comparativa da distribuição de carbapenemase em isolados de <i>A. baumannii</i> na América Latina (períodos 1990-2003 e 2004-2016).....	43
Figura 10 -	Relação filogenética dos primeiros grupos de homologia de proteínas Rep propostos.....	44
Figura 11 -	Relação filogenética entre os grupos de proteínas Rep_3.....	46
Figura 12 -	Composição do Locus K e do Locus OC de <i>A. baumannii</i>	53
Figura 13 -	Fatores de Virulência em <i>A. baumannii</i>	53
Figura 14 -	Fluxograma da metodologia utilizada no estudo dos plasmídeos de <i>A. baumannii</i>	59
Figura 15 -	Fluxograma das principais etapas dos algoritmos da ferramenta MOB-suite.....	61
Figura 16 -	Locais de isolamento das cepas de <i>A. baumannii</i> do Brasil.....	66
Gráfico 1 -	Distribuição por STs de cepas de <i>A. baumannii</i> do Brasil.....	67
Figura 17 -	Árvore filogenética das sequências de proteínas Rep de cepas brasileiras de <i>A. baumannii</i> pertencentes à superfamília Rep_3.....	70
Figura 18 -	Árvore filogenética das sequências de proteínas Rep de cepas brasileiras de <i>A. baumannii</i> pertencentes à superfamília Rep PriCT.....	71

Figura 19 -	Árvore filogenética das sequências de proteínas Rep de cepas brasileiras de <i>A. baumannii</i> pertencentes à superfamília Rep_1.....	72
Gráfico 2 -	Distribuição dos 389 plasmídeos identificados, de acordo com suas proteínas de replicação.....	73
Gráfico 3 -	Distribuição dos plasmídeos relacionados ao GR2 por ST (%).....	73
Gráfico 4 -	Distribuição dos plasmídeos relacionados ao GR4 por ST (%).....	74
Gráfico 5 -	Distribuição dos plasmídeos relacionados ao GR6 por ST (%).....	75
Figura 20 -	Diagrama de Sankey para associação GR/ST.....	76
Figura 21 -	Mapa de plasmídeos representativos dos grupos predominantes em cepas brasileiras de <i>A. baumannii</i> - GR2 e GR4.....	79
Quadro 4 -	Genes de resistência a antimicrobianos identificados nos plasmídeos de <i>A. baumannii</i> do Brasil.....	80
Quadro 5 -	Atribuição de PTUs nos plasmídeos de <i>A. baumannii</i> do Brasil.....	81
Figura 22 -	Mapa de calor dos genes de virulência do ST79.....	83
Figura 23 -	Mapa de calor dos genes de virulência do ST1.....	84
Figura 24 -	Mapa de calor dos genes de virulência do ST15.....	85
Figura 25 -	Mapa de calor dos genes de virulência do ST25.....	86
Figura 26 -	Mapa de calor dos genes de virulência do ST113.....	87
Figura 27 -	Mapa de calor dos genes de virulência do ST730.....	88
Figura 28 -	Mapa de calor dos genes de virulência do ST317.....	89
Figura 29 -	Mapa de calor dos genes de virulência dos STs esporádicos.....	90
Gráfico 6 -	Distribuição da classificação do locus K no ST79.....	93
Gráfico 7 -	Distribuição da classificação do locus K no ST1.....	93
Gráfico 8 -	Distribuição da classificação do locus K no ST15.....	94
Gráfico 9 -	Distribuição da classificação do locus K no ST25.....	94
Gráfico 10 -	Distribuição da classificação do locus K no ST113.....	95
Quadro 6 -	Relação entre as classificações principais dos loci K e OC por ST.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das proteínas Rep entre 220 genomas de <i>A. baumannii</i> do Brasil.....	68
Tabela 2 - Predição de Mobilidade dos plasmídeos de <i>A. baumannii</i>	77
Tabela 3 - Genes de virulência entre os STs de <i>A. baumannii</i>	82
Tabela 4 - Proporção de genes associados à formação de biofilme entre os STs	91
Tabela 5 - Classificação geral dos locus K de <i>A. baumannii</i>	91
Tabela 6 - Classificação geral dos locus OC de <i>A. baumannii</i>	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACB	Complexo <i>A. calcoaceticus</i> - <i>A. baumannii</i>
ARGs	Genes de resistência a antimicrobianos
AG	Aminoglicosídeos
BLASTn	<i>Basic Local Alignment Search Tool-nucleotide</i>
CA-Ab	<i>Acinetobacter baumannii</i> adquirida na comunidade
CC	Complexo Clonal
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CHDLs	β -lactamases hidrolisadoras de carbapenêmicos classe D
CMA	CHROMagar <i>Acinetobacter</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CPS	Cápsula bacteriana
CRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenêmicos
DEPTO	Departamento
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ESBLs	β -lactamases de espectro estendido
EUA	Estados Unidos da América
EGM	Elemento genético móvel
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GR	Grupo de homologia da proteína Rep
IAM	Instituto Aggeu Magalhães
IMP	Imipenemase
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
IS	Sequência de inserção
KL	Locus K (cápsula)
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LN	Linhagens de plasmídeos de <i>A. baumannii</i>
LOS	Lipooligossacarídeos
LPS	Lipopolissacarídeo
MALDI-TOF	Ionização e dessorção a laser assistida por matriz
MBL	Metallo- β -lactamases
MDR	Multidroga resistente

MEGA	<i>Molecular Evolutionary Genetics Analysis</i>
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MLST	Tipagem de Sequência Multilocus (<i>Multilocus sequence typing</i>)
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NDM	<i>New Delhi</i> Metalo- β -lactamases
OCL	Lipooligosacarídeo <i>outer core</i> locus
OMPs	Proteínas da membrana externa
OMS	Organização Mundial da Saúde
OMVs	Vesículas bacterianas de membrana externa
OXA	Oxacilinase
Pb	Pares de bases
PBP	Proteínas ligadoras de penicilina
T4P	Pilus tipo IV
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PDR	Pan-resistente a antimicrobianos
PFT	Toxinas formadoras de poros
PTU	Unidade Taxonômica de Plasmídeos
QS	Quorum sensing
SPM	São Paulo Metalo- β -lactamases
ST	<i>Sequence Type</i>
TA	Toxina-Antitoxina
Tn	Transposons
TSA	Agar Triptona de Soja
UTIs	Unidades de terapia intensivas
FV	Fatores de Virulência
VFDB	<i>Virulence Factor Database</i>
VIM	Verona imipenemase
XDR	Extensivamente resistente a antimicrobianos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	O GÊNERO <i>ACINETOBACTER</i>	19
2.1.1	Identificação clínica e molecular de <i>Acinetobacter</i> spp	21
2.2	A IMPORTÂNCIA CLÍNICA DE <i>A. baumannii</i>	23
2.3	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE <i>A. baumannii</i> ...	27
2.3.1	β-lactamases	28
2.3.2	Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos	32
2.3.3	Sistemas de efluxo	32
2.3.4	Papel das proteínas de membrana externa na resistência antimicrobiana ...	33
2.3.5	Alteração nas Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBPs)	34
2.4	OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA INFECÇÕES POR <i>A. baumannii</i>	34
2.5	EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE <i>A. baumannii</i>	36
2.5.1	Epidemiologia molecular de <i>A. baumannii</i> no Brasil	37
2.6	OS PLASMÍDEOS DE <i>A. baumannii</i>	43
2.7	FATORES DE VIRULÊNCIA DE <i>A. baumannii</i>	48
2.7.1	Formação de Biofilme por <i>A. baumannii</i>	50
2.7.2	A importância do locus K (KL) e locus OC (OCL) na virulência de <i>A. baumannii</i>	51
3	JUSTIFICATIVA	54
4	PERGUNTAS CONDUTORAS	55
5	HIPÓTESE	56
6	OBJETIVOS	57
6.1	OBJETIVO GERAL.....	57
6.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	57
7	METODOLOGIA	58
7.1	GENOMAS EM ESTUDO.....	58
7.2	CARACTERIZAÇÃO GENÔMICA DOS PLASMÍDEOS DE <i>A. baumannii</i>	58
7.2.1	Classificação dos grupos de homologia (GR) das proteínas Rep dos plasmídeos de <i>A. baumannii</i>	59
7.2.2	Análise filogenética das proteínas Rep	60

7.2.3	Reconstrução de plasmídeos a partir de genomas montados de cepas de <i>A. baumannii</i>	60
7.2.4	Agrupamento de plasmídeos e descrição de características moleculares	62
7.2.5	Identificação das unidades taxonômicas dos plasmídeos	62
7.3	DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE VIRULÊNCIA DAS CEPAS DE <i>A. baumannii</i>	62
7.4	CLASSIFICAÇÃO DOS LOCI K E OC	63
8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO TRABALHO	65
9	RESULTADOS	66
9.1	CARACTERÍSTICAS GENÔMICAS DE <i>A. baumannii</i> ISOLADAS NO BRASIL	66
9.2	IDENTIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS Rep DE PLASMÍDEOS E CLASSIFICAÇÃO EM GRs	67
9.3	RECONSTRUÇÃO E AGRUPAMENTO DOS PLASMÍDEOS DE <i>A. baumannii</i>	72
9.4	CARACTERÍSTICAS MOLECULARES E PRESENÇA DE GENES DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NOS GRUPOS DE PLASMÍDEOS	77
9.5	CLASSIFICAÇÃO DOS PLASMÍDEOS EM UNIDADES TAXÔNICAS (PTUs)	81
9.6	PERFIL DE VIRULÊNCIA DE <i>A. baumannii</i>	82
9.7	CLASSIFICAÇÃO DOS LOCI K E OC DE <i>A. baumannii</i>	91
10	DISCUSSÃO	96
11	CONCLUSÃO	108
	REFERÊNCIAS	109
	APÊNDICE A - DADOS DOS GENOMAS DE <i>A. baumannii</i> ISOLADOS DO BRASIL	125
	APÊNDICE B – CLASSIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS DE REPLICAÇÃO DE PLASMÍDEOS NOS GENOMAS DE <i>A. baumannii</i> DO BRASIL	134
	APÊNDICE C – DIVERSIDADE MOLECULAR DOS PLASMÍDEOS DE <i>A. baumannii</i> DO BRASIL	144
	APÊNDICE D – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO RELACIONADO A TESE	158

1 INTRODUÇÃO

Acinetobacter baumannii é a espécie de maior importância médica do gênero *Acinetobacter*. Essa bactéria emergiu como um dos patógenos mais desafiadores nas últimas décadas devido ao grande número de cepas multirresistente a antimicrobianos. Possui capacidade de causar uma grande variedade de infecções em humanos, tendo especialmente destaque em infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Essas infecções afetam principalmente pacientes com sistemas imunológicos comprometidos, como aqueles internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020).

Ao longo do tempo *A. baumannii* foi capaz de desenvolver resistência a múltiplas classes de medicamentos, incluindo aos antimicrobianos de última linha de tratamento, tornando desafiador o tratamento dessas infecções. Cepas resistentes a todos os antibióticos conhecidos já foram relatadas e sua alta prevalência em epidemias e situações endêmicas levou *A. baumannii* a ser considerada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como patógeno prioritário para pesquisas e desenvolvimento de novas drogas que ajudem no controle das infecções causadas por essa bactéria (TACCONELLI et al., 2018).

Os plasmídeos de *A. baumannii* têm papel fundamental no perfil de resistência dessa bactéria, porém não são detectados utilizando ferramentas de bioinformática convencionais, como o *Plasmidfinder*, exigindo análises mais sofisticadas no seu estudo e dificultando com que informações moleculares e epidemiológicas referentes a esses plasmídeos sejam identificadas. Apesar disso, muitos plasmídeos carregando importantes genes de resistência em *A. baumannii* vem sendo descritos (LIU et al., 2021; NARCISO et al., 2020). Os plasmídeos presentes nessas bactérias apresentam características distintas em relação aos plasmídeos encontrados em outras bactérias Gram-negativas e em geral são específicos do gênero *Acinetobacter*. Eles variam amplamente em tamanho e conteúdo genético e são classificados, principalmente, de acordo com as sequências dos seus genes de replicação (Rep) reunidos em grupos de homologia (GRs) (BERTINI et al., 2010; LAM et al., 2023). Esses plasmídeos desempenham um papel crucial ao transportar genes acessórios que conferem vantagens adaptativas à bactéria hospedeira. Além disso, sua capacidade de realizar transferência horizontal de genes contribui para a rápida disseminação dessas características. Isso é especialmente relevante quando se trata da disseminação de genes de resistência, o que aumenta significativamente os desafios no combate das infecções por *A. baumannii* (PARTRIDGE et al., 2018).

Apesar da multirresistência antimicrobiana ser a característica mais preocupante de *A. baumannii*, os avanços recentes da genômica permitiram que muitos fatores de virulência fossem identificados para essa bactéria, como os que atuam na formação de biofilme e fazem com que haja persistência dessa bactéria em superfícies bióticas e abióticas como tubos endotraqueais, cateteres e equipamentos médicos (EZE; CHENIA; EL ZOWALATY, 2018; ROCHA et al., 2018). Outros importantes fatores de virulência incluem expressão de proteínas de membrana externa como a OmpA, que ajuda na fixação e internalização nas células epiteliais do hospedeiro, facilita a persistência e sobrevivência de *A. baumannii* e está relacionada à resistência ao sistema complemento do hospedeiro. Os demais fatores de virulência também incluem mecanismos metabólicos como os de aquisição de ferro, a expressão de diferentes tipos de sistemas de secreção e a presença de bombas de efluxo que além de participarem do processo de motilidade e fixação e bombeiam ativamente compostos tóxicos, incluindo antimicrobianos, para fora da célula bacteriana (SHADAN et al., 2023).

Recentemente, foi visto que cepas de *A. baumannii* isoladas nas últimas décadas possuíam uma maior frequência de eventos de recombinação gênica ocorrendo nos loci K (KL) e OC (OCL), que agrupam, respectivamente, genes necessários para a síntese do polissacarídeo capsular e para o componente do núcleo externo dos lipooligossacarídeos (LOS). A variabilidade da composição gênica desses loci, observada nos genomas de isolados clínicos com predominância epidemiológica é dita como um dos determinantes de virulência responsáveis pela adaptação de *A. baumannii*, uma vez que leva ao escape do sistema imunológico do hospedeiro. Dessa forma, acredita-se que a evolução desses fatores de virulência também tenha contribuído, além da resistência antimicrobiana, para a emergência de *A. baumannii* como patógeno de importância médica, mundialmente (HOLT et al., 2016).

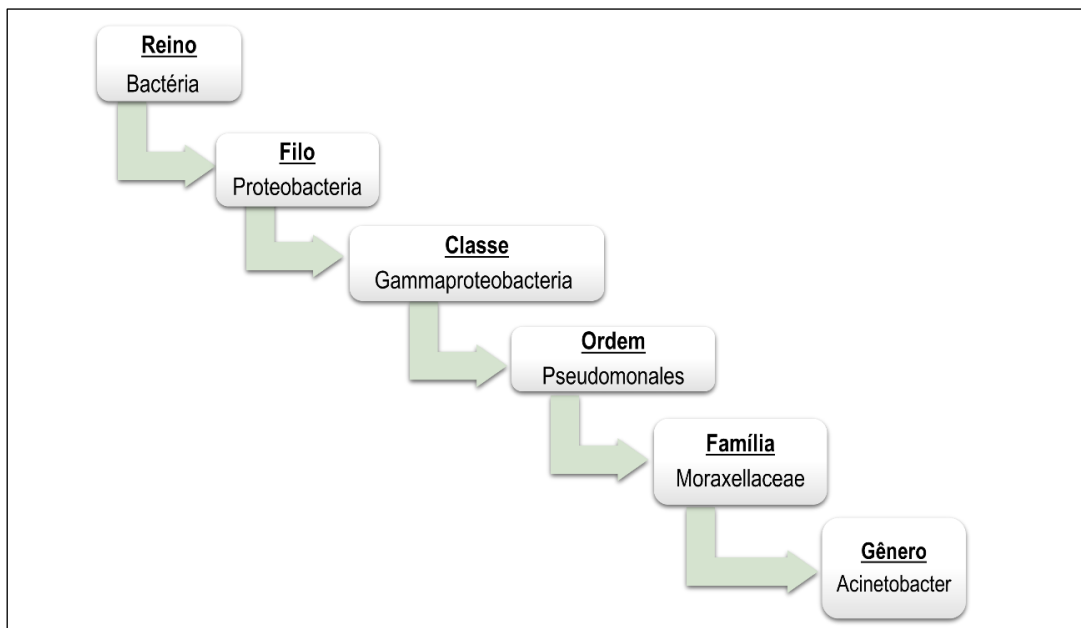
Com base no exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar, utilizando abordagens *in silico*, 227 genomas de *A. baumannii* de cepas isoladas no Brasil e disponíveis em bases de dados públicas, a maioria das cepas relativas a esses genomas está associada a IRAS. Nos genomas analisados foi investigada a presença de plasmídeos, avaliando a prevalência de determinados grupos de plasmídeos e seus respectivos conteúdos moleculares, incluindo genes de resistência antimicrobiana. Também foram investigados os conteúdos relativos a genes associados à virulência, para descrever a epidemiologia molecular de *A. baumannii* circulantes no Brasil, avaliando seu potencial patogênico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O GÊNERO *ACINETOBACTER*

Os estudos sobre *Acinetobacter* spp. tiveram início em 1911, quando foram isoladas de uma amostra de solo por Martinus Beijerinck, um pesquisador holandês, e à época, denominadas *Micrococcus calcoaceticus*, atualmente correspondendo à espécie *Acinetobacter calcoaceticus*. Mas, somente em 1971, o gênero *Acinetobacter* foi oficialmente reconhecido por taxonomistas, com base nas semelhanças em características bioquímicas identificadas entre os isolados do grupo. O nome desse gênero deriva do grego "*a-kinetos-bacter*", que significa "bastonete imóvel" (SARSHAR; BEHZADI; SCRIBANO, 2021). As bactérias desse gênero pertencem à subclasse das γ -Proteobacterias, ordem Pseudomonadales e família Moraxellaceae (Figura 1) (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008; KIM et al. 2014b).

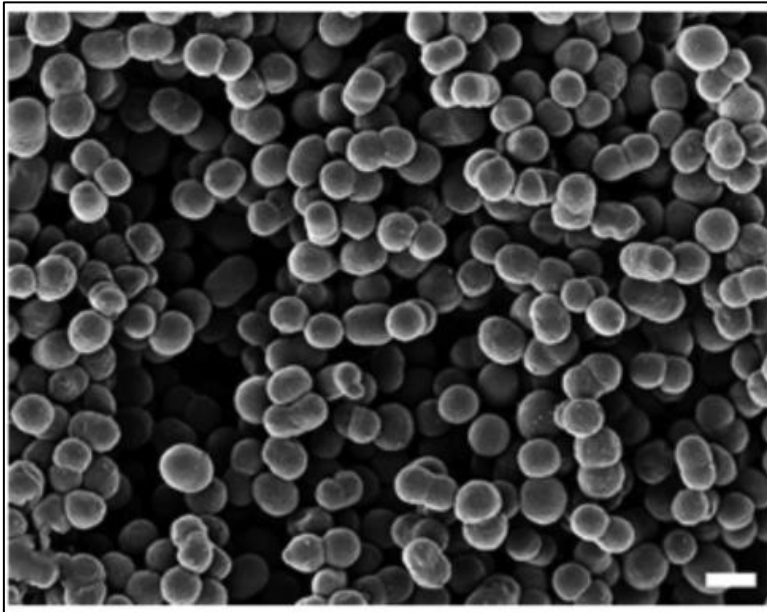
Figura 1 - Classificação Taxonômica de *Acinetobacter* spp.



Fonte: A autora

O gênero *Acinetobacter* agrupa bactérias Gram-negativas, aeróbias estritas, não fermentadoras, catalase positiva e oxidase negativa. Apesar de tipicamente aparecerem em forma de bastonete durante o crescimento rápido, formam cocobacilos durante a fase estacionária (ALSAN; KLOMPAS, 2010; KIM et al., 2014b). A morfologia de *A. baumannii*, maior representante do gênero, está representada na Figura 2.

Figura 2 - Morfologia de *Acinetobacter baumannii*



Fonte: Adaptado de Dekic et al. (2019)

Legenda: Microscopia eletrônica de varredura de células de *A. baumannii*

As espécies de *Acinetobacter* são ubíquas na natureza, sendo frequentemente encontradas em amostras de solo ou água ou colonizando animais. As espécies desse gênero já foram isoladas dos mais diversos lugares, incluindo ambientes com condições extremas como as espécies *Acinetobacter marinus* e *Acinetobacter seohaensis* que foram descritas a partir do isolamento de amostras de água do mar (ATROUNI et al., 2016) e a espécie *Acinetobacter apis*, isolada do trato intestinal de uma abelha (KIM et al., 2014a). Além disso, cepas de *Acinetobacter lwoffii* já foram isoladas de solo congelado do Ártico (*permafrost*) e recentemente um isolado *A. pittii* multirresistente foi recuperado de superfícies de dentro da Estação Espacial Internacional (EEI) durante duas missões de monitoramento microbiano (TIERNEY et al., 2022).

No caso de *A. baumannii*, pode ser encontrada na microbiota da pele de indivíduos saudáveis, porém, é isolada majoritariamente em ambientes hospitalares, especialmente em UTIs, associadas à IRAS (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014; ATROUNI et al., 2016).

Atualmente já existem 77 espécies no gênero com nomes válidos na Lista de Nomes Procarióticos (LPSN, <https://lpsn.dsmz.de/genus/Acinetobacter>; Acesso em: 02 de junho de 2023). Dessas espécies, a maioria é considerada não-patogênica, porém, destacam-se as espécies que formam o “Complexo *A. calcoaceticus* - *A. baumannii*” (complexo ACB).

Historicamente, o complexo ACB era formado por quatro espécies: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter nosocomialis* e *Acinetobacter pittii*.

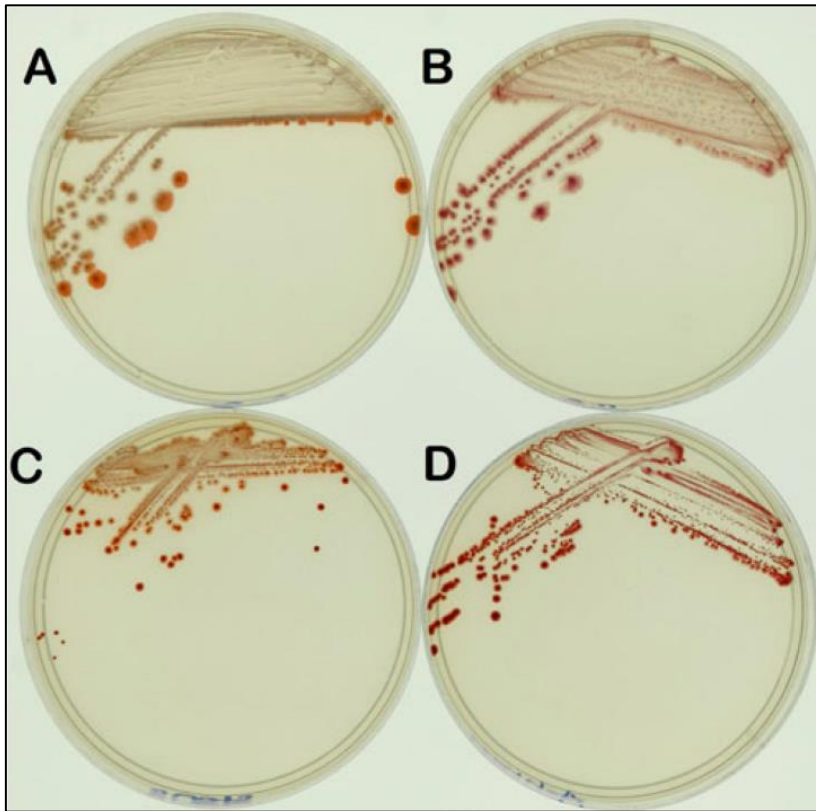
Posteriormente, as espécies *Acinetobacter seifertii* e *Acinetobacter lactucae* (sinônimo de *Acinetobacter dijkshoorniae*) foram incluídas nesse complexo. Essas espécies são geneticamente relacionadas e fenotipicamente indistinguíveis e, por isso, métodos moleculares são necessários para identificações precisas (FITZPATRICK; HAUSER, 2015; VILLALÓN et al., 2019). Nesse complexo estão as espécies que tem maior relevância clínica, por estarem frequentemente presentes em infecções, sendo *A. baumannii* a principal espécie, seguida por *A. pittii* e *A. nosocomialis*. A espécie *A. calcoaceticus* é uma espécie considerada não patogênica, sendo isolada principalmente de fontes ambientais, como solo e água e sua participação em infecções clínicas permanece incerta (VILLALÓN et al., 2019).

Infecções causadas por *Acinetobacter* spp. surgiram com seriedade a partir da década de 1970, em paralelo ao aumento da utilização de terapia intensiva complexa. Inicialmente eram considerados oportunistas comensais - um patógeno de baixa virulência de significância mínima. Nas décadas subsequentes, no entanto, a crescente onipresença dessa bactéria e o aumento da utilização de objetos para ventilação mecânica, cateterismo venoso central e urinário e, principalmente, a maior disponibilidade de terapias antimicrobianas, culminaram no surgimento de perfis de multirresistência, causando um aumento na gravidade das infecções por *Acinetobacter* spp. (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014; WONG et al., 2017).

2.1.1 Identificação clínica e molecular de *Acinetobacter* spp.

Espécies de *Acinetobacter* crescem bem em meios sólidos que são usados rotineiramente em laboratórios de microbiologia clínica, como Ágar Sangue ou Ágar Triptona de Soja (TSA), em uma temperatura de incubação de 37°C (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008; VILLALÓN et al., 2019). Porém, para isolamento de *A. baumannii* o meio ágar MacConkey, seletivo para o isolamento de bactérias Gram-negativas, é utilizado comumente na prática clínica, apresentando crescimento de colônias levemente rosadas, que podem apresentar aspecto mucoide (FRAZÃO, 2010). O meio cromogênico CHROMagar *Acinetobacter* (CMA) foi desenvolvido para detecção e isolamento de espécies de *Acinetobacter*, inibindo o crescimento de cocos Gram-positivos e permitindo que as espécies de *Acinetobacter* apareçam como colônias vermelhas. Uma comparação de *A. baumannii* com outras Gram-negativas que possuem cor vermelha no CMA estão representados na Figura 3.

Figura 3 - Aparência de *Acinetobacter* spp. no meio CHROMagar *Acinetobacter* em comparação com outras Gram-negativas com colônias vermelhas



Fonte: Ajao (2011)

Legenda: A) *Acinetobacter* spp. aparecem como colônias vermelho-salmão brilhantes. B) *Pseudomonas* spp. aparecem como colônias vermelhas brilhantes e são oxidase-positivas. C) *Stenotrophomonas* spp. aparecem como colônias vermelho-alaranjadas com bordas periféricas claras e são oxidase-negativas. D) *Achromobacter* spp. aparecem como colônias vermelho-escuras e são oxidase-positivas.

Porém, a identificação a nível de espécie do complexo ACB utilizando métodos bioquímicos convencionais e mesmo com a utilização de sistemas automatizados, é um desafio, levando muitas vezes a uma identificação errônea. A identificação precisa dos membros clinicamente importantes desse grupo só é possível por métodos moleculares (JAIN et al., 2016).

O sequenciamento do gene RNAr 16S, embora comumente utilizado, só é capaz de uma confirmação definitiva em nível de gênero, enquanto o sequenciamento do gene *rpoB*, que codifica a subunidade β da RNA polimerase bacteriana, é considerado mais apropriado para a identificação em nível de espécie. Para *A. baumannii*, o gene *bla_{OXA-51-like}* é considerado um biomarcador espécie-específico (VIJAYAKUMAR; BISWAS; VEERARAGHAVAN, 2019).

Outros métodos de identificação, como a utilização da espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz tempo de voo (MALDI-TOF), aparecem como uma alternativa aos métodos convencionais. MALDI-TOF também pode ter papel no controle

epidemiológico de cepas virulentas e possíveis epidemias. Com esse método, a sensibilidade e especificidade na identificação de espécies do complexo ACB pode ser >98%, e com um banco de dados atualizado, é útil e eficiente na identificação em nível de espécie. Porém, mesmo em países mais desenvolvidos ainda é pouco utilizado na prática clínica (TORRES-SANGIAO; LEAL RODRIGUEZ; GARCÍA-RIESTRA, 2021; VIJAYAKUMAR; BISWAS; VEERARAGHAVAN, 2019).

A identificação definitiva em nível de espécies é extremamente importante dentro do complexo ACB, visto que esses patógenos diferem em suas características biológicas, patológicas e nos mecanismos de resistência antimicrobiana, que estão intimamente relacionados ao desfecho clínico do paciente. Essa definição também fornece dados epidemiológicos relevantes e que podem ajudar em um combate efetivo às infecções por esses microrganismos (CHUANG et al., 2011; VIJAYAKUMAR; BISWAS; VEERARAGHAVAN, 2019).

2.2 A IMPORTÂNCIA CLÍNICA DE *A. baumannii*

A. baumannii emergiu nas últimas décadas como uma ameaça global à saúde humana e é um dos microrganismos multirresistentes mais importantes associado às IRAS. Esta espécie causa uma ampla gama de infecções as quais pacientes imunocomprometidos, hospitalizados por longos períodos e que passaram por procedimentos invasivos são os principais afetados por esse patógeno (WONG et al., 2017). As manifestações clínicas mais comuns por *A. baumannii* são pneumonias e bacteremias. As pneumonias ocorrem primariamente devido a utilização de tubos endotraqueais por pacientes hospitalizados. As bactérias aderem ao plástico desses objetos, criando um nicho ideal para a transmissão por aspiração, indo diretamente para os alvéolos dos pacientes, onde há o estabelecimento da infecção. As infecções da corrente sanguínea ocorrem tipicamente por conta da utilização de cateteres venosos ou, secundariamente, devido a pneumonia extensa, que facilita a disseminação (WONG et al., 2017).

Comparando os desfechos clínicos da bacteremia por *A. baumannii* diretamente com aqueles de pacientes que tiveram bacteremia por outros microrganismos Gram-negativos, como *Klebsiella pneumoniae*, foi visto um aumento significativo da mortalidade em infecções por *A. baumannii* (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

Outras infecções de *A. baumannii* bem descritas incluem infecções do trato urinário (tipicamente associadas a cateteres urinários ou tubos de nefrostomia percutânea), infecções de

feridas e osteomielite (tipicamente pós-cirúrgica ou relacionada a trauma), endocardite e meningite (tipicamente pós-cirúrgica ou em presença de ventriculostomia) (MARAGAKIS; PERL, 2008; WONG et al., 2017). *A. baumannii* também emergiu como uma grande ameaça para pacientes de neurocirurgia e está relacionada a 4% das meningites e infecções relacionadas a dispositivos neurológicos implantáveis, com uma taxa de mortalidade de mais de 70% (BASRI et al., 2015).

Apesar de majoritariamente associada a IRAS, *A. baumannii* também pode causar infecções na comunidade (CA-Ab). As infecções CA-Ab são mais comuns em países com climas tropicais ou subtropicais, especialmente durante os meses mais úmidos do ano, estando associadas principalmente à pessoas que apresentam fatores de risco, como doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC), *diabetes mellitus*, indivíduos alcoolistas e fumantes. Nas notificações de CA-Ab, as pneumonias são as manifestações clínicas mais frequentes (DEXTER et al., 2015). Também estão associadas a traumas, tendo sido relatadas em soldados feridos em guerras no Kuwait, Iraque e Afeganistão, bem como nas vítimas de um terremoto na Turquia, onde foram identificadas em infecções de feridas (DEXTER et al., 2015; FALAGAS; KARVELI, 2007). Recentemente, observou-se que pacientes com bacteremia causada por CA-Ab sensíveis a carbapenêmicos apresentaram desfechos clínicos semelhantes aos pacientes com infecções hospitalares por *A. baumannii*, quando apresentam perfis de sensibilidade antimicrobiana semelhantes. Além disso, as cepas isoladas tanto de infecções da comunidade quanto de infecções hospitalares, demonstraram perfis de virulência geneticamente semelhantes, bem como taxas de sobrevivência idênticas na experimentação com o modelo de infecção animal de *Galleria mellonella* (CHUSRI et al., 2019).

Cepas de *A. baumannii* resistentes a todos os antimicrobianos conhecidos já foram descritas e sua significância clínica tem sido alarmada por sua alta prevalência em epidemias e situações endêmicas e por sua notável capacidade de regular e adquirir resistência aos antimicrobianos (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014; DE SÁ CAVALCANTI et al., 2017). *A. baumannii* é conhecida por sua alta capacidade de modificar seu genoma e adquirir genes de resistência antimicrobiana, especialmente aqueles relacionados à resistência aos carbapenêmicos. Esses antimicrobianos são considerados como de últimos recursos no tratamento de infecções causadas por essa bactéria havendo um aumento significativo na prevalência desses genes nas últimas décadas. São comuns relatos de cepas multirresistentes (MDR - resistência a pelo menos três classes de antimicrobianos), extensivamente resistentes a antimicrobianos (XDR- cepas MDR mais a resistência a carbapenêmicos) e pan-resistentes a

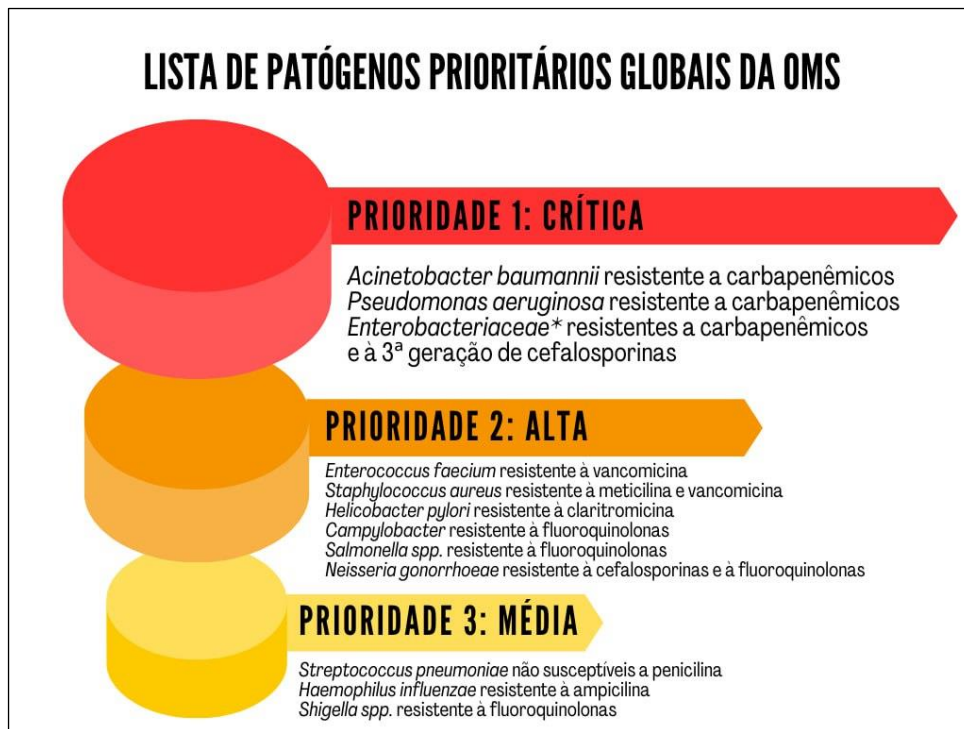
antimicrobianos (PDR- XDR mais a resistência a polimixinas) (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020).

Essas características contribuem para a persistência dessa bactéria no cenário hospitalar, além de potencializarem sua capacidade de se disseminar tanto no ambiente hospitalar, quanto na comunidade (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014). A América do Norte e a Europa relataram índices de 13% a 15% de *Acinetobacter* resistente a carbapenêmicos, e nos Estados Unidos já foi relatado 48% dessa resistência. De forma alarmante, uma revisão recente mencionou índices de resistência de 50% em Singapura, 85% na Índia e 62% a 100% no Paquistão. Resultados similares são vistos no Chile com 70% e 92% na Coreia do Sul (ASIF; ALVI; UR REHMAN, 2018). Também foi identificado um aumento de 78% de infecções por *Acinetobacter* spp. entre 2019 e 2020 em uma análise do Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022).

Adicionalmente, estudos da última década demonstraram que este patógeno resistente pode ser encontrado em diversas espécies animais, vegetais e em diferentes ambientes (HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ; CASTILLO-RAMÍREZ, 2020; SCOTT et al., 2019). Assim, foi proposto que *A. baumannii* deveria ser considerada um problema de *One Health* ou Saúde Única, uma abordagem transdisciplinar, na qual a saúde dos seres humanos, do ambiente e dos animais é considerada interligada, uma vez que isolados de plantas e animais também possuem importantes genes de resistência a antibióticos. Com base nesta abordagem, os isolados ambientais e animais devem ser estudados juntamente com os isolados clínicos, uma vez que ainda muito pouco se sabe sobre isolados ambientais de *A. baumannii* e sua relevância para o problema da resistência aos antibióticos (CASTILLO-RAMÍREZ, 2022).

Dado o exposto cenário, desde 2018 a OMS publicou uma lista de agentes patogênicos prioritários de incentivo à pesquisa, com o objetivo de estimular os governos a implementarem políticas que incentivem a ciência básica e a pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos, onde *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos aparece como prioridade 1, considerada crítica. Os carbapenêmicos foram escolhidos como marcadores porque essa resistência está associada a uma ampla gama de co-resistência a outras classes de antibióticos (TACCONELLI et al., 2018). Um esquema com a lista divulgada dos patógenos prioritários pela OMS pode ser visualizada na Figura 4.

Figura 4 - Lista de patógenos prioritários da OMS para pesquisa e desenvolvimento de novas drogas



Fonte: A autora.

Nota: Enterobacteriaceae* = *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* e *Morganella spp.*

A. baumannii também teve destaque na pandemia da COVID-19. Causada pelo SARS-CoV-2, a COVID-19 causou um impacto monumental na saúde pública em todo o mundo. As coinfeções bacterianas ao SARS-CoV-2, concomitantes ou secundárias a doença, se tornaram ameaças ocultas por trás do COVID-19. As infecções por *A. baumannii* MDR foram relatadas como uma das coinfeções bacterianas mais prevalentes em pacientes com COVID-19 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022; RANGEL; DE-SIMONE, 2022). Em Wuhan, China, primeiro local a declarar epidemia de COVID-19, *A. baumannii* não só foi o patógeno mais prevalente em coinfeções, como 91,2% dos isolados foram resistentes aos carbapenêmicos. Resultados similares foram vistos em outros locais do mundo, incluindo no Brasil, onde *A. baumannii* também foi o patógeno mais frequentemente associado a infecções secundárias e os isolados MDR estiveram presentes em 96% das infecções (COSTA et al., 2022).

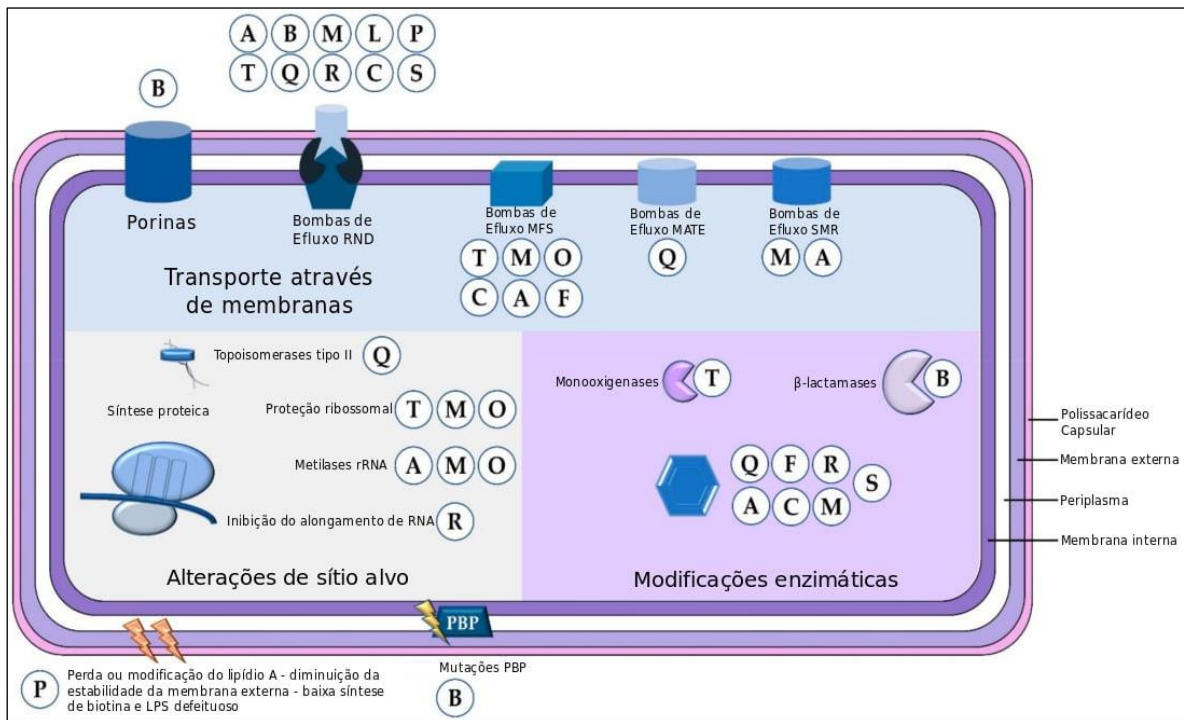
Pacientes com COVID-19 que desenvolveram coinfeção ou infecção secundária por *A. baumannii* apresentaram desfechos clínicos mais desfavoráveis, incluindo internações mais longas em UTIs e uma taxa de mortalidade mais elevada, intimamente relacionada às infecções

bacterianas. Isso destaca a importância de investimentos adicionais em pesquisa sobre esse patógeno, pois, durante futuras emergências de saúde pública, *A. baumannii* multirresistente poderá ter um impacto negativo ainda maior na saúde humana (RANGEL; DE-SIMONE, 2022).

2.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *A. baumannii*

Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos podem ser categorizados em três categorias. A resistência pode ser alcançada reduzindo a permeabilidade da membrana celular ou aumentando o efluxo da droga e, assim, impedindo o acesso da droga ao alvo. As bactérias podem proteger o alvo do antibiótico por meio de mutação genética ou modificação pós-translacional e por fim, os antibióticos podem ser inativados diretamente por modificação ou hidrólise enzimática (BLAIR et al., 2015). Uma representação desses mecanismos pode ser visualizado na Figura 5. A ampla resistência a múltiplos antimicrobianos que *A. baumannii* possui está relacionada à sua alta plasticidade genômica, especificamente a sua capacidade de adquirir e incorporar elementos genéticos móveis como transposons, elementos de inserção, plasmídeos e integrons que impulsionaram esses mecanismos, diminuindo gradualmente o número de classes de antibióticos disponíveis para tratar infecções por *A. baumannii* na prática clínica (LEAL et al., 2020; TRAGLIA et al., 2018).

Figura 5 - Mecanismos de resistência antimicrobiana de *A. baumannii*



Fonte: Adaptado de Kyriakidis et al. (2021)

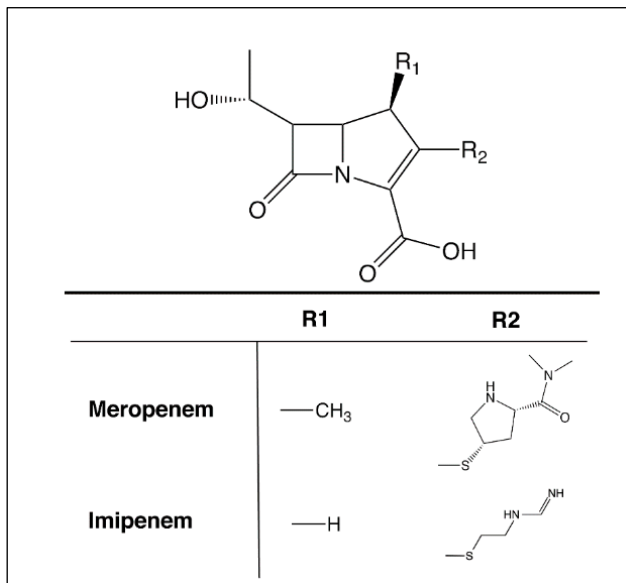
Legenda: A = aminoglicosídeos; B = beta-lactâmicos; C = cloranfenicol; F = fosfomicina; L = lincosamidas; M = macrolídeos; O = oxazolidinonas; P = polimixinas; Q = fluoroquinolonas; R = rifamicinas; S = diaminopirimidinas e sulfonamidas; T = tetraciclina. PBP = proteína de ligação à penicilina.

Nota: A resistência aos antimicrobianos pode ser conferida através de três mecanismos principais: 1) redução da permeabilidade das porinas ou aumento do efluxo 2) modificação dos alvos dos antimicrobianos e 3) inativação enzimática dos antimicrobianos.

2.3.1 β -lactamases

Quando *A. baumannii* emergiu nas infecções nosocomiais, rapidamente adquirindo resistência à múltiplas drogas, os carbapenêmicos foram indicados como os medicamentos mais eficazes para tratar infecções causadas por essa bactéria. Os carbapenêmicos são antimicrobianos pertencentes à classe dos β -lactâmicos, que também inclui penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. Dos diferentes β -lactâmicos, os carbapenêmicos possuem o mais amplo espectro de atividade e maior potência contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Como resultado, eles são frequentemente usados como “agentes de última linha” ou “antibióticos de último recurso” (PAPP-WALLACE et al., 2011). A inativação dos β -lactâmicos pela expressão de enzimas β -lactamases é um dos mecanismos de resistência mais importantes em *A. baumannii* e uma característica que transformou *A. baumannii* na ameaça à saúde humana atual (KYRIAKIDIS et al., 2021; RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020). A estrutura química dos carbapenêmicos utilizados na clínica para tratar *A. baumannii* está representada na Figura 6.

Figura 6 - Estrutura química dos antimicrobianos carbapenêmicos



Fonte: Ramirez, Bonomo e Tolmasky (2020)

Nota: Estrutura química dos carbapenêmicos Imipenem e Meropenem – os mais utilizados na clínica.

As β -lactamases são enzimas responsáveis por hidrolisar o anel β -lactâmico presente nessa classe de antimicrobianos. De acordo com a classificação de Ambler, estão divididas em quatro grupos: A, B, C e D, de acordo com a similaridade das sequências de aminoácidos (AMBLER, 1980). Enzimas pertencentes às classes A, C e D catalisam a hidrólise do substrato β -lactâmico formando um complexo intermediário acil-enzima covalente, com um resíduo de serina no sítio ativo e diferem basicamente nos seus motifs (BUSH; JACOBY, 2010).

As β -lactamases classe A medeiam a resistência à penicilina, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Em *A. baumannii* já foram identificadas diversas enzimas β -lactamases pertencentes à classe A. Esse grupo inclui as β -lactamases de espectro estendido (ESBLs), como as blaGES-like, bla-TEM e CTM-X. De forma preocupante, também já foi identificado em *A. baumannii* o grupo de enzimas classe A chamado *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC). As bactérias que codificam essas β -lactamases estão associadas a infecções com altas taxas de mortalidade entre os pacientes afetados (MUNOZ-PRICE et al., 2013; RIBEIRO et al., 2016).

Já as β -lactamases de classe B são chamadas metalo- β -lactamases (MBLs) e a reação de hidrólise por essas enzimas é mediada por um ou mais íons de zinco (ou outro metal pesado). Assim, devido a um amplo espectro de substratos, as MBLs catalisam a hidrólise de praticamente todos os antibióticos β -lactâmicos, incluindo carbapenêmicos (JEON et al., 2015). Diversas enzimas dessa classe foram identificadas em *A. baumannii* como as imipenemase

(IMP), Verona imipenemase (VIM), New Delhi metalo- β -lactamase (NDM) e a São Paulo metalo- β -lactamase (SIM) (IKONOMIDIS et al., 2008; KYRIAKIDIS et al., 2021). Em *A. baumannii* são encontradas dentro de integrons classe 1, muitas vezes em cassetes de genes de resistência, junto com genes que codificam enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

As β -lactamases de classe C em *A. baumannii* são enzimas cefalosporinases codificadas pelo cromossomo e intrinsecamente presentes no genoma dessa bactéria. A superexpressão dessas β -lactamases pode ser induzida pela presença de sequências de inserção (IS) ISAbal e ISAbal25, localizadas à montante (*upstream*) do gene blaADC (anteriormente conhecido como blaAmpC) (MUNOZ-PRICE, 2013). Essas enzimas também podem conferir resistência às cefamicinas (cefoxitina e cefotetan), penicilinas, cefalosporinas e não são significativamente inibidas por inibidores de β -lactamases, como o ácido clavulânico (JEON et al., 2015).

As β -lactamases de classe D ou β -lactamases hidrolisadoras de carbapenêmicos classe D (CHDLs), conhecidas como oxacilinases (OXA), são o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos, pois podem inativar todos os beta-lactâmicos e em geral não podem ser inibidas por ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam (ANTUNES; FISHER, 2014; POIREL; NAAS; NORDMANN, 2010). Mais de 400 enzimas do tipo OXA já foram identificadas e muitas com atividade de carbapenemase. Adicionalmente, algumas das β -lactamases cromossômicas de Classe D foram transferidas para plasmídeos e representam uma ameaça clínica maior (ANTUNES; FISHER, 2014; LIN, 2014). Um resumo das classes de β -lactamases, seus subgrupos e respectivas proteínas codificadas estão listadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Classes de β -lactamases em *A. baumannii*

MECANISMO DE RESISTÊNCIA	CLASSE/SUBGRUPO	PROTEÍNAS
β -lactamase	A	TEM-1; TEM-92; GES-1; GES-5; GES-11; GES-12; GES-14; PER-1; PER-2; PER-7; CTX-M-2; CTX-M-15; SCO-1; VEB-1; KPC-2; KPC-10; CARB-4; CARB-10
β -lactamase	B	IMP-1; IMP-2; IMP-4; IMP-5; IMP-6; IMP-8; IMP-11; IMP-19; IMP-24; VIM-1; VIM-2; VIM-3; VIM-4; VIM-11; NDM-1; NDM-2; NDM-3; SIM-1
β -lactamase	C	AmpC
β -lactamase	D	
	Subgrupo OXA-2	OXA-21
	Subgrupo OXA-10	OXA-128
	Subgrupo OXA-20	OXA-37
	Subgrupo OXA-23	OXA-23; OXA-133; OXA-239
	Subgrupo OXA-24/40	OXA-24; OXA-25; OXA-26; OXA-27; OXA-40; OXA-72; OXA-182
	Subgrupo OXA-51	OXA-51; OXA-64; OXA-65; OXA-66; OXA-68; OXA-70; OXA-71; OXA-69; OXA-75; OXA-76; OXA-77; OXA-79; OXA-80; OXA-104; OXA-106; OXA-112; OXA-82; OXA-83; OXA-84; OXA-86; OXA-87; OXA-88; OXA-91; OXA-93; OXA-94; OXA-95; OXA-96; OXA-92; OXA-113
	Subgrupo OXA-58	OXA-58; OXA-96; OXA-97
	Subgrupo OXA-143	OXA-143; OXA-253
	Subgrupo OXA-235	OXA-235

Fonte: Adaptado de Lee et al. (2017)

Existem seis principais subgrupos de enzimas hidrolisadoras de carbapenêmicos classe D relacionadas à resistência em *A. baumannii*, como *bla*_{OXA-51-like} que é constitutiva, e as enzimas adquiridas *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-24/40-like}, *bla*_{OXA-58-like}, *bla*_{OXA-143-like} e *bla*_{OXA-235-like} (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020; WONG et al., 2019). Os genes *bla*_{OXA-23-like} são prevalentes entre os isolados *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB) e estudos recentes mostram que esses genes estão presentes em 39,5% e 74,5% em isolados do complexo ACB dos Estados Unidos e em países europeus, respectivamente (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023). Outros genes *bla*_{OXA} adquiridos com atividade de carbapenemase, comumente observadas em espécies do complexo ACB, são os genes *bla*_{OXA-24/40} e *bla*_{OXA-58-}

like. Alguns genes bla_{OXA24/40} e bla_{OXA-58-like} são mediados por plasmídeo e foram encontrados flanqueados por sítios de recombinação específica (sítio Xer - XerC/XerD), o que levou pesquisadores a proporem que esse mecanismo de recombinação desempenha um papel na mobilização e disseminação desses genes (CAMERANESI et al., 2018). A enzima cromossômica bla_{OXA-51-like} de *A. baumannii* é utilizada como marcador da espécie, mas frequentemente possuem a IS ISAbal localizada à montante, resultando em uma superexpressão dessa β-lactamase. A IS ISAbal também está ligada à superexpressão das enzimas bla_{OXA-23} e bla_{OXA-58} em *A. baumannii* (TURTON et al., 2006; VIJAYAKUMAR et al., 2016).

2.3.2 Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos

Outro importante mecanismo de resistência de *A. baumannii* é através das enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AG). Essas enzimas podem ser classificadas em acetiltransferases, adeniltransferases e fosfotransferases (LIN, 2014). Os genes de resistência a AG (Quadro 2) podem ser transferidos por meio de plasmídeos mobilizáveis, por conjugação ou transdução entre bactérias patogênicas (SYLVIE; KRISTIN, 2016).

Quadro 2 - Resistência a aminoglicosídeos por *A. baumannii*

MECANISMO DE RESISTÊNCIA	CLASSE	PROTEÍNAS
ENZIMAS MODIFICADORAS DE AMINOGLICOSÍDEOS	Aminoglicosídeos Acetiltransferases	AAC3 (aacC1, aacC2); AAC(6') (aacA4)
	Aminoglicosídeos Adeniltransferases	ANT(2'') (aadB) ANT(3'') (aadA1)
	Aminoglicosídeos Fosfotransferases	APH(3') (aphA1) APH(3'')

Fonte: Adaptado de Lee et al. (2017)

2.3.3 Sistemas de efluxo

Os sistemas de efluxo, também conhecidos como bombas de efluxo, podem conferir um fenótipo de resistência a múltiplas drogas à célula bacteriana quando superexpressos. Através desse mecanismo as bactérias são capazes de retirar várias classes de agentes antimicrobianos e outras substâncias indesejáveis do interior da célula (LI; PLÉSIAT; NIKAIDO, 2015). Esses sistemas podem ser subdivididos em famílias distintas das quais quatro estão relacionadas à

resistência antimicrobiana em *A. baumannii*: a superfamília de resistência-nodulação-divisão (RND), a família de extrusão de multidrogas e compostos tóxicos (MATE), a superfamília de facilitadores principais (MFS) e a família de pequenos transportadores de resistência (SMR). As bombas de efluxo do tipo RND são as mais comuns entre organismos gram-negativos (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; LI; PLÉSIAT; NIKAIDO, 2015). A divisão dessas famílias e os seus genes representantes podem ser visualizados no Quadro 3.

Quadro 3 - Sistemas de Efluxo em *A. baumannii*

	GRUPO	GENES
BOMBAS DE EFLUXO	Superfamília RND	AdeABC; AdeFGH; AdeIJK
	Superfamília MFS	tetA; tetB; cmlA; CraA; AmvA; AbaF
	Família MATE	AbeM
	Família SMR	AbeS

Fonte: Adaptado de Lee et al. (2017)

2.3.4 Papel das proteínas de membrana externa na resistência antimicrobiana

As principais proteínas da membrana externa (OMPs) envolvidas no desenvolvimento de resistência antimicrobiana em *A. baumannii* são CarO (29-kDa) e a OmpA. A proteína A de membrana externa de baixa permeabilidade (OmpA, 40 kDa) é a principal porina em *A. baumannii* e tem principalmente um papel estrutural. A presença da porina OmpA está associada a redução na concentração inibitória mínima (MIC) de antibióticos como aztreonam, cloranfenicol, colistina, imipenem, gentamicina, ácido nalidíxico e trimetoprima.

Em isolados clínicos de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, ISs podem interromper a expressão do gene *CarO*, levando à perda completa dessa proteína da membrana externa (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; MUSSI; LIMANSKY; VIALE, 2005). Essas proteínas de membrana externa de *A. baumannii* são, em média, 5% menores do que as OMPs encontradas em outros organismos gram-negativos. Essa redução no tamanho das OMPs contribui para uma menor permeabilidade da membrana externa, o que pode estar associado aos níveis intrínsecos de resistência antimicrobiana observados nesses organismos. Acredita-se que essa diminuição na permeabilidade seja um fator que contribui para a resistência natural de *A. baumannii* aos antimicrobianos (KYRIAKIDIS et al., 2021; SATO; NAKAE, 1991).

2.3.5 Alteração nas Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBPs)

As proteínas de ligação à penicilina (PBPs) são enzimas que catalisam a polimerização do peptidoglicano e são responsáveis pela sua inserção na parede celular. Os β -lactâmicos se ligam às PBPs porque se assemelham a seu substrato. A inibição de PBPs por β -lactâmicos leva a um desequilíbrio no metabolismo da parede celular e, como resultado, ocorre à morte celular (ZAPUN; CONTRERAS-MARTEL; VERNET, 2008). Modificações nesses locais-alvo de antibióticos podem induzir resistência em *A. baumannii*. Já foi relatado que, na ausência de outros mecanismos de resistência conhecidos, a resistência ao imipenem em *A. baumannii* pode estar associado a alterações de PBP ou superexpressão de genes de PBP (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; GEHRLEIN et al., 1991). Porém em uma análise de sete genes de PBPs foram identificadas poucas mutações pontuais nos isolados clínicos, não podendo ser diretamente associadas à resistência aos carbapenêmicos, uma vez que essas mutações estavam presentes tanto em isolados sensíveis quanto em isolados resistentes aos β -lactâmicos. Dessa forma, conclui-se que mecanismos complexos de regulação dos genes que codificam as PBPs, juntamente com eventos pós-transcricionais, poderiam desempenhar um papel importante no desenvolvimento do fenótipo de resistência aos β -lactâmicos em *A. baumannii* (CAYÔ et al., 2011).

2.4 OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA INFECÇÕES POR *A. baumannii*

Até o início da década de 1970, as infecções por *Acinetobacter* spp. eram tratáveis com ampicilina, carbenicilina, gentamicina e ácido nalidíxico, como monoterapia ou terapias combinadas, mas altas taxas de resistência foram observadas após 1975. Outros medicamentos como ureidopenicilina, aminopenicilinas, cefalosporina, tetraciclina, cloranfenicol, cefamicinas como a cefoxitina e a maioria dos aminoglicosídeos perderam sua eficácia contra *Acinetobacter* spp. (ASIF; ALVI; UR REHMAN, 2018).

Assim, *A. baumannii*, tornou-se intrinsecamente resistente a vários antimicrobianos, e o acúmulo de vários mecanismos de resistência em *A. baumannii* diminuiu gradualmente o número de classes de antibióticos disponíveis para o tratamento dessas infecções. A seleção de medicações para terapia costuma ser desafiadora e deve ser baseada nos resultados de testes de suscetibilidade antimicrobiana, realizados adequadamente. As escolhas também devem se basear em dados recentes de suscetibilidade em nível institucional, levando em consideração

que o tempo que leva até estabelecer uma terapia eficaz afeta o desfecho clínico do paciente (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

Desde a década de 1990, os carbapenêmicos utilizados na prática clínica (imipinem e meropenem) têm sido a principal terapia antimicrobiana contra infecções por *A. baumannii*. Esses antimicrobianos são medicações de última linha para o tratamento de infecções multirresistentes, porém, a resistência a esses medicamentos vem aumentando progressivamente entre as cepas de *A. baumannii*, agravando o problema de infecções nosocomiais relacionadas a esse patógeno. Essa é a principal razão pela qual, no recente Relatório de Ameaças de Resistência a Antibióticos de 2019 do CDC, também listou CRAB como uma ameaça “Urgente” (ASIF; ALVI; REHMAN, 2018; RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020).

Durante as décadas de 1960 e 1970, as polimixinas foram amplamente utilizadas para tratar infecções causadas por bactérias Gram-negativas. No entanto, devido à alta nefrotoxicidade e neurotoxicidade associadas à sua administração parenteral, o uso das polimixinas foi abandonado (BECEIRO et al., 2014). A ocorrência cada vez mais frequente de CRAB fez com que a prática clínica retomasse o uso das polimixina B e polimixina E (colistina). Esse fato levanta uma questão de extrema importância, uma vez que as polimixinas são consideradas medicamentos de último recurso no tratamento de organismos multirresistentes, e o aumento da taxa de resistência observada a esses antimicrobianos representa um motivo de grande preocupação para a saúde pública (PEREZ; BARTH, 2017).

Estudos recentes sugerem que nenhum agente individual ou regime de combinação demonstrou ser superior a outro em ensaios clínicos randomizados. Ampicilina-sulbactam parece ter a melhor evidência para uso inicial. Isso, provavelmente, se deve à capacidade de saturar as PBPs quando administrado em altas doses. A tigeciclina, quando utilizada, também deve ser administrada em altas doses. As polimixinas são difíceis de dosar corretamente e têm efeitos colaterais significativos. Atualmente há novas opções de tratamento, como eravaciclina, um antibiótico sintético da classe das tetraciclinas halogenadas e intimamente relacionado à tigeciclina, e também o cefiderocol, pertencente às cefalosporinas, que mostram potencial para serem utilizadas. No entanto, é importante ressaltar que não existem dados suficientes para recomendar o seu uso como terapia única. Para o manejo de infecções a abordagem mais adequada parece ser a combinação de terapias, levando em consideração as condições clínicas do paciente, como os níveis hepáticos e renais. Nesse contexto, recomenda-se a administração de altas doses de ampicilina-sulbactam em combinação com outro agente ativo, como altas doses de tigeciclina e polimixina (BARTAL; ROLSTON; NESHER, 2022).

Adicionalmente, a terapia com bacteriófagos (fagos), ou fagoterapia, é apontada como alternativa para o tratamento de infecções bacterianas numa tentativa de superar o problema da resistência aos antibióticos em todo o mundo. Os fagos são vírus naturais que infectam bactérias e uma das entidades biológicas mais abundantes na biosfera (MERRIL; SCHOLL; ADHYA, 2003). O fago B ϕ -R2096, por exemplo, mostrou uma forte atividade bacteriolítica *in vitro* e uma redução significativa na mortalidade utilizando modelos animais e adicionalmente melhorou os efeitos patogênicos da infecção por cepas de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos. *in vitro* e *in vivo* (JEON; PARK; YONG, 2019). A fagoterapia é um tratamento promissor para infecções por *A. baumannii* MDR e a combinação de sequenciamento de nova geração, edição gênica e tecnologias de inteligência artificial torna viável personalizar e otimizar fagos, e isso facilitará avanços nesse tipo de terapia (TU et al., 2023).

2.5 EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE *A. baumannii*

A diversidade genética do gênero *Acinetobacter* foi comparada por MLST (Tipagem de Sequência Multilocus, do inglês - *Multilocus Sequence Typing*) através dois esquemas principais: O de *Oxford* (BARTUAL et al., 2005) e o de *Pasteur* (DIANCOURT et al., 2010). Os esquemas possuem três genes em comum, mas possuem duas nomenclaturas diferentes para designar STs e complexos clonais (CCs), o que complica a comunicação em relação aos genótipos de *A. baumannii*. Esses esquemas têm características complementares, cada um com suas vantagens, mas o esquema de *Pasteur* foi capaz de identificar melhor essas linhagens e, em geral, teve melhor desempenho na comparação de clones (GAIARSA et al., 2019).

A correlação entre os clones internacionais (IC) de *A. baumannii* entre os esquemas MLST de Oxford e Pasteur são: *A. baumannii* IC1 (ST109^{OXF} - ST1^{Past}), IC2 (ST92^{OXF} - ST2^{Past}), IC3 (ST929^{OXF} - ST124^{Past}), IC4 (ST103^{OXF} - ST15^{Past}), IC5 (ST227^{OXF} - ST79^{Past}), IC6 (ST944^{OXF} - ST78^{Past}), IC7 (ST110^{OXF} - ST25^{Past}), IC8 (ST447^{OXF} - ST10^{Past}) e IC9 (ST1078^{OXF} - ST464^{Past}) (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023). Os clones IC1 e IC2 são os disseminados com mais sucesso em todo o mundo (HAMIDIAN; NIGRO, 2019), o IC5 e IC7 são mais predominantes na América Central e do Sul (HIGGINS et al., 2017), enquanto IC9 é mais predominante na África e no Oriente Médio (AL-HASSAN et al., 2021).

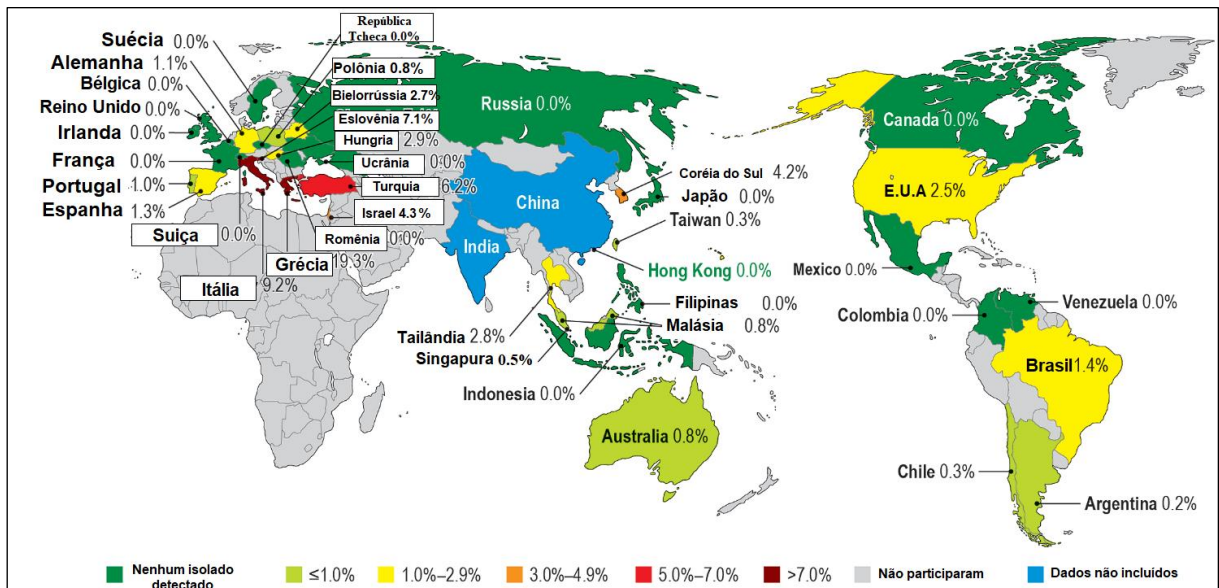
Através do esquema de MLST do *Pasteur*, na análise de todos os genomas de *A. baumannii* disponíveis publicamente em 2019 (3575 genomas) foi visto que os ST2, ST1, ST79 e ST25 (clone internacionais IC2, IC1, IC5 e IC7) são responsáveis por mais de 71% de todos

os genomas sequenciados até o momento e o ST2 (com 2105 genomas - 59%) o mais predominante mundialmente. No entanto, é difícil traçar um quadro global preciso dessa bactéria pois cerca de 70% das cepas sequenciadas foram isoladas de apenas cinco países (Estados Unidos, China, Austrália, Tailândia e Paquistão) com um número limitado de genomas públicos de cepas isoladas da África, Oriente Médio, América do Sul e Rússia (CASTANHEIRA; MENDES; GALES, 2023; HAMIDIAN; NIGRO, 2019).

2.5.1 Epidemiologia molecular de *A. baumannii* no Brasil

O Brasil não possui um programa nacional de monitoramento da resistência antimicrobiana no ambiente hospitalar, o que torna difícil estimar a real prevalência de infecções bacterianas. O Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY tem monitorado os patógenos predominantes e os padrões de resistência antimicrobiana de infecções nosocomiais e adquiridas na comunidade por meio de uma ampla rede de hospitais na América do Norte, América Latina, Europa e na região Ásia Pacífico, desde 1997 (GALES et al., 2012). As taxas mais altas de *Acinetobacter* spp. PDR foram registradas na Europa (66,4%), seguidas pela América Latina (61,5%). O Brasil foi identificado como um dos países com maior número de isolados pandroga-resistentes (GALES et al., 2019), conforme ilustrado na Figura 7.

Figura 7 - Distribuição de 180 isolados do complexo ACB exibindo fenótipo pandroga-resistente por país: Programa SENTRY (2001–2016)



Fonte: Adaptado de Gales et al. (2019)

Nota: Os dados da Índia e da China foram excluídos porque esses países participaram do programa apenas por alguns anos e contribuíram apenas com isolados altamente resistentes, o que poderia introduzir viés nas análises.

Entre 1997 e 2016 foram examinados isolados provenientes de 259 centros médicos e foi visto que na América Latina as taxas de resistência ao imipenem apresentaram um aumento significativo, indo de 16,3% entre 2003 e 2005 para 71,4% entre 2008 e 2010. Da mesma forma, observaram-se altas taxas de resistência à ceftazidima (87%), gentamicina (72,4%) e ciprofloxacino (86,5%). Essa resistência observada também incluiu 51,3% para meropenem, 73,6% para ampicilina e 84,7% para levofloxacina. Dos centros médicos latino-americanos avaliados, o maior número de isolados foi originado do Brasil com um declínio gradual na suscetibilidade aos antimicrobianos. (GALES et al., 2012, 2019)

O Brasil é um país de proporções continentais, com ampla diversidade geográfica e econômica e *A. baumannii* emergiu como um importante patógeno no ambiente hospitalar, com numerosos surtos de cepas resistentes a carbapenêmicos relatados (DIAS et al., 2016; LEAL et al., 2020). Esses surtos estão associados principalmente a cepas produtoras de carbapenemases da classe D (oxacilinas).

Até 2011 apenas dois clusters de CHDL tinham sido identificados no Brasil entre isolados clínicos de *A. baumannii* no Brasil: bla_{OXA-23} bla_{OXA-143}, quando foi identificada pela primeira vez o bla_{OXA-72} (da família bla_{OXA-24/40}) aumentando a diversidade de clusters CHDL relatados no Brasil (WERNECK et al., 2011). Inicialmente esses relatos estavam restritos às

regiões sul e sudeste do país, quando foi identificado um primeiro surto no nordeste (DE SÁ CAVALCANTI et al., 2013; ZAVASCKI et al., 2010).

Em um estudo que analisou nove hospitais de cinco estados diferentes, representativos de todas as regiões brasileiras, *A. baumannii* MDR associada ao gene bla_{OXA-23} é o perfil mais prevalente encontrado no Brasil, associado, em sua maioria, a linhagem ST79. Outros estudos no Brasil também corroboram com a prevalência de cepas produtora dessa carbapenemase bla_{OXA-23}, (DA SILVA et al., 2018; ROMANIN et al., 2019; TAVARES et al., 2019) cujo perfil também é observado em outros países da América do Sul (RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018; VASCONCELOS et al., 2015). *A. baumannii* com esse perfil genético, predominantemente ligada ao ambiente hospitalar, foi ainda encontrada em amostras isoladas de rios urbanos no Brasil, sugerindo que esses rios podem atuar como reservatórios de bactérias multirresistentes, representando um risco para a saúde humana e animal (TURANO et al., 2016).

A genotipagem de *A. baumannii* por MLST identificou, além do ST79, os perfis ST15 e ST25 e como prevalentes na circulação na América do Sul (92%) e associados a múltiplos genes de resistência, principalmente bla_{OXA-23} (RODRÍGUEZ et al., 2016). Cepas brasileiras de *A. baumannii* pertencentes ao ST79 e ST25 produtoras de bla_{OXA-23} também foram associadas a altos índices de mortalidade (DA SILVA et al., 2018).

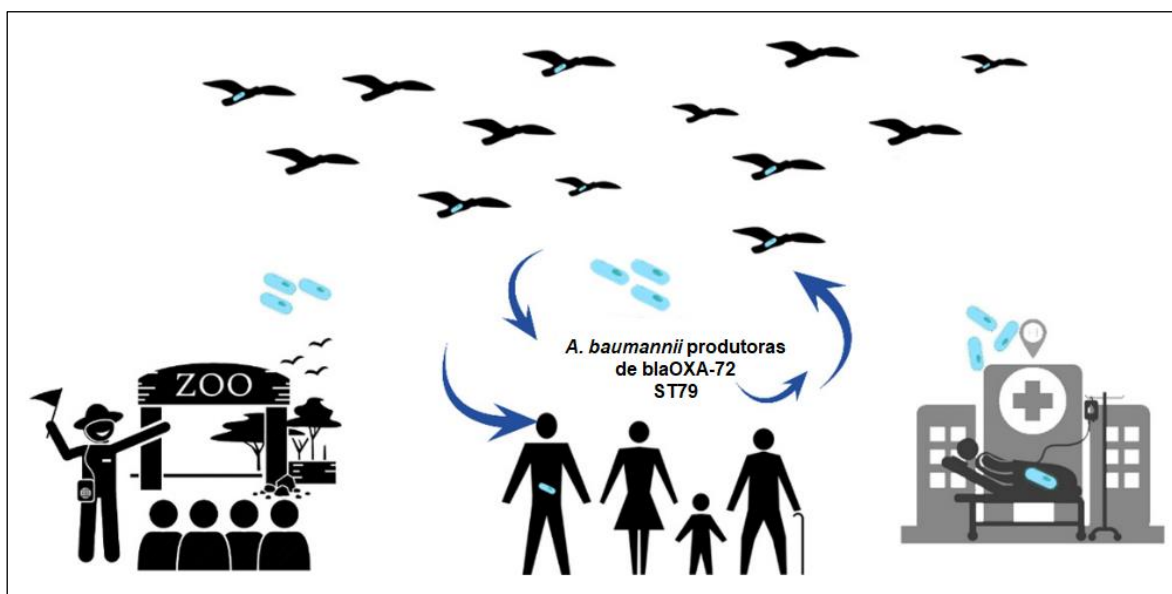
Resultados semelhantes foram relatados em estudos realizados na região centro-oeste do Brasil, onde também foi encontrada uma alta prevalência do gene bla_{OXA-23} em isolados de *Acinetobacter* spp. MDR no estado de Goiás (55,1%) (CASTILHO et al., 2017). No estado do Mato Grosso o gene bla_{OXA-23} também prevaleceu (78,2%), seguido pelos genes bla_{OXA-24} (55,2%) e bla_{OXA-143} (28,7%) (DE AZEVEDO et al., 2019). Ao norte do Brasil, na região amazônica, enquanto um estudo corroborou com a prevalência significativa do gene bla_{OXA-23} associada a um único clone bacteriano (RIBEIRO et al., 2020), um outro estudo observou a emergência de cepas do ST78 compartilhando os genes bla_{OXA-72} e bla_{CTX-M-115}. Cepas com esse mesmo perfil já haviam sido recuperadas em um contexto espaço-temporal distinto nos EUA e na Rússia, havendo ligação epidemiológica direta entre elas. Adicionalmente, além do perfil de resistência, essas cepas apresentaram determinantes genéticos relacionados a características adaptativas de adesão e formação de biofilme, o que contribui para sua disseminação e persistência globalmente (FONSECA et al., 2020).

O gene bla_{OXA-72} foi primeiramente descrito no Brasil na região sudeste em 2011, em uma cepa isolada de um paciente com bacteremia. Foi observado que esse gene estava localizado em um plasmídeo de ~86 quilobases (kb), e por estar em um elemento genético

móvel (EGM), tinha seu potencial aumentado para disseminação (WERNECK et al., 2011). Posteriormente, esse mesmo gene foi identificado na região nordeste do Brasil, na cidade do Recife, em plasmídeos de cerca de 11 kb e 44 kb, apresentando sequências altamente relacionadas às que haviam sido previamente identificadas na região sudeste, sugerindo uma disseminação clonal desse perfil genético (DE SÁ CAVALCANTI et al., 2013). Esse perfil de resistência embora primariamente relacionado ao ST79, também foi vista nos ST180 e ST890 no sul do Brasil (PAGANO et al., 2017).

Recentemente foi relatada a identificação de isolados de *A. baumannii* ST79, bla_{OXA-72} positivo, em aves cativas e aves migratórias que habitam ambientes aquáticos, em um zoológico na cidade de São Paulo. Essa disseminação do gene bla_{OXA-72} foi associada à transferência de um pequeno plasmídeo (16.6kb). Após análises como a tipagem por MLST, análise do plasmídeo e sequenciamento de genoma completo, foi visto que todos os isolados de *A. baumannii* das aves possuíam relação clonal com isolados de humanos positivos para bla_{OXA-72} circulando por 18 anos no ambiente hospitalar. Assim, foi constatado que as aves migratórias também podem contribuir para a disseminação de bactérias MDR, e que essa presença de cepas do ST79 produtoras de bla_{OXA-72} em animais é uma evidência epidemiológica que demonstra que a disseminação de bactérias de alto risco não está restrita ao ambiente hospitalar. Um esquema representando essa transmissão entre diferentes ambientes pode ser visto na Figura 8 (NARCISO et al., 2020).

Figura 8 - Transmissão de *A. baumannii* bla_{OXA-72}+ entre aves e humanos



Fonte: Adaptado de Narciso et al. (2020)

A carbapenemase bla_{OXA-58} foi descrita pela primeira vez na Europa, onde está amplamente disseminada. Na América do Sul, foi descrita primeiramente na Argentina, associadas a surtos de infecção por *Acinetobacter* spp. MDR. No Brasil, foi isolada em 2007, no estado do Rio Grande do Sul, que faz fronteira com a Argentina (GUSATTI et al., 2012), no entanto, este resultado só foi publicado em 2012, quando já tinham relatos da presença desse gene em cepas isoladas na cidade de São Paulo e Rio de Janeiro (ANTONIO et al., 2011; FIGUEIREDO et al., 2011). Anos depois, em 2015, durante o 25º Congresso Europeu de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ECCMID), um grupo brasileiro apresentou um estudo mostrando duas cepas clínicas de *A. seifertii* isoladas em São Paulo no início dos anos 1990 carregando bla_{OXA-58}, dessa forma, as cepas desse estudo são consideradas as mais antigas cepas de *Acinetobacter* spp. produtora de bla_{OXA-58} relatada desde então. Essa resistência foi associada a um plasmídeo de ~54 kb em ambas as cepas do estudo, embora a fonte clonal e o reservatório dessas cepas permaneçam indeterminados (CAYÔ et al., 2016).

Embora até o momento apenas seis cepas de espécies de *Acinetobacter* spp. produtoras do gene bla_{OXA-58} tenham sido recuperadas no Brasil, uma cepa de *A. seifertii* e uma de *A. baumannii* foram descritas carregando plasmídeos com o gene bla_{OXA-58} (~19 e ~24kb), com uma diferença de 17 anos entre os isolamentos. Essas cepas foram isoladas em regiões distintas, uma na região Sudeste e outra na região Sul do país. Assim, foi verificada a manutenção desse determinante de resistência ao longo do tempo entre isolados de espécies de *Acinetobacter* resistentes a carbapenêmicos, não apenas nos hospitais, mas também no ambiente. Isso sugere que o gene responsável pela produção dessa enzima carbapenemase foi transferido horizontalmente entre as cepas e se manteve em um contexto genético estável (MATOS et al., 2019).

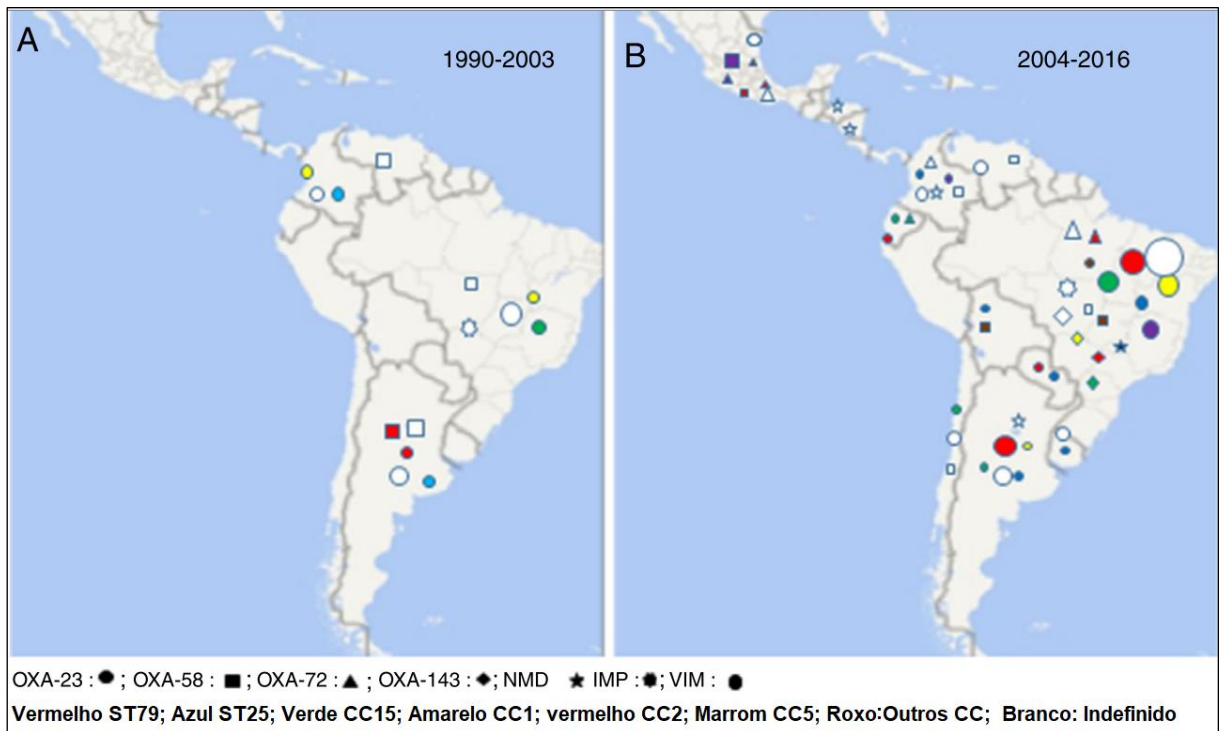
Estudo recente mostrou que surtos por *A. baumannii* em unidades hospitalares no Nordeste, na cidade do Recife, não parecem estar relacionados a um único ST ou CC e que essas cepas variam substancialmente nos perfis de resistência e de virulência, sendo difícil identificar padrões. Porém, diferentemente de outros estudos, foi visto uma alta prevalência do gene bla_{OXA-253} (LEAL et al., 2020). O gene bla_{OXA-253} é uma variante do gene bla_{OXA-143} compartilhando 93,8% de identidade de aminoácidos. Essa resistência está associada a uma provável transmissão horizontal por plasmídeos e inicialmente associada ao ST113 (GIRLICH et al., 2014). Porém, em uma análise de 31 cepas de *A. baumannii* XDR, essa resistência foi encontrada em cepas de diferentes STs (ST15, ST25, ST79 e ST113), indicando uma transmissão altamente bem-sucedida de *A. baumannii* do gene bla_{OXA-253} e a tendência de permanecer na população bacteriana ao longo dos anos (DE SÁ CAVALCANTI et al., 2017).

Outras importantes fontes de resistências relatadas em cepas brasileiras, ainda que não sejam tão alarmantes quanto as oxacilinases, incluem as metalo- β -lactamases IMP e NDM. Isolados de *A. baumannii* produtores de IMP-1 aparentam estar restritos a alguns hospitais localizados no estado de São Paulo (MENDES et al., 2007), embora novas variantes desse gene tenham sido descritas (CAYÔ et al., 2015; RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018). A NDM-1 foi descrita em 2008 em um paciente sueco que viajou para a Índia e no Brasil foi descrita pela primeira vez em 2013 nas bactérias *Providencia rettgeri* (PILLONETTO et al., 2014) e *Enterobacter hormaechei* (CARVALHO-ASSEF et al., 2014) ambas isoladas no mesmo hospital.

Esse gene de resistência posteriormente foi identificado em *A. baumannii* no sul do Brasil, em uma cepa do ST25 isolada de um paciente internado que não tinha histórico de viagem internacional recente (PILLONETTO et al., 2014). Esse mecanismo é associado principalmente a plasmídeos que abrigam transposons, como o Tn125 (CHEN et al., 2015). Recentemente uma cepa de *A. baumannii* produtora de NDM-1, pertencente a um novo ST (ST1465), foi isolada no Brasil em um plasmídeo incomum, mostrando uma variabilidade do Tn125. O isolamento de novos STs de *A. baumannii* portadores de genes bla_{NDM-1} chama atenção sobre a possível disseminação desses genes entre bactérias clinicamente relevantes (ROSSI et al., 2021).

Assim, é possível observar dados alarmantes de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos no Brasil, em todas as regiões, principalmente relacionadas ao gene bla_{OXA-23} e a emergência de novas oxacilinases e metalo- β -lactamases, que resultam em limitações das opções de tratamento (RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018). Um mapa da comparação temporal dos perfis de resistência encontrados na América Latina pode ser visualizado na Figura 9.

Figura 9 - Análise comparativa da distribuição de carbapenemase em isolados de *A. baumannii* na América Latina (períodos 1990-2003 e 2004-2016)



Fonte: Adaptado de Rodríguez; Nastro e Famiglietti (2018)

Nota: A oxacilinaise mais presente foi a bla_{OXA-23} em ambos os períodos. A enzima bla_{OXA-58} foi detectada principalmente no primeiro período e a bla_{OXA-72} , $bla_{OXA-143}$ e a metalo- β -lactamase NDM no segundo.

2.6 OS PLASMÍDEOS DE *A. baumannii*

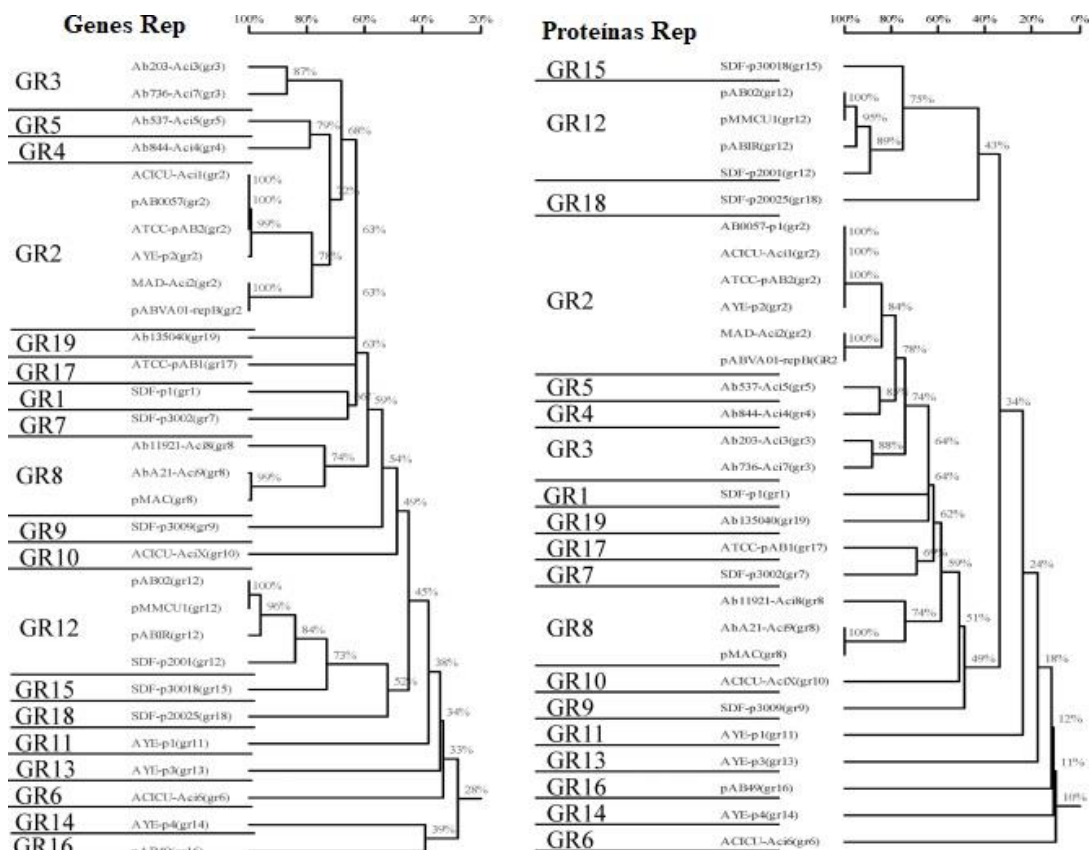
Plasmídeos são moléculas de DNA extracromossomais que se replicam independentemente do cromossomo. Eles são frequentemente transferidos entre diferentes cepas por conjugação, embora possam ser transmitidos de outras formas e possuem capacidade de fazer a transferência de conteúdo genético entre bactérias da mesma espécie e também de gêneros diferentes, mesmo que não sejam relacionadas geneticamente (PARTRIDGE et al., 2018).

Os genes responsáveis por funções de manutenção na célula bacteriana são chamados de "*backbone*" ou "espinha dorsal" do plasmídeo. Além das funções essenciais, podem possuir em seus genomas funções acessórias que podem beneficiar tanto a célula hospedeira, quanto o próprio plasmídeo. Essas regiões acessórias podem incluir genes de resistência e elementos móveis associados como sequências de inserção e transposons (PARTRIDGE et al., 2018; THOMAS, 2000).

Porém, os plasmídeos do gênero *Acinetobacter* diferem claramente dos plasmídeos encontrados em outras espécies Gram-negativas (especialmente das *Enterobacteriales*) uma vez que esses plasmídeos não parecem ser mantidos de forma estável nas espécies de *Acinetobacter* spp. e os plasmídeos de *Acinetobacter* spp. não são vistos em outros patógenos Gram-negativos (LAM et al., 2023). Dessa forma, ferramentas comuns de bioinformática para detectar plasmídeos em genomas, como o *PlasmidFinder* (CARATTOLI et al., 2014), não são eficazes, exigindo análises mais sofisticadas e consequentemente uma dificuldade maior de se obter dados epidemiológicos referentes a esses elementos em *A. baumannii* (LAM et al., 2023).

Em 2010 foi proposto um esquema de tipagem para os plasmídeos de *A. baumannii* baseado na detecção dos genes que codificam as proteínas de iniciação de replicação (Rep) desses plasmídeos, por reação em cadeia da polimerase (PCR). Esse esquema permitiu formar grupos homogêneos de plasmídeos, utilizando 74% de identidade na sequência da Rep para agrupá-los. Inicialmente, dezenove grupos de homologia da proteína Rep (GR) - GR1-GR19 - foram propostos e estão representados na Figura 10 (BERTINI et al., 2010).

Figura 10 - Relação filogenética dos primeiros grupos de homologia de proteínas Rep propostos



Fonte: Bertini et al. (2010)

Desde então, outros grupos estão constantemente sendo descritos e alguns grupos reclassificados. Por exemplo, foi visto que um plasmídeo anteriormente agrupado no GR2 (pABVA01), em análise filogenética pertencia a um clado separado desse grupo, agrupando com outros plasmídeos (pMMCU3 e pAbATCC329) e, portanto, formavam um novo grupo, designado GR20 (LEAN; YEO, 2017). Desde então, a filogenia dessas proteínas tem sido realizada para confirmar a classificação, identificar novos GRs e demonstrar a diversidade desses grupos em um conjunto de dados específico (CASTRO-JAIMES et al., 2022; CAMERANESI et al., 2017; SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

Em 2017, um estudo analisou 215 sequências de plasmídeos de *A. baumannii* e a classificação das sequências Rep nos grupos de homologia e revelou a existência de três novos grupos (GR21-GR23), atualizando esse esquema de classificação (CAMERANESI et al., 2017). Em 2020, foi visto que o sistema de classificação ainda não era suficiente para incluir todas as proteínas Rep e dez novos grupos (GR24-GR33) foram descritos (SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

Salgado-Camargo e colaboradores (2020) também propuseram um método para agrupar os plasmídeos de *A. baumannii* em linhagens (LN). Essas linhagens são caracterizadas por plasmídeos intimamente relacionados em termos de conteúdo gênico, incluindo genes responsáveis pela manutenção do plasmídeo. Membros de uma linhagem compartilham uma proteína Rep classificada no mesmo GR e apresentam uma cobertura de 85% e identidade de cerca de 90% em relação ao conteúdo completo dos membros do grupo. Por meio dessa abordagem, foi observado que os plasmídeos de *A. baumannii* estão agrupados em um número pequeno de linhagens de plasmídeos (SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

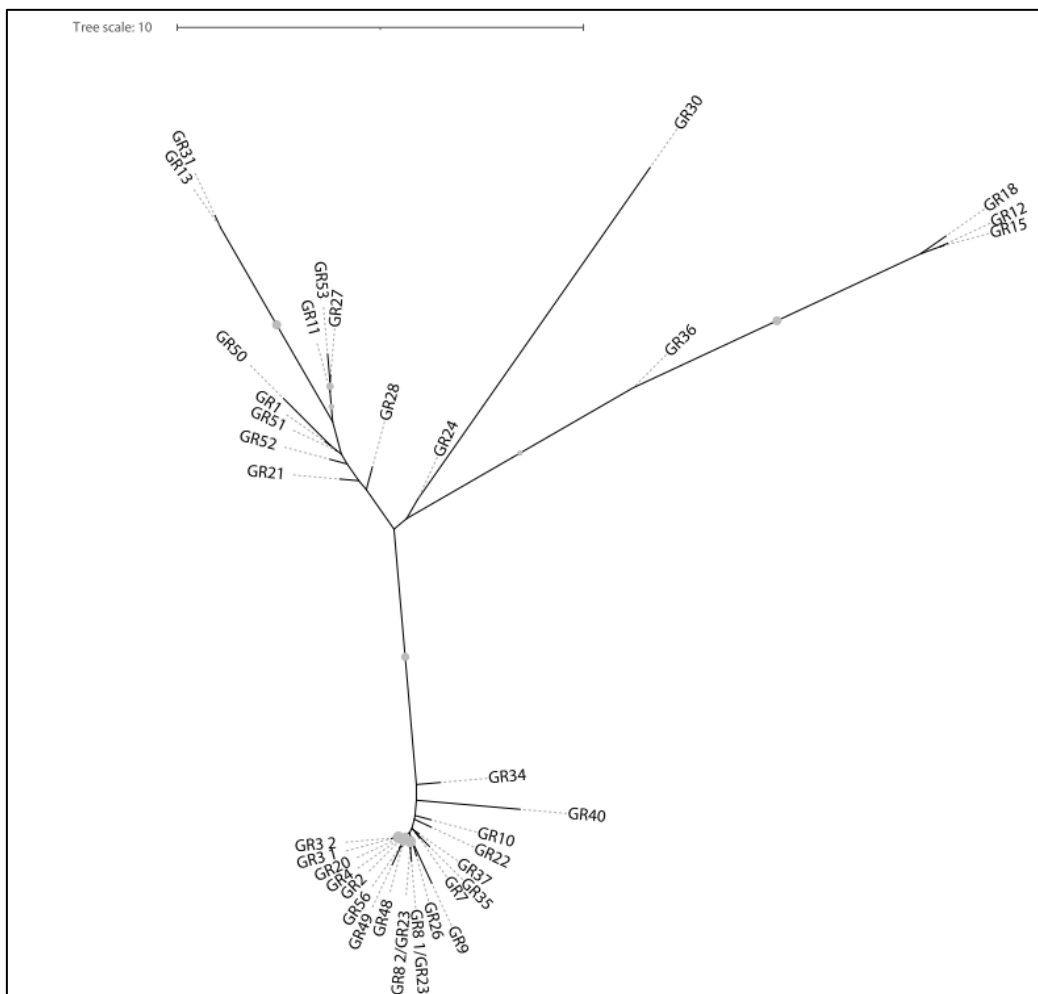
Porém, um problema dessa abordagem está no fato de que não são contabilizadas as regiões acessórias, que precisam ser removidas para destacar a “espinha dorsal” dessas linhagens (LAM et al., 2023). Com isso, 39 plasmídeos em 124 não puderam ser agrupados e são considerados plasmídeos órfãos (SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

Recentemente, uma análise de 492 sequências de plasmídeos completos de *A. baumannii* descreveu 22 grupos de homologia adicionais, atualizando a lista para 56 grupos de proteínas Rep em plasmídeos de *A. baumannii* (GR1-GR58). Nessa análise também foi visto que há prevalência dos grupos GR2 e GR6 entre os plasmídeos dessa bactéria (CASTRO-JAIMES et al., 2022).

Análises de domínio proteico mostram que as proteínas Rep dos plasmídeos de *A. baumannii* estão divididas em cinco categorias e que o grupo mais comum é o da superfamília Rep_3 (Pfam:01051), normalmente anotadas como RepB. Outras frequentemente encontradas

são replicases com dois domínios distintos (Pfam:03090; superfamília PriCT_1). Também podem possuir proteínas Rep pertencentes a superfamília Rep_1 (Pfam01446), e outros uns uma proteína Rep com um domínio *helix-turn-helix* (HTH). Por fim, também já existem plasmídeos descritos com uma proteína iniciadora classificada como pertencente à superfamília RepC (Pfam:06504) (SALGADO-CAMARGO et al. 2020; CASTRO-JAIMES et al. 2022). A relação filogenética entre os atuais grupos de homologia pertencentes a família Rep_3 pode ser visualizada na Figura 11.

Figura 11 - Relação filogenética entre os grupos de proteínas Rep_3



Fonte: Castro-Jaimes et al. (2022)

Uma característica genética observada em genomas de *A. baumannii* é a presença de plasmídeos pequenos que geralmente variam de 2 a 10 kb em tamanho (LEAN; YEO, 2017; SALTO et al., 2018). Alguns desses plasmídeos abrigam genes de resistência a antibióticos e genes de mobilização. Esses plasmídeos são frequentemente negligenciados quando comparados com outros que são conjugativos e maiores em tamanho. Foi observado que há

potencial desses plasmídeos realizarem transferência de genes de resistência a antibióticos e, possivelmente, de genes de virulência entre as espécies de *Acinetobacter*. Portanto, não devem ser subestimados, ainda que sejam considerados pequenos em tamanho, pois sua promiscuidade pode ser comparável à de plasmídeos maiores e podem ter impactos significativos na evolução de *A. baumannii* como patógeno (LEAN; YEO, 2017; SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

Devido à transferência horizontal de genes, os plasmídeos de *A. baumannii* desempenham um papel importante na disseminação de genes de resistência a antimicrobianos entre bactérias que causam infecções na comunidade e nos hospitais. Uma grande variedade de plasmídeos de *A. baumannii* de importância clínica já foram descritos, incluindo plasmídeos com diferentes tamanhos e características carregando genes de resistência a carbapenêmicos (principalmente os que codificam oxacilinas) (MATOS et al., 2019; SALTO et al., 2018).

Assim como em outras bactérias, os plasmídeos de *A. baumannii* também podem apresentar sistemas de Toxina/Antitoxina (TA). Esses sistemas evoluíram para aumentar a aptidão dos plasmídeos em competição com outros plasmídeos. Dessa forma, já foi provado por modelagem computacional que esse módulo TA confere uma vantagem ao DNA hospedeiro ao eliminar plasmídeos concorrentes (MOCHIZUKI et al., 2006). Esses módulos já foram associados à resposta ao estresse, tem papel na virulência e também na disseminação de determinantes de resistências (FERNÁNDEZ-GARCÍA et al., 2016; MOSQUEDA et al., 2014).

Alguns desses plasmídeos de *A. baumannii* também abrigam genes associados à virulência, como um receptor dependente de TonB, septicolisina e proteína de repetição Sell (LEAN et al., 2016). Os receptores dependentes de TonB são conhecidos por desempenhar um papel na aquisição de ferro (ZIMBLER et al., 2013), enquanto as septicolisinas possuem atividade citolítica em células eucarióticas e foram implicadas na patogênese de bactérias como *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus pneumoniae* (Billington et al., 2000). As proteínas de repetição Sell têm diversos papéis biológicos, medeiam interações entre o patógeno e suas células hospedeiras eucarióticas e foram descritas em *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila* e *Pseudomonas aeruginosa* como importantes fatores de virulência (MITTL; SCHNEIDER-BRACHERT, 2007).

Porém, especificamente em relação as cepas brasileiras, a maior parte dos estudos se concentra na descrição de um único plasmídeo ou de um pequeno número de plasmídeos (MATOS et al., 2019; NARCISO et al., 2020), não se tendo um panorama geral dos plasmídeos de *A. baumannii* circulantes nas cepas do território nacional.

2.7 FATORES DE VIRULÊNCIA DE *A. baumannii*

Historicamente, a virulência de *A. baumannii* foi questionada e muitas vezes foi considerado um microrganismo “não-virulento”, uma vez que havia uma clara ausência de qualquer toxina evidente ou algum determinante molecular que pudesse caracterizar o potencial virulento de cepas de *A. baumannii* (CERQUEIRA; PELEG, 2011). Porém, alguns fatores de virulência (FVs) importantes de *Acinetobacter* spp. começaram a ser mais bem descritos, como os fatores que atuam no nível da superfície bacteriana, como a produção de cápsula e adesinas, bem como o funcionamento de sistemas de secreção tipo II e tipo VI presentes nessas bactérias (WEBER; HARDING; FELDMAN, 2016). A compreensão atual da virulência de *A. baumannii* sugere uma estratégia de "persistir e resistir" uma vez que essa bactéria tem uma notável capacidade de sobreviver em condições desfavoráveis (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018).

Nesse sentido, *A. baumannii* é resistente à desinfecção e dessecação. Por exemplo, foi visto que o etanol aumentou o crescimento de *A. baumannii* em meios de cultura e a sua tolerância ao sal, permitindo que a bactéria crescesse. Sem o álcool, a concentração de sal seria inibitória ao crescimento (SMITH; DES ETAGES; SNYDER, 2004). Essa característica pode ser observada *in vivo* em indivíduos alcoolistas, que possuem concentrações fisiológicas de etanol na corrente sanguínea e conseqüentemente tem a fagocitose prejudicada, dificultando a eliminação de *A. baumannii*. Conseqüentemente, o consumo crônico de álcool é um dos principais fatores de risco associados a infecções adquiridas na comunidade por *A. baumannii* (ASPLUND et al., 2013; DEXTER et al., 2015). Outro fato interessante é que *A. baumannii* pode ser resistente a antissépticos comuns em unidades de saúde, como a clorexidina, que é um antisséptico eficaz contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Através da transcriptômica, foi visto que *A. baumannii* bombeia a clorexidina ativamente para fora da célula pela alta expressão dos genes do sistema de efluxo AdeABC e pela superexpressão de uma proteína de efluxo de clorexidina (AceI) (HASSAN et al., 2013).

Durante o processo de dessecação da bactéria há perda de água e nesse processo dessecação-reidratação ocorrem várias lesões no DNA bacteriano. Porém, em *A. baumannii* a proteína RecA tem um papel protetor, mediando o reparo do DNA bacteriano e a resistência à dessecação. Estudo experimentais provaram o papel de RecA, onde foi visto que ela impediu a morte de *A. baumannii* dentro dos macrófagos e contribuiu para a letalidade em camundongos (ARANDA et al., 2011). No entanto, os mecanismos moleculares por trás da resistência a

dessecação e persistência ambiental ainda precisam ser totalmente caracterizados (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018).

Importantes propriedades de virulência demonstradas por *A. baumannii* também decorrem da evasão da eliminação rápida pelo sistema imunológico inato, permitindo uma efetiva replicação bacteriana. Apesar de o principal condutor do desfecho clínico do paciente ser a resistência aos antimicrobianos, o polissacarídeo capsular é um fator de virulência crítico que permite a evasão imune (WONG et al., 2017).

As proteínas da membrana externa OMPs, como a OmpA, também desempenham diversas funções na patogênese. Elas se ligam à superfície da célula hospedeira e auxiliam na fixação e internalização nas células epiteliais do hospedeiro. Isso causa, por exemplo, alterações que levam à disfunção da barreira epitelial pulmonar, promovendo a translocação bacteriana (ZHANG et al., 2022). A OmpA induz a secreção de fatores apoptóticos dentro da célula hospedeira que inicia o processo de apoptose via ativação de caspases, levando à morte celular. Adicionalmente, proteínas de membrana externa também mediam a resistência a múltiplas classes de antibióticos (vide tópico 2.3.3) (CHOI et al., 2005; SHADAN et al., 2023). As vesículas da membrana externa (OMVs) secretadas por *A. baumannii* também carregam uma proporção significativa de OmpA. Essas vesículas se fundem com a membrana da célula hospedeira em regiões ricas em colesterol e liberam a carga dentro da célula. A importância dessa proteína de membrana externa pode ser vista experimentalmente, quando OMVs de um mutante que possuía deleção de OmpA em *A. baumannii* falharam em induzir apoptose em macrófagos, concluindo a importância de OmpA na indução de apoptose (JIN et al., 2011)

Mecanismos metabólicos como a captação de ferro, íon metálico essencial para a sobrevivência das bactérias, também influenciam na virulência de *A. baumannii*. Esses mecanismos incluem produção de sideróforos quelantes de ferro (acinetobactina), mesmo em condições limitantes, que são determinantes para apoiar o crescimento do patógeno nas células hospedeiras (ANTUNES et al., 2011; SHELDON; SKAAR, 2020). As concentrações de ferro demonstraram influenciar a motilidade celular por meio da modulação sistemas de Pilus tipo I e tipo IV, assim como a formação de biofilme também é afetada pela quantidade de ferro presente no ambiente (COOK-LIBIN et al., 2022). Dado que o locus da acinetobactina é altamente conservado e de expressão importante para a virulência de *A. baumannii*, projetar terapêuticas que atinjam biossíntese e/ou transporte desse sistema de sideróforos podem representar um meio eficaz de combater este patógeno (COOK-LIBIN et al., 2022; SHELDON; SKAAR, 2020).

Um outro FV conhecido de *A. baumannii* são as fosfolipases, enzimas que possuem uma atividade lipolítica contra fosfolipídios de membranas celulares humanas. Enquanto a enzima fosfolipase D ajuda *A. baumannii* a persistir no soro humano, como já foi mostrado em um modelo de pneumonia murina, uma outra enzima, a fosfolipase C, é tóxica para as células epiteliais. Dessa forma, degradam os fosfolipídios presentes nas barreiras mucosas e facilitam a invasão bacteriana (CAMARENA et al., 2010; JACOBS et al., 2010).

2.7.1 Formação de Biofilme por *A. baumannii*

Por definição, os biofilmes são microcomunidades complexas de microorganismos envoltos em uma substância extracelular que torna esses microrganismos resistentes a estresse, incluindo a dessecação, eliminação pelo sistema imunológico hospedeiro e atuando na resistência a antimicrobianos (DOI; MURRAY; PELEG, 2015). A capacidade de formação de biofilme contribui para que a bactéria sobreviva e se transfira facilmente no ambiente hospitalar. Dessa forma, ela pode permanecer anexa a várias superfícies bióticas e abióticas, como cateteres e tubos de ventilação mecânica, o que está diretamente relacionado com um longo internamento dos pacientes (GADDY; ACTIS, 2013; ZARRILLI, 2016). Como em outras bactérias, as adesinas e estruturas de superfícies como polissacarídeos capsulares também contribuem muito para a formação e manutenção de biofilmes (WONG et al., 2017). Enquanto em outras espécies bacterianas a taxa de variação dessa formação é entre 5 a 24%, a taxa de formação de biofilme em *A. baumannii* é de 80 a 91% (SUNG, 2018).

Os FVs relacionados à formação de biofilmes incluem: 1) A proteína *Bap*, uma grande proteína de superfície celular (854 kDa) e que desempenha um papel crítico nas interações célula a célula, atua na adesão às células hospedeiras eucarióticas, tem papel crucial na maturação do biofilme e é necessária para o desenvolvimento em materiais clinicamente relevantes, como poliestireno e titânio (BROSSARD; CAMPAGNARI, 2012; GHASEMI et al., 2018; LOEHFELM; LUKE; CAMPAGNARI, 2008); 2) Genes CSU (locus *csuA/BABCDE*), os quais desempenham um papel nas etapas iniciais da formação do biofilme, permitindo adesão das células bacterianas às superfícies abióticas iniciando a formação de micro-colônias que precedem o desenvolvimento completo das estruturas do biofilme (GEDEFIE et al., 2021; TOMARAS et al., 2003); 3) Produção do exopolissacarídeo poli- β -1,6-N-acetilglucosamina (PNAG), um polissacarídeo de superfície produzido por muitos patógenos, que é crítico para a formação do biofilme e que participa da evasão do sistema imune (AMALA REENA; SUBRAMANIYAN; KANUNGO, 2017; CHOI et al., 2009) e 4)

Superexpressão da bomba de efluxo AdeFGH pela terapia antimicrobiana de baixa dose (concentrações subinibitórias), aumentando a síntese e o transporte de moléculas autoindutoras, que induzem a formação de biofilme. Esses indícios sugerem uma ligação entre a terapia antimicrobiana de baixa dose e um alto risco de infecções com formação de biofilme por *A. baumannii* (HE et al., 2015; LEE et al., 2017). A proteína de membrana externa OmpA também desempenha um papel na formação e persistência do biofilme através da interação com a fibronectina do hospedeiro (SMANI; MCCONNELL; PACHÓN, 2012).

2.7.2 A importância do locus K (KL) e locus OC (OCL) na virulência de *A. baumannii*

Muitos isolados de *A. baumannii* expressam polissacarídeos capsulares (KENYON; HALL, 2013). A cápsula bacteriana (CPS) de carga negativa aparece como um fator de virulência crucial, uma vez que é a defesa inicial que a bactéria tem contra a opsonização mediada pelo sistema complemento do hospedeiro e contra atividade fagocítica (RUSSO et al., 2010).

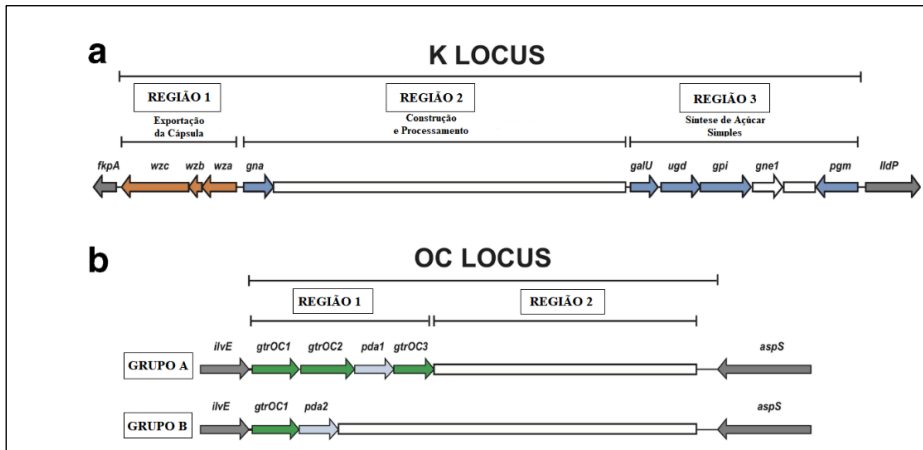
Os loci KL e OCL são conjuntos de genes essenciais para a síntese do polissacarídeo capsular e do núcleo externo do lipooligossacarídeo de superfície em *A. baumannii*, respectivamente. Um estudo que investigou a evolução dos genomas dos clones globais prevalentes de *A. baumannii* ao longo das últimas cinco décadas revelou que eventos de recombinação gênica ocorreram com maior frequência nos loci KL e OCL, sugerindo que essa variabilidade genética pode estar relacionada à adaptação e ao sucesso de *A. baumannii* como patógeno, ao longo do tempo. Assim, a expressão desses fatores desempenha um papel importante na capacidade do patógeno de persistir e causar infecções clínicas (HOLT et al., 2016).

Utilizando um modelo animal de infecção, foi visto que o locus K também facilita a resistência a múltiplos antimicrobianos e que a produção da cápsula é aumentada pela presença de níveis subinibitórios de antimicrobianos, levando à resistência contra o sistema complemento do hospedeiro e um consequente fenótipo hipervirulento dessas bactérias. Além disso, foi visto que esse fenótipo de hiperprodução de cápsula demonstrou ser controlado pelo sistema de dois componentes *BfmRS*, que também regula vários outros fatores de virulência importantes em *Acinetobacter* spp. Adicionalmente, mutações nos precursores de açúcar envolvidos na síntese da cápsula e do lipooligossacarídeo, também sensibilizou a bactéria a múltiplas classes de antimicrobianos. (GEISINGER; ISBERG, 2015).

Outro estudo também associou a produção de cápsula como um determinante da virulência pois, os isolados que não expressavam cápsula, não causavam infecções. Por conta disso, esse locus representa um alvo antigênico para desenvolvimento de vacinas (LEES-MILLER et al., 2013; RUSSO et al., 2010) e terapia com anticorpos monoclonais anticapsulares foi protetora durante uma pneumonia por *A. baumannii*, sugerindo que a cápsula desempenha um papel importante na patogênese durante a infecção pulmonar (SINGH; ADAMS; BROWN, 2019). Assim, esses resultados indicam que estratégias antivirulência visando especificamente a cápsula de *A. baumannii* ou promovendo a deposição de complemento em bactérias (por exemplo, por terapia baseada em anticorpos) são meios promissores para prevenir ou tratar infecções graves causadas por esse patógeno (TALYANSKY et al., 2021).

Os exopolissacarídeos capsulares em *A. baumannii* protegem o patógeno de estresses ambientais e mediados pelo hospedeiro e a composição desses loci determina o grau de virulência (SHADAN et al., 2023). Nesse sentido, fazer a tipagem dos locus K e OC é importante para distinguir linhagens dentro dos complexos clonais circulantes e, como são bastante variáveis em sua composição gênica, são marcadores epidemiológicos informativos. Consequentemente, esses dados fornecem informações essenciais para orientar o desenho de novos tratamentos ou estratégias de controle que tenham como alvo as cápsulas e os lipooligossacarídeos de *A. baumannii* (WYRES et al., 2020). Para facilitar esse entendimento, recentemente duas ferramentas que fazem essa classificação utilizando dados de sequenciamento de genomas foram desenvolvidas (HUA et al., 2020; WYRES et al., 2020) e novos arranjos desses loci vêm sendo descritos (KENYON; HALL, 2022). Uma representação da composição geral desses loci está presente na Figura 12.

Figura 12 - Composição do Locus K e do Locus OC de *A. baumannii*

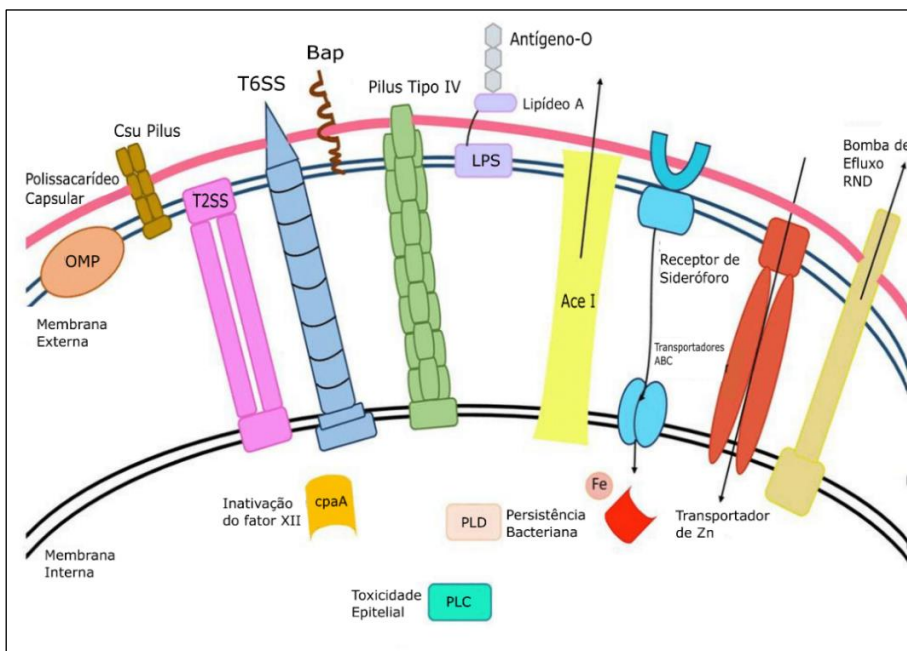


Fonte: Adaptado de Wyres et al. (2020)

Legenda: Arranjo geral dos loci KL e OCL em *A. baumannii*. Os genes flanqueadores dos loci estão coloridos em cinza. As regiões que ocorrem variação gênica estão representadas como barras brancas e os genes conservados em cada locus estão representados por setas coloridas. a) Organização do locus K com regiões marcadas. Os genes de exportação da CPS estão em laranja e os genes em azul escuro são os genes envolvidos na síntese de substratos de açúcar. O gene *gne1* (branco) nem sempre está presente, mas tem papel crítico para a síntese da estrutura da CPS. b) Organização dos dois grupos (A e B) do locus OC. Os genes em verde codificam glicosiltransferases conservadas e os genes em azul claro são aqueles envolvidos na síntese de açúcares complexos.

Uma representação dos fatores de virulência de *A. baumannii* estão representados na Figura 13.

Figura 13 - Fatores de Virulência em *A. baumannii*



Fonte: Adaptado de Shadan et al. (2023)

Nota: Principais fatores de virulência de *A. baumannii*. Esses fatores de virulência permitem à bactéria conferir resposta patogênica, aderir e invadir células hospedeiras. Os fatores de virulência incluem proteínas de membrana externa, sistemas de secreção Tipo II e VI, fosfolipase D (PLD), polissacarídeo capsular, sistema pilus Csus, proteína de efluxo AceI, bombas de efluxo, LPS, entre outros.

3 JUSTIFICATIVA

As infecções relacionadas à assistência à saúde são uma das principais causas de morte e morbidade em pacientes hospitalizados. Nos últimos anos, *A. baumannii* tem se destacado como um patógeno significativo nessas infecções devido ao seu rápido desenvolvimento de resistência antimicrobiana, incluindo a resistência a antimicrobianos de última linha. Isso limita as opções de tratamento disponíveis e representa um sério problema de saúde pública em todo o mundo.

Os plasmídeos adquiridos por *A. baumannii* desempenham um papel importante na transferência de genes de resistência entre essas bactérias, conferindo vantagens adaptativas que dificultam o combate desse patógeno tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade em geral. Muitos plasmídeos portadores de importantes genes de resistência já foram relatados, no entanto, as informações atuais sobre esses plasmídeos são limitadas a descrições isoladas, não havendo dados epidemiológicos abrangentes a nível nacional. Portanto, avaliar a presença, classificar e descrever as características moleculares dos plasmídeos encontrados em cepas de *A. baumannii* isoladas no Brasil, incluindo a presença de genes de resistência antimicrobiana, é uma ferramenta importante para estudar a propagação e o possível impacto desses plasmídeos dentro da população.

Além disso, vários fatores de virulência desempenham um papel determinante no estabelecimento e na persistência dessas infecções, como os genes que formam a cápsula, o locus OC, genes envolvidos na formação de biofilme e nos mecanismos de aderência ao hospedeiro. Dessa forma, identificar genes relacionados à virulência desse patógeno, principalmente nas linhagens mais prevalentes, pode ajudar numa melhor compreensão do processo de infecção por *A. baumannii*.

Assim, um maior entendimento desses processos que conferem vantagens adaptativas e contribuem para o sucesso patogênico dessa bactéria, fornece informações valiosas para a implementação de medidas preventivas e pode ser utilizado para fortalecer a vigilância epidemiológica nacional no enfrentamento dos desafios apresentados por esse microrganismo.

4 PERGUNTAS CONDUTORAS

Quais são os grupos de plasmídeos de *A. baumannii* predominantes no Brasil e que conteúdo gênico destes pode estar contribuindo para essa prevalência?

Existe prevalência de determinados genes de virulência nas cepas brasileiras de *A. baumannii* associadas às linhagens de maior disseminação no Brasil?

5 HIPÓTESE

Existe uma baixa diversidade de grupos de homologia de plasmídeos de *A. baumannii* circulantes no Brasil, porém, esses grupos desempenham um papel significativo na disseminação de genes de resistência a antimicrobianos. E a predominância de fatores de virulência específicos em cepas dos STs predominantes pode ter papel determinante no estabelecimento e persistência dessas cepas em infecções.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Realizar análises genômicas em cepas de *Acinetobacter baumannii* isoladas no Brasil para identificar, classificar e caracterizar plasmídeos presentes nos genomas, e que podem atuar como carreadores de genes de resistência antimicrobiana, bem como, identificar os genes associados à virulência das distintas linhagens circulantes dessa bactéria.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar as linhagens predominantes de *A. baumannii* do Brasil através da classificação de seus STs;
- b) Pesquisar a presença de plasmídeos em genomas de cepas brasileiras de *A. baumannii* e classificar os plasmídeos de acordo com os grupos de homologia das suas proteínas de replicação;
- c) Descrever características moleculares dos grupos de plasmídeos de *A. baumannii* e seu repertório de genes relacionado à resistência a antimicrobianos;
- d) Identificar genes associados à virulência nos genomas de *A. baumannii* pertencentes às distintas linhagens epidêmicas do Brasil;
- e) Classificar os Locus K e locus OC de cepas brasileiras de *A. baumannii* e associá-los às linhagens epidêmicas do Brasil.

7 METODOLOGIA

7.1 GENOMAS EM ESTUDO

Foram analisados 49 genomas de *A. baumannii* de cepas pertencentes ao acervo do Laboratório de Microbiologia do Instituto Aggeu Magalhães (IAM). Esses 49 isolados são decorrentes de casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em seis diferentes hospitais da rede pública de Pernambuco e 3 destes isolados foram recuperados de superfícies hospitalares. Os genomas desses 49 isolados foram previamente sequenciados e tipados e representam sete diferentes STs (LEAL et al., 2020; ROCHA et al., 2018). Esses genomas encontram-se depositados na base de dados do NCBI-SRA/*BioProject*: PRJNA742192 e PRJNA741978.

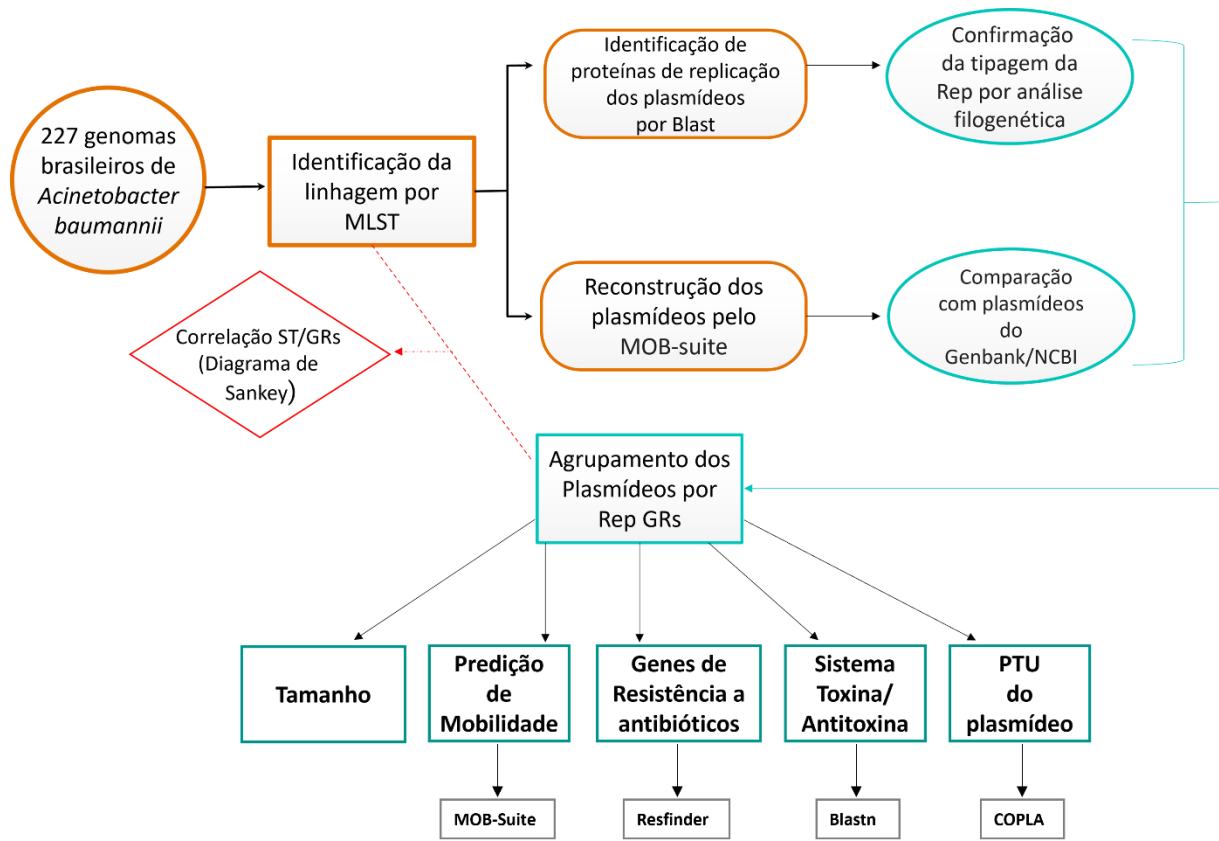
Os genomas pertencentes ao IAM foram montados utilizando a ferramenta Unicycler que faz montagem *de novo* a partir de *short reads* utilizando o SPAdes (WICK et al., 2017) e a anotação dos genomas, ou seja, o processo de identificar características de interesse em um conjunto de sequências de DNA genômico, foi feito através da ferramenta Prokka, específica para anotações de procariotos e vírus (SEEMANN, 2014). Adicionalmente, 178 genomas de *A. baumannii* de origem brasileira de acordo com a base de dados Refseq/Genbank do NCBI (disponíveis em março de 2022) foram adicionados às análises para se obter dados de epidemiologia molecular do cenário nacional. Esses genomas já foram obtidos montados e anotados, e foram tipados utilizando o esquema MLST/^{Pasteur} (Disponível em: <https://pubmlst.org/abaumannii/>) (DIANCOURT et al., 2010), totalizando em 227 genomas analisados, de cepas que foram isoladas entre 1996 a 2020.

Todos os genomas utilizados passaram por análise de qualidade e foram validados utilizando as métricas de tamanho do genoma obtido, quantidade de regiões codificantes e valores de N50. A relação dessas métricas de todos os genomas utilizados no presente estudo está listada no Apêndice A, juntamente com seus respectivos STs, ano, estado brasileiro e fonte de isolamento das cepas e seus respectivos números de acesso no *BioSample*/NCBI.

7.2 CARACTERIZAÇÃO GENÔMICA DOS PLASMÍDEOS DE *A. baumannii*

Para a caracterização genômica dos plasmídeos de *A. baumannii* foram utilizadas uma série de ferramentas e abordagens computacionais, que estão demonstradas na Figura 14.

Figura 14 - Fluxograma da metodologia utilizada no estudo dos plasmídeos de *A. baumannii*



Fonte: A autora

Legenda: Bordas laranja= Análises utilizando as sequências de genoma completo. Bordas azul= Análises utilizando as sequências relacionadas aos plasmídeos. Borda vermelha= Correlação entre os STs das cepas e os grupos de plasmídeos identificados. Bordas cinzas= Ferramentas computacionais utilizadas para caracterização molecular dos plasmídeos.

7.2.1 Classificação dos grupos de homologia (GR) das proteínas Rep dos plasmídeos de *A. baumannii*

Para identificar as proteínas de iniciação de replicação de plasmídeos nas sequências dos genomas, foi realizado um alinhamento local utilizando BLASTn (CAMACHO et al., 2009), utilizando como consulta todas as sequências referências disponíveis dos grupos de homologia (GR) de proteínas Rep publicadas anteriormente (GR1-GR58) (CASTRO-JAIMES et al., 2022). As sequências resultantes com pelo menos 90% de cobertura e mais de 74% de identidade de nucleotídeos com alguma das referências foram mantidas para análises posteriores. Se as sequências identificadas resultaram em ocorrências para diferentes grupos de homologia, o grupo com maior identidade foi atribuído (CASTRO-JAIMES et al., 2022).

Para cada proteína Rep identificada, uma classificação da família Pfam foi atribuída através da pesquisa de domínio proteico no NCBI (Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/bwrpsb/bwrpsb.cgi>) (LU et al., 2020).

Para correlacionar os grupos de homologia das proteínas de replicação encontradas com os STs das cepas de origem, um diagrama de Sankey foi construído usando o pacote networkD3 em R. (Disponível em:

<https://github.com/christophergandrud/networkD3>).

7.2.2 Análise filogenética das proteínas Rep

Para validar a atribuição aos grupos de homologia, conforme descrito por CAMERANESI et al., 2017), foi realizado um alinhamento múltiplo de todas as sequências de aminoácidos das proteínas Rep identificadas, juntamente com as referências disponíveis (GR1-GR58) utilizando a ferramenta MAFFT v.7 (KATO; STANDLEY, 2013). O alinhamento resultante foi otimizado com o *software* BMGE (CRISCUOLO; GRIBALDO, 2010). A ferramenta FastME 2.0 (LEFORT; DESPER; GASCUEL, 2015) com parâmetros padrão foi utilizada para inferir a filogenia das proteínas Rep através do método de evolução mínima (ME). A árvore filogenética resultante foi visualizada e editada utilizando iTOL v5 (LETUNIC; BORK, 2021).

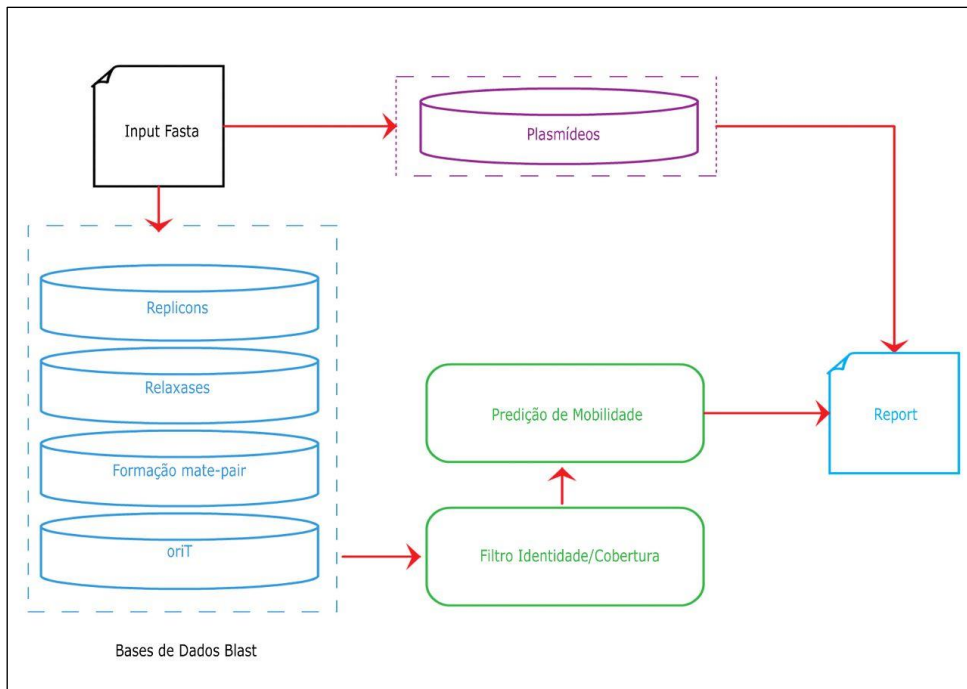
7.2.3 Reconstrução de plasmídeos a partir de genomas montados

Para reconstruir os plasmídeos identificados a partir de suas proteínas de replicação, foi utilizada a ferramenta MOB-suite v.3.0.1, com parâmetros padrão. Esse *software* utiliza um conjunto de ferramentas modulares para reconstrução e tipagem de plasmídeos em genomas completo. Apesar da reconstrução de plasmídeos a partir de sequenciamentos de genoma ser um desafio, essa ferramenta possui alta sensibilidade e especificidade (95 e 88%, respectivamente) na identificação de contigs com conteúdo plasmidial, principalmente quando comparada com outras ferramentas disponíveis.

A ferramenta também foi utilizada para tipagem da relaxase e predição do potencial de conjugação dos plasmídeos (ROBERTSON; NASH, 2018). A predição de mobilidade dos plasmídeos é baseada na presença do gene da relaxase, no sistema *mating pair* (Mpf) que funciona como um mecanismo de secreção para a transferência intercelular de DNA durante a conjugação e na presença de sequências oriT. Um plasmídeo é classificado como "conjugativo"

se contiver pelo menos uma relaxase e um Mpf; enquanto plasmídeos contendo uma relaxase ou um oriT, mas que não possuem Mpf são classificados como “mobilizáveis”. Se os plasmídeos não possuírem uma relaxase e/ou uma oriT são classificados como “não mobilizáveis” (ROBERTSON; NASH, 2018). O fluxograma demonstrando o funcionamento da ferramenta está representado na Figura 15.

Figura 15 - Fluxograma das principais etapas dos algoritmos da ferramenta MOB-suite



Fonte: Adaptado de Robertson e Nash (2018)

Porém, se a ferramenta não foi capaz de reconstruir um plasmídeo contendo a sequência Rep anteriormente identificada, uma análise por alinhamento local utilizando BLASTn do contig em que essa proteína foi encontrada foi realizada, para validar se a Rep foi anotada corretamente e faz parte de um plasmídeo existente. Contigs contendo a proteína Rep identificada com cobertura de pelo menos 60% e com mais de 70% de identidade de nucleotídeos da sequência de um plasmídeo depositado no GenBank/NCBI, foram salvos (*e-value threshold* $<10^{-1}$).

7.2.4 Agrupamento de plasmídeos e descrição de características moleculares

Os plasmídeos foram agrupados de acordo com os grupos de homologia da proteína Rep atribuídos nas etapas anteriores e foram anotados usando o NCBI *Prokaryotic Genome Annotation Pipeline* (PGAP) (LI et al., 2021). Plasmídeos completos de *A. baumannii* no banco de dados do GenBank/NCBI também foram utilizados para análises comparativas e identificação de plasmídeos intimamente relacionados.

Foi realizada uma busca por genes de resistência antimicrobiana presentes nos plasmídeos através do software ABRicate v.1.0.0, utilizando banco de dados de resistência antimicrobiana do ResFinder (BORTOLAIA et al., 2020) (Disponível em: <https://github.com/tseemann/abricate>).

Para identificar sistemas Toxina-Antitoxina (TA) presentes nos plasmídeos, foi feita uma busca utilizando alinhamento local através do BLASTn (CAMACHO et al., 2009) com sequências de referência para esses módulos. Os plasmídeos foram considerados positivos para a presença desses módulos se pelo menos 60% de identidade da sequência foi identificada.

Os mapas dos grupos de plasmídeos representativos foram desenhados usando Proksee (Disponível em: <https://proksee.ca>) (STOTHARD; GRANT; VAN DOMSELAAR, 2018).

7.2.5 Identificação das unidades taxonômicas dos plasmídeos

A atribuição das unidades taxonômicas de plasmídeos (PTUs) foi realizada utilizando a ferramenta COPLA (REDONDO-SALVO et al., 2021) – Disponível em: <https://castillo.dicom.unican.es/copla/>. Essa ferramenta faz classificação dos plasmídeos de acordo com a identidade média de nucleotídeos (ANI) com plasmídeos referência de cada PTU. Essa ferramenta tem como objetivo executar um esquema universal de classificação de plasmídeos, onde uma PTU representa o equivalente a uma espécie de plasmídeo e é aplicável a todos os táxons bacterianos. Plasmídeos pertencentes a uma mesma PTU têm suas gamas de hospedeiros características e muitas vezes abrigam determinantes genéticos específicos, como fatores de virulência ou genes de resistência a antimicrobianos.

7.3 DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE VIRULÊNCIA DAS CEPAS DE *A. baumannii*

Os genes relacionados à virulência presentes nos genomas das 227 cepas foram anotados através da ferramenta ABRicate v.1.0.0 – Disponível em: <https://github.com/tseemann/abricate>

utilizando como referência a base de dados *Virulence Factors Data Base* (VFDB) (LIU et al., 2022), por ser uma base de dados curada e que organiza e apresenta os FVs bacterianos em um esquema de classificação individual para cada gênero bacteriano.

No caso de *A. baumannii* os FVs estão divididos nas categorias: Aderência, Sistemas efetores, Exotoxinas, Exoenzimas, Imunomodulação, Biofilme, Fatores nutricionais e metabólicos e reguladores (Disponível em:

<http://www.mgc.ac.cn/cgi-bin/VFs/genus.cgi?Genus=Acinetobacter>).

A partir dos resultados obtidos, os genomas foram agrupados de acordo com seus respectivos grupos de STs (vide tópico 7.1). Verificou-se inicialmente a quantidade total de genes de virulência em cada cepa de cada grupo. E foram pesquisados um total de 87 genes associados à virulência, que foram agrupados e ordenados nas seguintes categorias:

- a) Biofilme: 1) Genes *AdeFGH*; 2) Gene *Bap*; 3) locus *Csu* fimbria 4) Complexo PNAG 5) Quorum Sensing *abaI*; *abaR* e *OmpA*;
- b) Adesão: 1) Gene *ata*; 2) locus do pilus tipo IV)
- c) Exotoxina: Genes da fosfolipase C (*plc1e plc2*) e fosfolipase D (*plcD*)
- d) Exoenzima: Gene *cpaA*
- e) Imunomodulação: 1) Gene *PbpG*; 2) locus do LPS
- f) Fatores metabólicos e nutricionais 1) Genes relacionados ao sideróforos/acinetobactina e 2) *cluster* hemO.

Para cada ST foi feita uma matriz binária de presença e ausência desses genes, em que o número 0 representava a ausência do gene e o número 1 representava a presença do gene. Essa matriz foi utilizada como entrada para gerar um mapa de calor (*heatmap*) para a construção visual desses dados. Essa representação gráfica foi gerada no RStudio utilizando a biblioteca *ggplot2* v.4.02 (GÓMEZ-RUBIO, 2017).

7.4 CLASSIFICAÇÃO DOS LOCI K E OC

Para determinação dos loci KL e OCL foi utilizada a ferramenta Kaptive v2.0.5 (Disponível em: <https://kaptive-web.erc.monash.edu>). Essa ferramenta realiza tipagem desses loci, utilizando um banco de dados com 237 loci K distintos e um segundo banco de dados com 22 *clusters* de genes relacionados à biossíntese do locus OC (Acesso em: fevereiro de 2023).

Ambas as bases de dados estão disponíveis em:

<https://github.com/klebgonomics/Kaptive/tree/master/reference_database> e são atualizadas conforme novos tipos de locus são descritos (KENYON; HALL, 2022).

A ferramenta Kaptive utiliza uma combinação de pesquisas por BLASTn e tBLASTn para identificar o locus de referência mais adequado para cada genoma em análise, indicando um nível de confiança correspondente para o resultado. A confiança do resultado é dependente da cobertura e da identidade do BLASTn com o locus de referência, considerando o comprimento total do locus, o número total de genes (genes esperados) e outros genes (genes inesperados) encontrados na região do locus do genoma em análise. Essa verificação é determinada por tBLASTn com *cut-off* de cobertura $\geq 90\%$ e identidade $\geq 80\%$. Também considera no resultado se o locus foi encontrado em um único ou em múltiplos contigs da montagem (WYRES et al., 2020). Os resultados são classificados pela ferramenta, quanto à confiabilidade, da seguinte forma:

- a) Perfeita (*Perfect*) = O locus foi encontrado totalmente montado e com 100% de cobertura e 100% de identidade;
- b) Muito Alta (*Very high*) = O locus foi encontrado totalmente montado e com cobertura $\geq 99\%$ e identidade $\geq 95\%$, sem genes ausentes e sem genes extras;
- c) Alta (*High*) = O locus foi encontrado totalmente montado com cobertura $\geq 99\%$, com ≤ 3 genes ausentes e nenhum gene extra;
- d) Boa (*Good*) = O locus foi encontrado totalmente montado ou com cobertura $\geq 95\%$, com ≤ 3 genes ausentes e ≤ 1 gene extra;
- e) Baixa (*Low*) = O locus foi encontrado totalmente montado ou dividido em vários contigs, com cobertura $\geq 90\%$, com ≤ 3 genes ausentes e ≤ 2 genes extras;
- f) Nenhuma (*None*) = Quando o locus não se qualifica a nenhuma das classificações citadas acima.

Os resultados obtidos foram relacionados a cada um dos grupos de STs dos genomas em estudo e para manter a robustez da análise, apenas resultados com confiabilidade “boa”, “alta”, “muito alta” e “perfeita” foram considerados para análises de proporção.

8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO TRABALHO

No presente trabalho, todas as sequências genéticas bacterianas analisadas foram obtidas de cepas brasileiras de *Acinetobacter baumannii* disponíveis em bases de dados públicas. Essas sequências não possuem informações sobre os pacientes dos quais as bactérias foram isoladas. Adicionalmente, em nenhuma das análises realizadas foram envolvidos seres humanos ou animais. Portanto, não há implicações éticas relacionadas a este estudo.

9 RESULTADOS

9.1 CARACTERÍSTICAS GENÔMICAS DE *A. baumannii* ISOLADAS NO BRASIL

Do total de 227 genomas de *A. baumannii* analisados, ~53% foram isolados no estado de São Paulo e ~23% isolados no estado de Pernambuco, somente esses dois estados correspondendo a ~76 do total de genomas. Os demais 24% dos isolados estão distribuídos em 11 estados brasileiros. Nove genomas não tiveram unidade federativa associada ao isolamento. Os locais de isolamento dessas cepas estão representados na Figura 16.

Figura 16 - Locais de isolamento das cepas de *A. baumannii* do Brasil



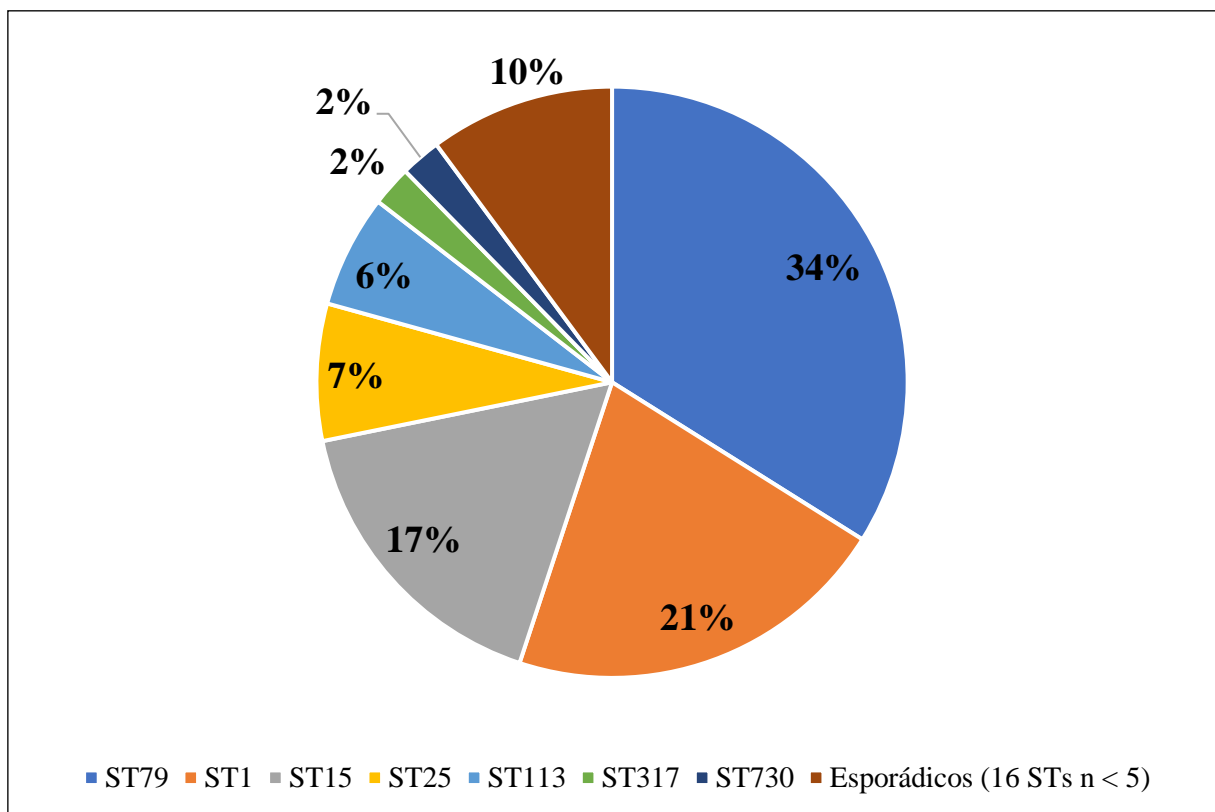
Fonte: A autora

Legenda: Mapa representado os estados brasileiros em que as cepas foram isoladas. O diâmetro das circunferências azuis nas unidades federativas são proporcionais ao número de cepas isoladas da respectiva localidade.

O ST predominante no Brasil foi o ST79, classificado para 77 cepas (34%). A segunda linhagem predominante foi o das cepas pertencentes ao ST1 com 48 cepas (21%). Apenas esses 2 STs já representam 55% de todos os genomas de *A. baumannii* sequenciados no Brasil (dados referentes a março de 2022).

Os demais genomas incluem 38 do ST15 (17%), 17 do ST25 (7%), 14 do ST113 (6%), cinco do ST317 (2%) e cinco do ST730 (2%). Em relação ao grupo denominado grupo de “STs esporádicos”, estão incluídas 23 cepas de *A. baumannii* que estão distribuídas em 16 STs distintos. Nesse grupo, cada um desses STs possui menos de 5 cepas representantes, sendo a maioria composta por apenas uma cepa. Portanto, não é possível obter dados epidemiológicos relevantes para cada ST individualmente e, por essa razão, eles foram agrupados em uma única categoria. É possível visualizar a distribuição proporcional dessas cepas no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição por STs de cepas de *A. baumannii* do Brasil



Fonte: A autora

Nota: STs Esporádicos: ST20 n=1, ST32 n=1, ST49 n=1, ST78 n=3, ST107 n=4, ST108 n=1, ST151 n=1, ST162 n=1, ST163 n=1, ST374 n=1, ST848 n=1, ST881 n=2, ST1083 n=2, ST1278 n=1, ST1447 n=1, ST1465 n=1.

9.2 IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS Rep EM GRs

Foram identificadas proteínas Rep de plasmídeos em 220 genomas de *A. baumannii*, no mínimo uma e no máximo cinco Reps por genoma. No total, foram identificadas 424 proteínas Rep, que estão distribuídas em 22 diferentes grupos de homologia (GR). Em apenas sete genomas não foram encontradas nenhuma proteína de replicação de plasmídeo. Não há ligação aparente entre esses genomas, uma vez que foram isolados de áreas distintas, durante anos

diferentes, e pertencem a cinco STs distintos. No entanto, já foi observado que alguns plasmídeos de *A. baumannii* não possuem proteínas Rep identificáveis neste tipo de análise e sequenciamento adicional e/ou abordagens experimentais são necessários para identificar as regiões de replicação desses plasmídeos (LEAN; YEO, 2017; SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

A Tabela 1 demonstra a distribuição de Reps na coleção de genomas brasileiros de *A. baumannii* e suas classificações de acordo com a superfamília Pfam. Com exceção do grupo GR6, que possui replicase da Superfamília PriCT_1, e dos grupos GR58 e GR14 que possuem replicase da Superfamília Rep_1, todos as demais Reps pertencem à superfamília Rep_3.

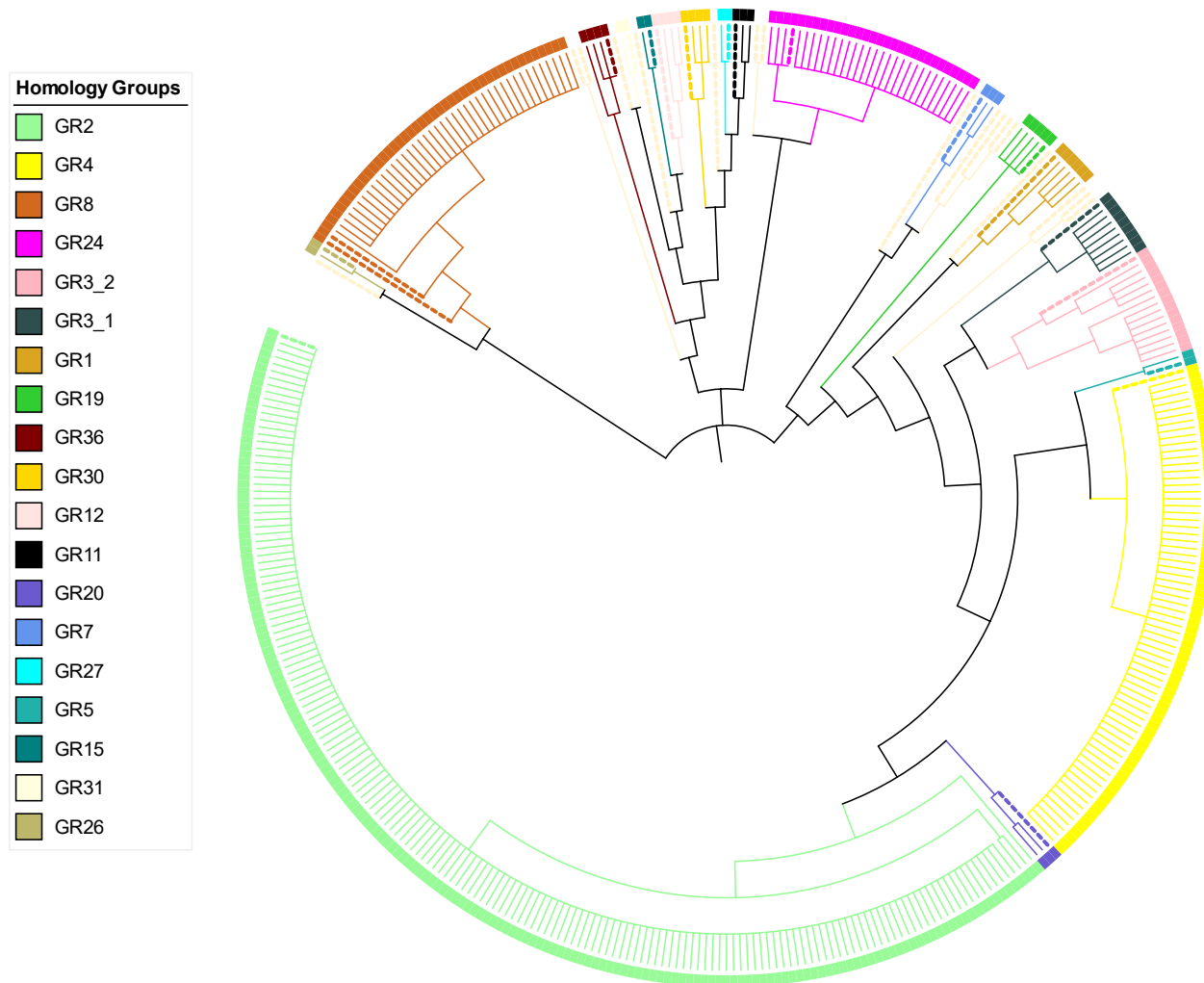
Tabela 1 - Distribuição das proteínas Rep entre 220 genomas de *A. baumannii* do Brasil

GR	REFERÊNCIA	PFAM	n =	%
GR2	WP_001205343	Superfamília Rep_3	172	40,6
GR4	ADM89093	Superfamília Rep_3	71	16,7
GR8	AAT09649	Superfamília Rep_3	42	9,9
GR6	ADX94329	Superfamília PriCT_1	41	9,7
GR24	WP_000818857	Superfamília Rep_3	29	6,8
GR3_2	ADM89091	Superfamília Rep_3	14	3,3
GR58	WP_169031084	Superfamília Rep_1	13	3,1
GR3_1	ADM89092	Superfamília Rep_3	8	1,9
GR14	WP_001180321	Superfamília Rep_1	5	1,2
GR1	CAP02936	Superfamília Rep_3	5	1,2
GR19	ACX70400	Superfamília Rep_3	4	0,9
GR36	WP_000371694	Superfamília Rep_3	3	0,7
GR30	WP_000095317	Superfamília Rep_3	3	0,7
GR12	CAP02944	Superfamília Rep_3	3	0,7
GR11	WP_001031297	Superfamília Rep_3	2	0,5
GR20	WP_001208776	Superfamília Rep_3	2	0,5
GR7	CAP02976	Superfamília Rep_3	2	0,5
GR27	WP_004282236	Superfamília Rep_3	1	0,2
GR5	ADM89094	Superfamília Rep_3	1	0,2
GR15	CAP02992	Superfamília Rep_3	1	0,2
GR31	WP_000140303	Superfamília Rep_3	1	0,2
GR26	WP_063558588	Superfamília Rep_3	1	0,2

Fonte: A autora

A maioria das Reps encontradas pertence aos grupos de homologia GR2 e GR4 e juntos esses grupos representam 57,3% de todas as Reps encontrados em isolados de *A. baumannii* do Brasil. Porém, devido à alta semelhança entre as sequências Rep de alguns grupos, como GR2 e GR20, a análise por homologia sozinha pode levar a uma classificação errônea (LEAN; YEO, 2017). Essas classificações foram confirmadas por análise filogenética e por conta dos diferentes domínios entre as proteínas Rep, três diferentes árvores foram geradas, cada uma de acordo com seus respectivos domínios. A árvore resultante referente a superfamília Rep_3 pode ser visualizada na Figura 17. A árvore filogenética referente às proteínas da família Superfamília PriCT_1 está representada na Figura 18 e a da Superfamília Rep_1 na Figura 19.

Figura 17 - Árvore filogenética das sequências de proteínas Rep de cepas brasileiras de *A. baumannii* pertencentes à superfamília Rep_3

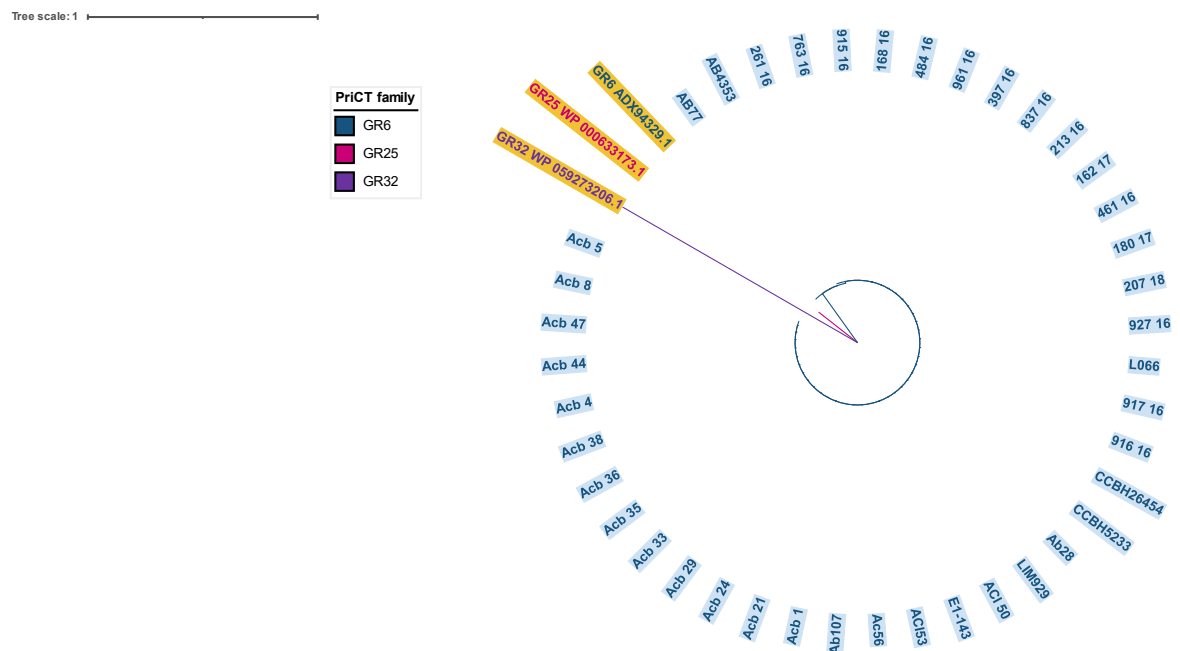


Fonte: A autora

Legenda: Cada cor representa membros do mesmo grupo de homologia da proteína Rep. As ramificações tracejadas representam as sequências de referência de cada GR Rep_3. Para fins de simplicidade os nomes em cada ramificação foram omitidos. Informações completas sobre cada sequência, incluindo o número de acesso no GenBank pode ser encontrado no Apêndice B.

A árvore filogenética resultante a partir do alinhamento múltiplo das sequências Reps encontradas e as referências dos GRs foi concordante com a análise por homologia e com os grupos de homologia previamente propostos (BERTINI et al., 2010; SALGADO-CAMARGO et al., 2020). Portanto, a formação de distintos clados na árvore filogenética confirmou a distribuição das proteínas Reps em 22 grupos de homologia distintos, com alta prevalência dos grupos GR2 e GR4 nas cepas brasileiras. As informações individuais das proteínas Rep classificadas e suas respectivas cepas estão listadas no Apêndice B

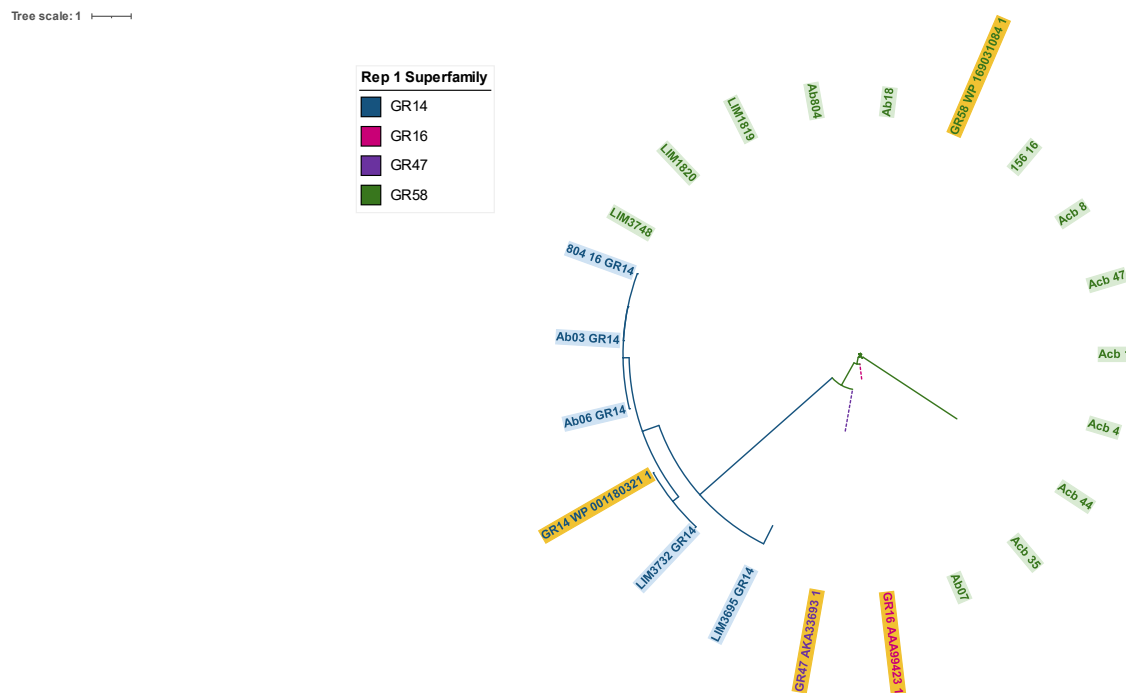
Figura 18 - Árvore filogenética das sequências de proteínas Rep de cepas brasileiras *de A. baumannii* pertencentes à superfamília Rep PriCT



Fonte: A autora

Legenda: As ramificações azuis representam membros do mesmo grupo de homologia (n=41 GR6 Reps). Os ramos destacados em amarelo são sequências de referências da superfamília Rep_PriCT (GR6, GR25 e GR32)

Figura 19 - Árvore filogenética das sequências de proteínas Rep de cepas brasileiras de *A. baumannii* pertencentes à superfamília Rep_1



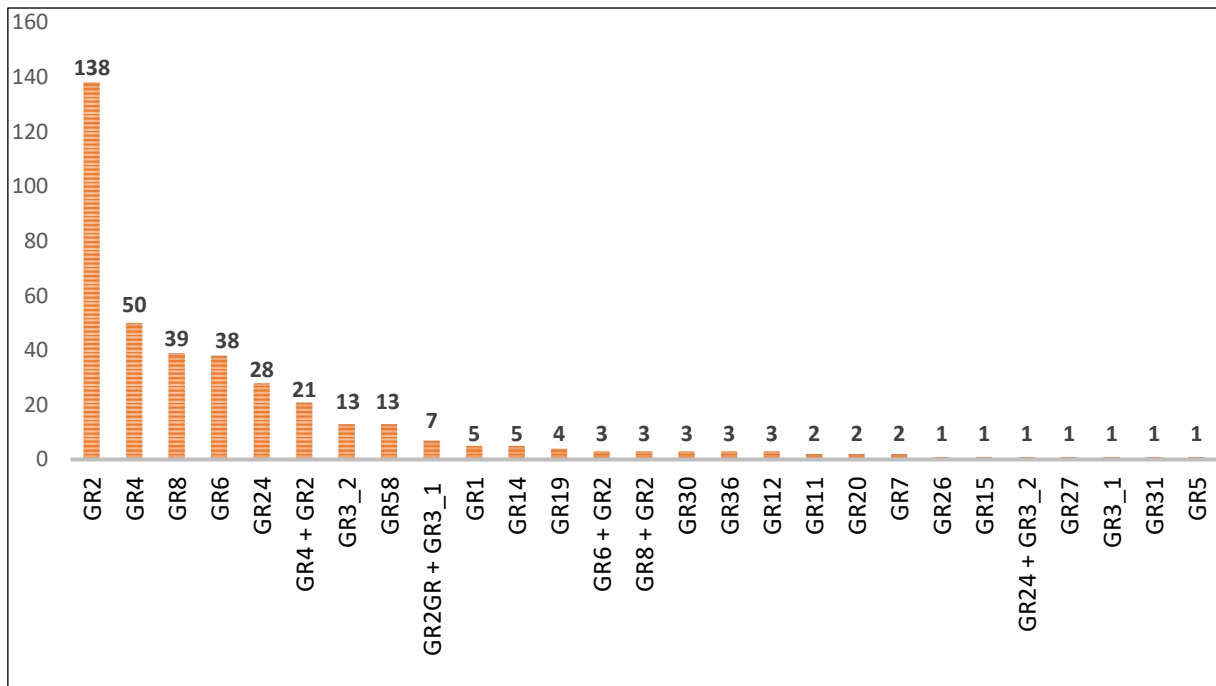
Fonte: A autora

Legenda: Cada cor representa membros do mesmo grupo de homologia (GR14 n=5 e GR58 n=13). Os ramos destacados em amarelo são sequências de referência de cada superfamília Rep_1 (GR14, GR16, GR47 e, GR58).

9.3 RECONSTRUÇÃO E AGRUPAMENTO DOS PLASMÍDEOS DE *A. baumannii*

Foi possível reconstruir as sequências de 389 plasmídeos a partir dos genomas de *A. baumannii* do Brasil que foram correlacionados com os resultados das classificações das proteínas Rep. Esse número é menor que o número de proteínas de replicação encontradas (424), visto que alguns plasmídeos podem ter mais de uma proteína de replicação (multireplicons) (CASTRO-JAIMES et al., 2022; SALGADO-CAMARGO et al., 2020). A distribuição dos plasmídeos identificado com suas respectivas proteínas Rep está representada no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Distribuição dos 389 plasmídeos identificados, de acordo com suas proteínas de replicação

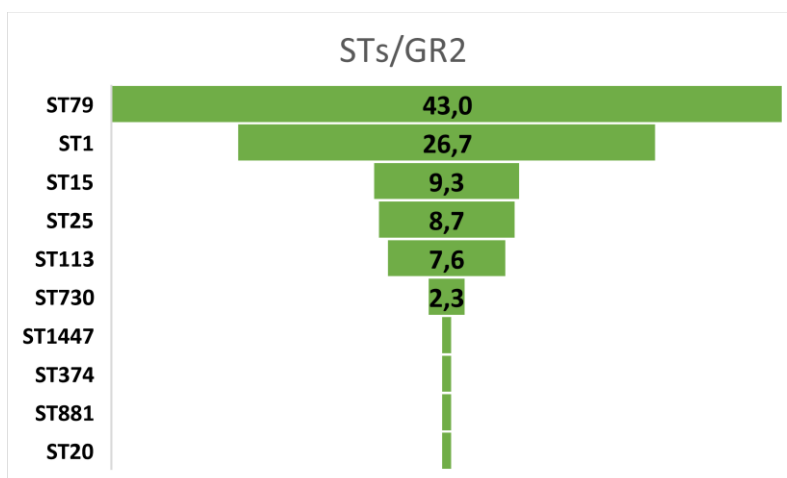


Fonte: A autora

Legenda: O sinal de mais (+) indica plasmídeos que possuem mais de um tipo de proteína Rep (bireplicons).

Foram identificados 138 plasmídeos pertencentes ao grupo GR2 nas cepas de *A. baumannii*, estas isoladas entre 1996 e 2020. Esses plasmídeos estão distribuídos em cepas de 10 diferentes STs, principalmente nos STs prevalentes - ST79 (43%) e ST1 (26,7%); todos os STs relacionados com plasmídeos GR2 estão apresentados no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Distribuição dos plasmídeos relacionados ao GR2 por ST (%)



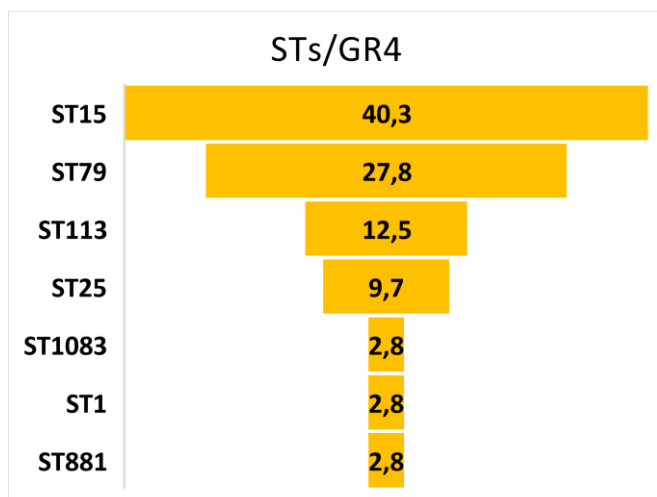
Fonte: A autora

Legenda: ST1447, ST374, ST881 e ST20 possuem n=1 (=0,6%).

Esse grupo de plasmídeos foi o grupo mais hegemônico e contém plasmídeos pequenos, com tamanhos variando entre 5,5kb – 17,7kb. Considerando o sistema de classificação em linhagens proposto por Salgado-Camargo e colaboradores. (2020), os plasmídeos GR2 são classificados na linhagem LN2 – a segunda linhagem com mais membros de plasmídeos de *A. baumannii*. Essa linhagem possui dois plasmídeos de referência [pPKAB07 - 8,8kb (CP006964) e plasmídeo *unnamed* – 15,6kb (CP014293)] (SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

O segundo grupo mais prevalente foi o GR4, com 71 plasmídeos reconstruídos e, destes, 21 também possuem um gene Rep GR2 associado (bireplicons). Este grupo possui cepas isoladas entre 2003 e 2020 e está distribuído em cepas de sete diferentes ST, principalmente ST15 - 40,3% e ST79- 27,8% (Gráfico 4), porém, esteve presente em 9 das 14 cepas do ST113. O tamanho dos plasmídeos do grupo GR4 variou entre ~7kb e 23kb. Os plasmídeos GR4 não possuem linhagem atribuída (SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

Gráfico 4 - Distribuição dos plasmídeos relacionados ao GR4 por ST (%)



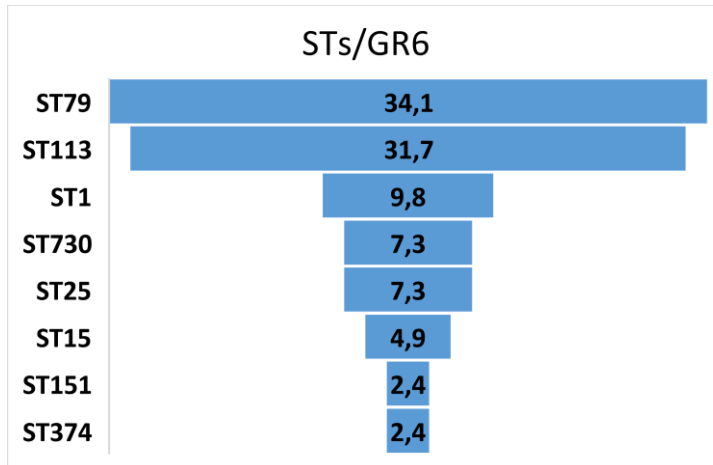
Fonte: A autora

Juntos, só os grupos GR2 e GR4 já representam a grande maioria dos plasmídeos encontrados, porém, outros importantes grupos também tiveram representatividade, como o grupo dos plasmídeos GR6. Dentro desse grupo encontram-se 41 plasmídeos, presentes em cepas isoladas de 1996 a 2019. Destes, três também possuem uma Rep GR2 associada (bireplicons). Os plasmídeos desse grupo são considerados plasmídeos grandes, com tamanhos variando entre 30,9kb a 110,9kb.

No sistema de classificação por linhagens, plasmídeos GR6 pertencem a maior linhagem de plasmídeos de *A. baumannii* - LN1 (SALGADO-CAMARGO et al., 2020). No presente estudo, esses plasmídeos estão distribuídos em cepas de oito STs diferentes, principalmente no

ST79 (Gráfico 5). Outro importante ST para esse grupo foi o ST113, onde plasmídeos GR6 estão presentes em 13 das 14 cepas representantes.

Gráfico 5 - Distribuição dos plasmídeos relacionados ao GR6 por ST (%)



Fonte: A autora

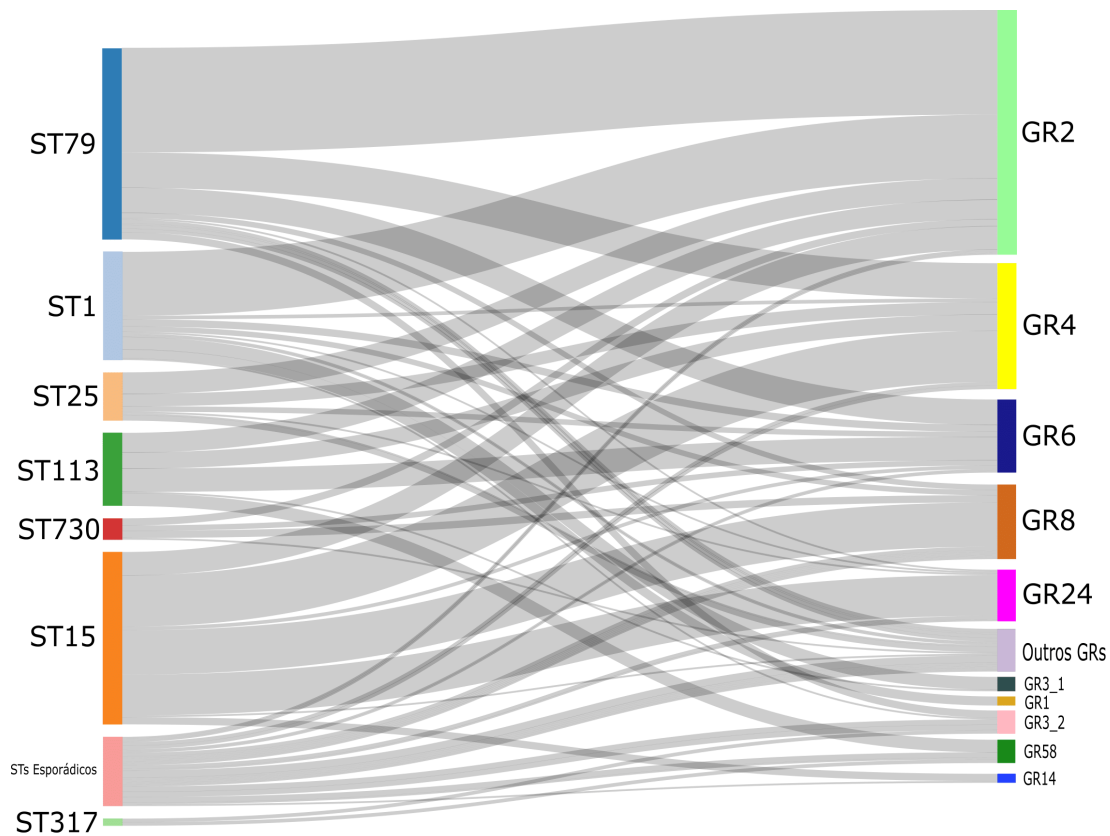
No conjunto de dados obtidos também foram identificados 42 plasmídeos do grupo GR8, em cepas isoladas entre 2003 e 2019. Os plasmídeos relacionados a esse grupo não possuem linhagem atribuída (SALGADO-CAMARGO et al., 2020) e são plasmídeos pequenos que variaram entre 1.7kb e 17.4kb. Três plasmídeos desse grupo também possuem uma Rep GR2 associada (bireplicons). Apesar de estarem distribuídos em cepas de 10 diferentes STs, 58% das cepas estão no ST15.

Também foram identificados plasmídeos pertencentes a grupos recentemente descritos, como 29 pertencentes ao grupo GR24 (SALGADO-CAMARGO et al. 2020), com tamanhos entre ~26kb e 135kb e um desses plasmídeos possui uma Rep GR3_2 associada (bireplicon). Apesar desse grupo ter sido descrito em um estudo de 2020, nas cepas brasileiras foram identificados em cepas isoladas entre 2003 e 2019 (SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

De grupos recentemente descritos (CASTRO-JAIMES et al., 2022), também foram identificados três plasmídeos pertencentes ao grupo GR36. Um desses plasmídeos pertence a uma cepa isolada em 1996, um em 2017 e outro em 2018. Todos esses três plasmídeos são idênticos, com ~56kb de tamanho, porém cada um deles está em cepa de diferentes STs (ST374, ST25 e ST730). E por fim, 13 plasmídeos pertencentes ao grupo GR58, em de cepas isoladas entre 2004 e 2016, com tamanhos semelhantes, variando entre 2.8kb e 3kb. Destes, oito plasmídeos estão em cepas do ST113, representando ~54%. Os demais grupos encontrados parecem ser menos frequentes e mais esporádicos nas cepas de *A. baumannii* do Brasil.

A correlação geral entre os principais GRs encontrados e os STs de cepas brasileiras mais prevalentes está ilustrada no diagrama de Sankey apresentado na Figura 20. O Apêndice C demonstra informações individuais de cada plasmídeo, ordenados pelos seus respectivos GR e por ST da cepa hospedeira.

Figura 20 - Diagrama de Sankey para associação GR/ST



Fonte: A autora

Nota: A largura das conexões é proporcional à quantidade de atribuições. Os STs e GRs que possuem menos de cinco membros foram agrupados. É possível notar que os grupos de plasmídeos predominantes estão distribuídos em cepas de diferentes STs.

Após comparar as sequências de plasmídeos obtidas nesse estudo com os plasmídeos existentes publicados no Genbank/NCBI, exceto por dois plasmídeos do grupo GR3_2 que têm estreita relação com plasmídeos da bactéria *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, todos os demais plasmídeos obtidos nessa coleção são plasmídeos intimamente relacionados a outros plasmídeos do gênero *Acinetobacter*, mostrando que esses plasmídeos pertencem a uma gama de hospedeiros estreita. No Apêndice C estão listados os números de acesso dos plasmídeos publicados que apresentam uma estreita relação (semelhança em relação à sequência nucleotídica) com cada um dos plasmídeos encontrados neste estudo.

9.4 CARACTERÍSTICAS MOLECULARES E PRESENÇA DE GENES DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NOS GRUPOS DE PLASMÍDEOS

A maioria dos plasmídeos identificados (64%) são considerados plasmídeos não-mobilizáveis. Os resultados referentes a predição de mobilidade nos plasmídeos em estudo estão representados na Tabela 2.

Tabela 2 - Predição de Mobilidade dos plasmídeos de *A. baumannii*

Mobilidade	n=	%
Conjugativo	41	10,5
Não-mobilizáveis	249	64
Mobilizáveis	99	25,5
Total	389	100

Fonte: A autora

Os plasmídeos pertencentes ao grupo GR2 em geral, não possuem o gene relaxase, envolvidos no processo de mobilização do plasmídeo e, portanto, são considerados plasmídeos não mobilizáveis (ROBERTSON; NASH, 2018). A única exceção para esse grupo foi um plasmídeo da cepa 211_16 (SAMN14911880) que possui um gene relaxase MOB_P e é um plasmídeo grande que se difere em relação aos demais plasmídeos do grupo (~169kb). Também foi possível identificar que a maioria dos plasmídeos do grupo GR2 (~80%) possui um sistema toxina-antitoxina (TA) tipo II AbkA/AbkB (SplTA- DUF497/COG3514 domínio proteico).

No grupo GR4, todos os plasmídeos possuem um gene relaxase MOB_Q e, portanto, são considerados plasmídeos mobilizáveis. Genes MOB_Q também foram encontrados em plasmídeos dos grupos GR7, GR11, GR12, GR15, GR20 e GR27. A maioria dos plasmídeos do grupo GR4 (~86%) também possui o sistema TA tipo II AbkA/AbkB. No grupo GR6, todos os plasmídeos são conjugativos e possuem uma relaxase MOB_F, e 90% dos plasmídeos desse grupo possuem o sistema toxina/antitoxina Zeta-TA.

No total foram identificados 251 plasmídeos com módulos TA (~65% do total) e destes, 184 (73%) estão nos grupos GR2 e GR4 e outros seis grupos têm membros esporádicos portadores do sistema TA AbkA/AbkB. Outros tipos de sistema TA encontrados, porém com menor representação, incluem o sistema TA RelE/ParE presentes em dez plasmídeos de quatro grupos distintos, três sistemas TA Phd/YoeB presentes nos plasmídeos do grupo GR36, três HicAB relacionados ao grupo GR30 e dois YafQ/RelB um no grupo GR12 e um no GR27. Por fim, foram identificados dois HipBA nos grupos GR15 e GR31. Informações individuais dos

plasmídeos, incluindo tamanho, predição de mobilidade e respectivos genes relacionados, bem como os sistemas TA identificados, estão listados no Apêndice C.

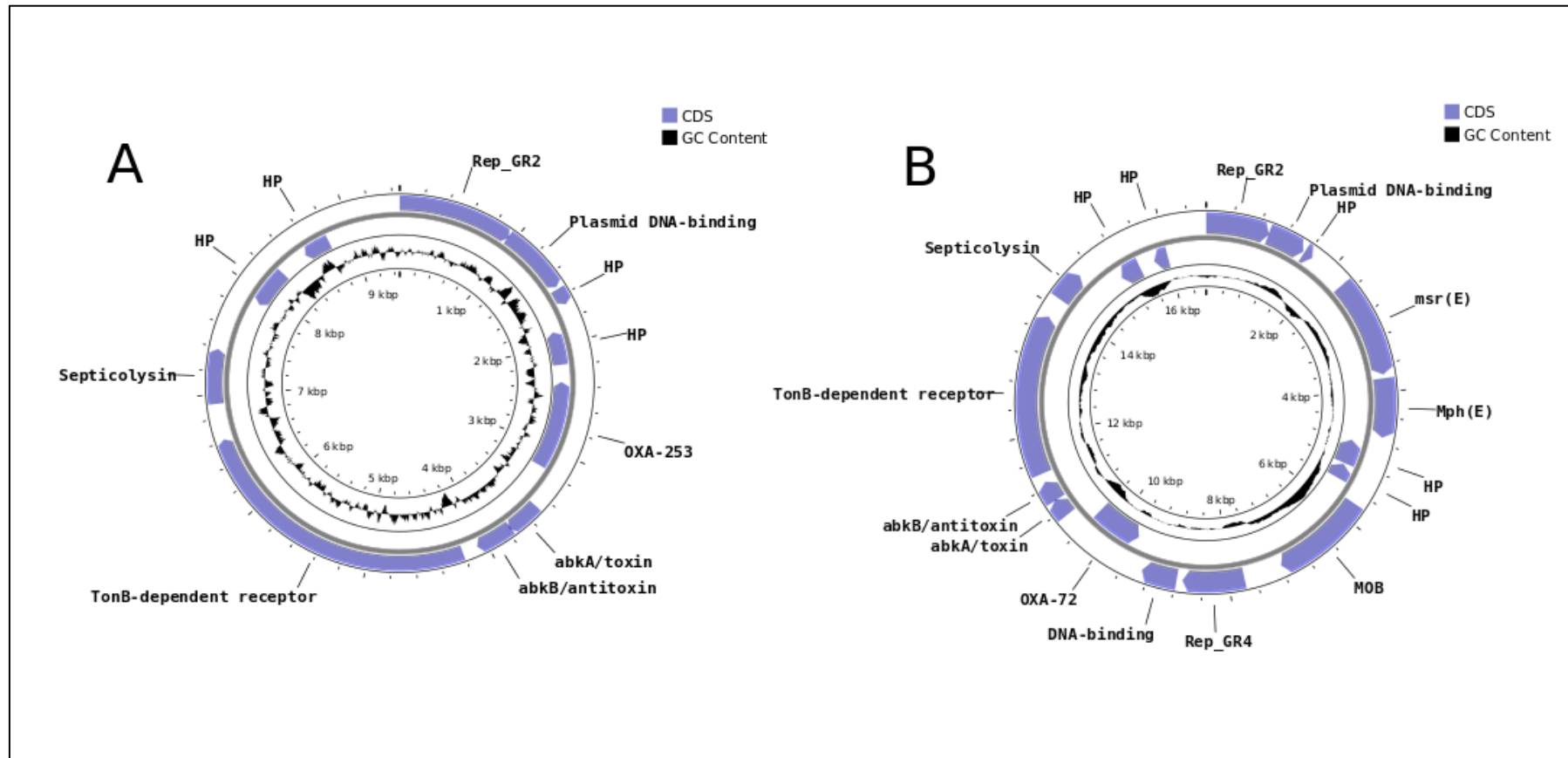
Em ambos os grupos predominantes de plasmídeos (GR2 e GR4), também foram identificados genes relacionados a virulência, como o gene do receptor TonB-dependente que codifica uma proteína de membrana externa envolvida na absorção de ferro e um gene septicolisina-like que codifica para toxinas formadoras de poros (PFTs), que tem papel na invasão ao hospedeiro, lisando ou permeabilizando células hospedeiras durante o processo de infecção (ACOSTA et al., 2011; ROSADO et al., 2008). O gene a jusante (*downstream*) do gene da replicase é referido como "proteína de ligação ao DNA" (*DNA binding*). Esse gene possui um grau significativo de conservação nos plasmídeos da superfamília Rep-3 indicando sua importância. Além disso, estudos utilizando RT-PCR confirmaram transcrição ativa desse gene. No entanto, a confirmação ou exclusão do seu envolvimento na função de replicação deste grupo de plasmídeos permanece inconclusiva (LEAN; YEO, 2017).

Em relação aos genes de resistência a antimicrobianos (ARGs) identificados no grupo GR2, 20 plasmídeos possuem carbapenemases do tipo OXA (cinco bla_{OXA-23}, sete bla_{OXA-253} e oito bla_{OXA-72}). Adicionalmente, 20 plasmídeos possuem dois genes de resistência a macrolídeos [msr(E) e mph(E)], dois plasmídeos possuem genes de resistência a sulfonamida (sul2) e dois a aminoglicosídeos (aph(3'')-Ib e aph(6)-Id). No grupo GR4 foram identificados 16 plasmídeos com o gene bla_{OXA-72}, 11 com o gene bla_{OXA-253} e um bla_{TEM-1B}. Em relação a resistência a macrolídeos foram identificados 32 plasmídeos com os genes msr(E) e mph(E) e cinco plasmídeos com genes de resistência a aminoglicosídeos (aph(3')-VIa).

Já no grupo GR6, apenas quatro plasmídeos possuem genes de resistência aos carbapenêmicos (todos o gene bla_{OXA-23}), porém, 16 plasmídeos possuem o gene de resistência a aminoglicosídeos aph(3')-Via e um plasmídeo possui dois genes de resistência a aminoglicosídeos (aph(3')-Via e ant(2'')-I). Outros grupos onde foram encontrados genes de resistência aos carbapenêmicos incluem os grupos GR3_2, GR24 e GR19.

Exceto pelos grupos GR11 e GR19, todos os outros grupos que tiveram genes de resistência antimicrobiana identificados possuem genes de resistência aos macrolídeos msr(E) e mph(E), indicando uma prevalência dessa resistência pelos plasmídeos de *A. baumannii*. Uma representação dos principais plasmídeos do grupo GR2 e GR4 pode ser visualizada na Figura 21 e a relação geral dos genes de resistência encontrados nos plasmídeos pode ser visualizada no Quadro 4.

Figura 21 - Mapa de plasmídeos representativos dos grupos predominantes em cepas brasileiras de *A. baumannii* - GR2 e GR4



Fonte: A autora

Legenda: A-GR2 e B-GR4. As setas roxas representam regiões codificadoras. A) Um plasmídeo GR2 carregando um gene $bla_{OXA-253}$. B) Um plasmídeo GR4 com um gene relaxase tipo MOB_Q para mobilização do plasmídeo e portador de um gene bla_{OXA-72} . HP = proteínas hipotéticas. Ambos os plasmídeos possuem um sistema toxina-antitoxina AbkB/AbkA, um receptor TonB-dependente e um gene septicolisina-like.

Quadro 4 - Genes de resistência a antimicrobianos identificados nos plasmídeos de *A. baumannii* do Brasil

Grupo de plasmídeo	B-lactâmicos (n)	Macrolídeos (n)	Aminoglicosídeos (n)	Sulfonamidas (n)	Tetraciclina(n)	Trimetropim (n)
GR2	blaOXA-23-like (5) blaOXA-72-like (8) blaOXA-253-like (7)	msr(E) + mph(E) (20) mph(E) (1)	aph(3'')-Ib_2; aph(6)-Id (2)	sul2 (2)	tet(B)	
GR4	blaOXA-72 (3) blaOXA-253 (9) blaTEM-1B (1)	msr(E); mph(E) (13)	aph(3')-Via (4)			
GR4+GR2	blaOXA-72 (13) blaOXA-253 (2)	msr(E); mph(E) (19)	aph(3')-Via (1)			
GR6	blaOXA-23 (4)	msr(E); mph(E) (1)	aph(3')-Via (14) aph(3')-Via; ant(2'')-Ia (1) aph(6)-Id (1)	sul2 (1)		
GR6+GR2		msr(E); mph(E) (1)	aph(3')-Via (1)			
GR8		msr(E); mph(E) (3)	aph(6)-Id (1)	sul2 (2)		
GR8_2+GR2		msr(E); mph(E) (3)				
GR24	blaADC-25 (2)	msr(E); mph(E) (2)		sul2 (2)		
GR24+GR3_2		msr(E); mph(E) (1)				
GR2+GR3_1		msr(E); mph(E) (7)				
GR3_2	blaTEM-1B; blaCTX-M-124 (2) blaTEM-1A (2)	msr(E); mph(E) (8)	aadA5; armA; aac(6')-Ia (1) ant(3'')-Ia (2)	sul1; sul2 (3) sul2 (1)		dfrA1 (2)
GR19	blaOXA-231 (2) blaOXA-143 (1)					
GR11					tet(39) (2)	
GR20		msr(E); mph(E) (2)				
GR15		msr(E); mph(E) (1)			tet(39) (1)	
GR29		msr(E); mph(E) (1)			tet(39) (1)	

Fonte: A autora

9.5 CLASSIFICAÇÃO DOS PLASMÍDEOS EM UNIDADES TAXÔNICAS (PTUs)

COPLA atribuiu com sucesso classificações de PTUs para 295 das sequências de plasmídeos do estudo (~ 76%). Curiosamente, a maioria dos plasmídeos de ambos os grupos mais frequentes de plasmídeos, GR2 e GR4, pertencem à mesma PTU (PTU-Pse7). Todos os plasmídeos do grupo GR6 foram classificados em PTU-Pse5 e, exceto um, todos os plasmídeos GR24 fazem parte do PTU-Pse10. No grupo GR8 foram encontradas diversas atribuições de PTU - oito plasmídeos em PTU-Pse3, sete em PTU-Pse7, um em PTU-Pse9 e um novo PTU. Alta diversidade de PTUs também foi observada no grupo GR3_2. Entre seus membros, dois plasmídeos foram categorizados em PTU-Pse9, outros dois em PTU-Pse7, um em PTU-Pse6 e mais dois foram designados como suposto novo PTU. No entanto, os grupos de plasmídeos com frequências mais baixas não tiveram classificações em PTUs. No total, nove plasmídeos foram classificados como parte de "Novas putativas PTUs". Esta classificação é atribuída quando uma sequência de plasmídeo se agrupa ao lado de três ou mais plasmídeos, nenhum dos quais foi previamente atribuído a um PTU. Um resumo dessas classificações está representado no Quadro 5. Classificações individuais de PTU para cada plasmídeo individualmente e o ANI mais alto identificado relacionado a um plasmídeo de referência do PTU atribuído estão detalhadas no anexo C.

Quadro 5 - Atribuição de PTUs nos plasmídeos de *A. baumannii* do Brasil

PLASMÍDEO	(n) PTU			
GR2	128 PTU-PSE7	4 PTU-PSE9	2 NOVAS	
GR2+GR3_1	7 PTU-PSE7			
GR3_1	1 NOVA			
GR4	37 PTU-PSE7			
GR4+GR2	20 PTU-PSE7			
GR6	38 PTU-PSE5			
GR6+GR2	3 PTU-PSE5			
GR8	8 PTU-PSE3	7 PTU-PSE7	1 PTU-PSE9	1 NOVA
GR24	27 PTU-PSE10			
GR24+3_2	1 PTU-PSE10			
GR3_2	2 PTU-PSE7	2 PTU-PSE9	2 NOVOS	1 PTU-PSE6
GR5	1 NOVA			
GR26	1 NOVA			
GR27	1 NOVA			

Fonte: A autora

9.6 PERFIL DE VIRULÊNCIA DE *A. baumannii*

Utilizando a base de dados de virulência *VFDB* como referência, foram identificados 130 genes relacionados a FVs entre as cepas de *A. baumannii* do Brasil. Após essa identificação esses genes foram ordenados de acordo com a função e os resultados foram separados para fazer associação com os STs correspondentes de cada cepa (Tabela 3).

Tabela 3 - Genes de virulência entre os STs de *A. baumannii*

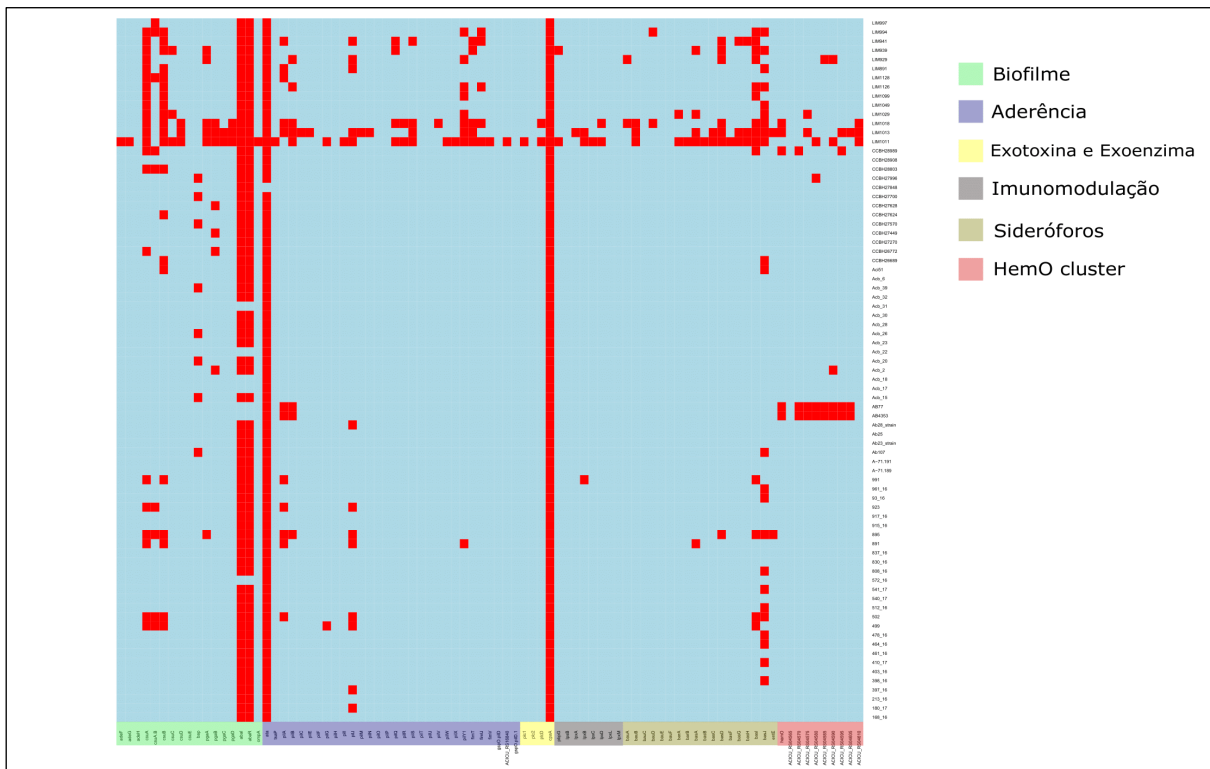
ST/Pasteur	Mínimo	Máximo
ST79	46	123
ST1	106	115
ST15	103	130
ST25	102	118
ST113	92	122
ST317	76	95
ST730	118	124
Esporádicos	80	117

Fonte: A autora

Nota: Mínimo e máximo representam o intervalo de variação de quantidade de genes de virulência encontrados nos STs de *A. baumannii* do Brasil.

Para montar a matriz de presença e ausência de genes os genes foram separados quanto às categorias: formação de biofilme, adesão, exotoxinas, exoenzimas, imunomodulação e fatores metabólicos e nutricionais, nessa ordem, totalizando 87 genes analisados. Os *mapas de calor* que contém as variações desses genes em cada um dos STs estão representados nas figuras 22 a 29 a seguir:

Figura 22 - Mapa de calor dos genes de virulência do ST79

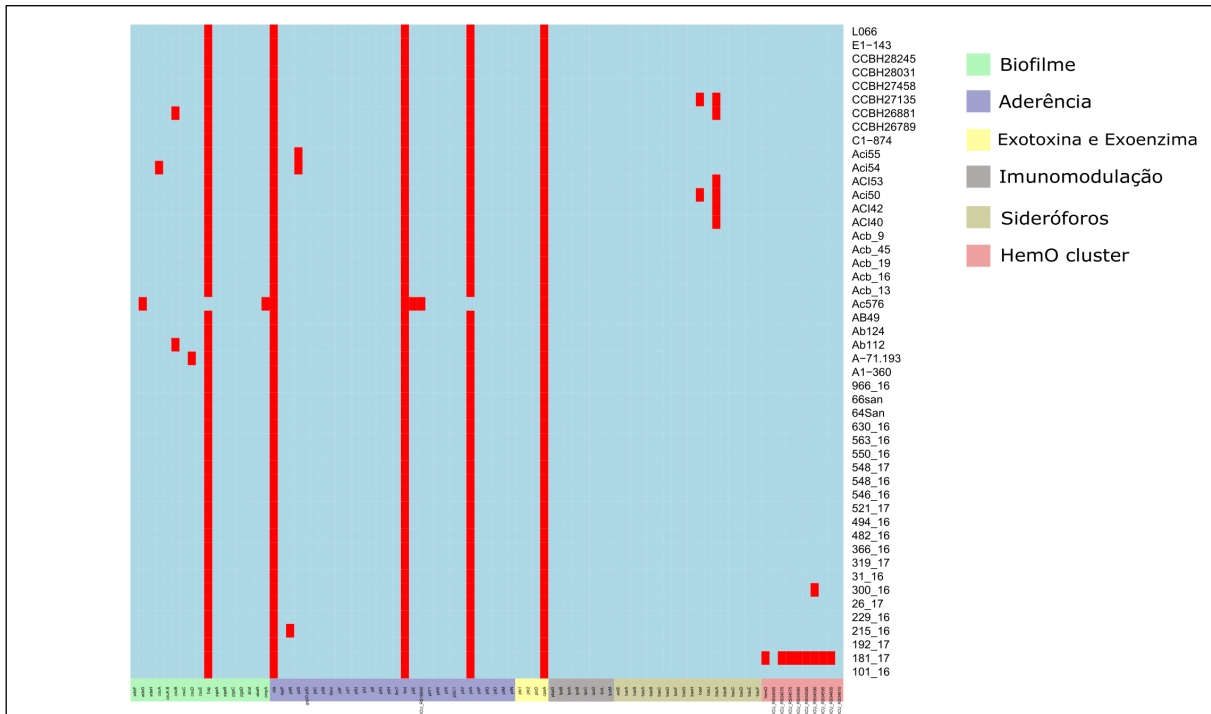


Fonte: A autora

Legenda: Nomes à direita da figura representam o nome das cepas. Nomes abaixo da figura representam os genes de virulência, agrupados por cores de acordo com a função. Azul=presença; Vermelho= ausência.

No ST79 houve bastante variação quanto ao perfil de virulência entre as cepas, onde é possível observar um grupo de cepas com inúmeros genes ausentes na parte superior da imagem, em todos os grupos de genes de virulência. Todas essas cepas fazem parte do mesmo *Bioproject/NCBI* (PRJNA301792). A variação quanto a virulência nesse ST foi principalmente no grupo de genes relacionados a formação de biofilme onde praticamente nenhuma cepa apresentou os genes de *quorum sensing* *abaI* e *abaR*. No grupo de genes de aderência, o gene *PilA* foi o que mais variou em relação a presença e ausência e o *Ata* só esteve presente em uma cepa. Nesse ST nenhuma das cepas foi positiva para o gene da protease *cpaA*. Porém, os grupos de genes relacionados a imunomodulação, a acinetobactina e os genes do cluster hemO em geral estiveram presentes de maneira homogênea entre as cepas do ST79.

Figura 23 - Mapa de calor dos genes de virulência do ST1

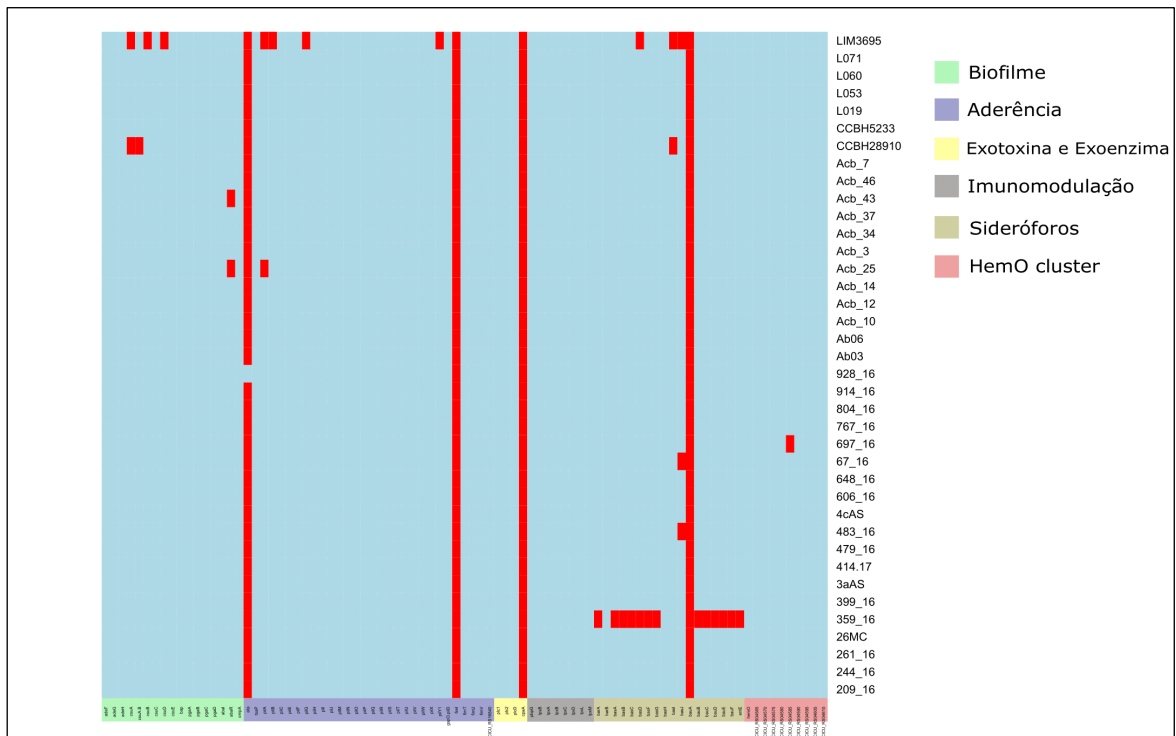


Fonte: A autora

Legenda: Nomes à direita da figura representam o nome das cepas. Nomes abaixo da figura representam os genes de virulência, agrupados por cores de acordo com a função. Azul= presença; Vermelho= ausência.

No ST1, todas as cepas tiveram perfil de virulência semelhante, tanto pela presença quanto pela ausência de genes, havendo pouca variação entre as cepas. No grupo de genes relacionados à formação de biofilme, em geral as cepas possuíram todos os genes analisados, com exceção do gene da proteína *Bap*, que foi observada em apenas uma cepa. Em relação aos genes do processo de aderência, a maioria está presente, com exceção dos genes *PilA* e *Ata*, assim como ocorreu no ST79. No ST1, nenhuma das cepas analisadas foi positiva para o gene da protease *cpaA*. Além disso, os grupos de genes relacionados à imunomodulação, acinetobactina e genes do cluster hemO em geral foram uniformemente encontrados entre os genomas.

Figura 24 - Mapa de calor dos genes de virulência do ST15

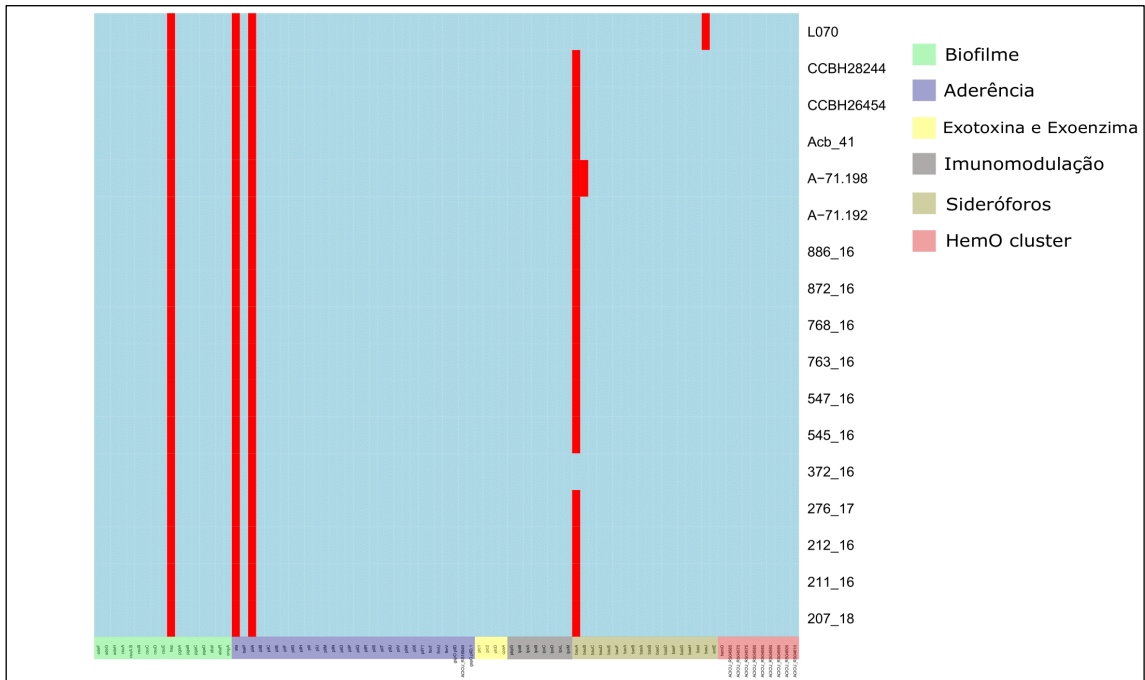


Fonte: A autora

Legenda: Nomes à direita da figura representam o nome das cepas. Nomes abaixo da figura representam os genes de virulência, agrupados por cores de acordo com a função. Azul= presença; Vermelho= ausência.

No ST15 também é possível observar um perfil de virulência semelhante entre as cepas, onde é visto uma homogeneidade tanto pela presença da maioria dos genes analisados, quanto pela ausência de alguns genes específicos. Esse ST foi um dos que apresentou quantitativamente uma maior presença de genes associados à virulência. Em geral, todos os genes necessários à formação de biofilme estiveram presentes, incluindo o gene da proteína *Bap*. No grupo de genes de aderência, a maioria dos genes está presente, incluindo o gene *PilA*, para o qual se observou uma alta variação em relação à presença nos demais STs. Ainda no grupo de aderência, apenas uma cepa apresentou o gene *Ata*. Nenhuma das cepas analisadas nesse grupo foi positiva para o gene da protease *cpaA*. Os genes relacionados à imunomodulação, acinetobactina e genes do cluster hemO em geral foram uniformemente encontrados, com exceção do gene *bauA* que é um receptor de sideróforo dependente de TonB que está ausente em todos os genomas desse grupo.

Figura 25 - Mapa de calor dos genes de virulência do ST25



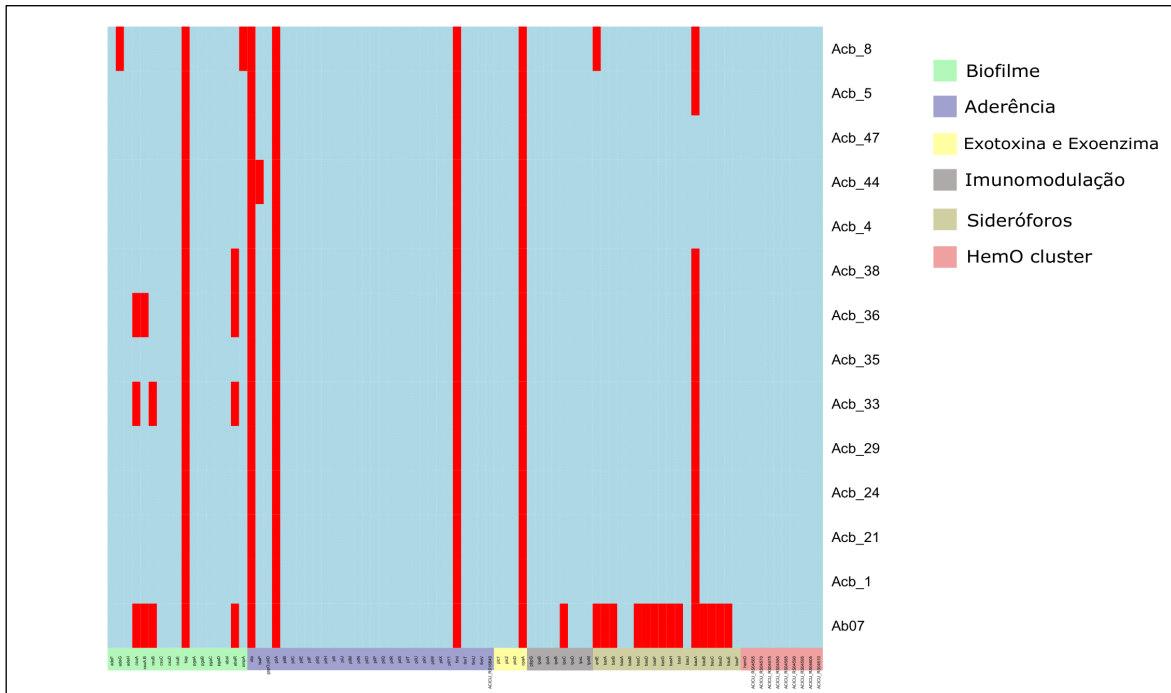
Fonte: A autora

Legenda: Nomes à direita da figura representam o nome das cepas. Nomes abaixo da figura representam os genes de virulência, agrupados por cores de acordo com a função. Azul= presença; Vermelho= ausência.

O ST25 também apresentou homogeneidade no perfil de virulência entre as cepas. Assim como no ST1, possuem todos os genes relacionados à formação de biofilme, entretanto nenhuma das cepas apresentou o gene da proteína *Bap*. Em relação aos genes do processo de aderência, a maioria está presente, com exceção dos genes *PilA* e *Ata*, semelhante ao observado para o ST1. O gene *bauA*, receptor de sideróforo, só esteve presente em 2 cepas, mas os demais genes relacionados à imunomodulação, acinetobactina e genes do cluster hemO em geral foram uniformemente encontrados. Dos 87 genes analisados, as cepas do ST25 foram positivas para 83 genes, com poucas exceções.

Um achado interessante sobre a virulência desse ST foi o fato de que todas as cepas apresentaram o gene da protease *cpaA*. Nenhuma outra cepa nas demais linhagens foi positiva para a presença desse gene.

Figura 26 - Mapa de calor dos genes de virulência do ST113

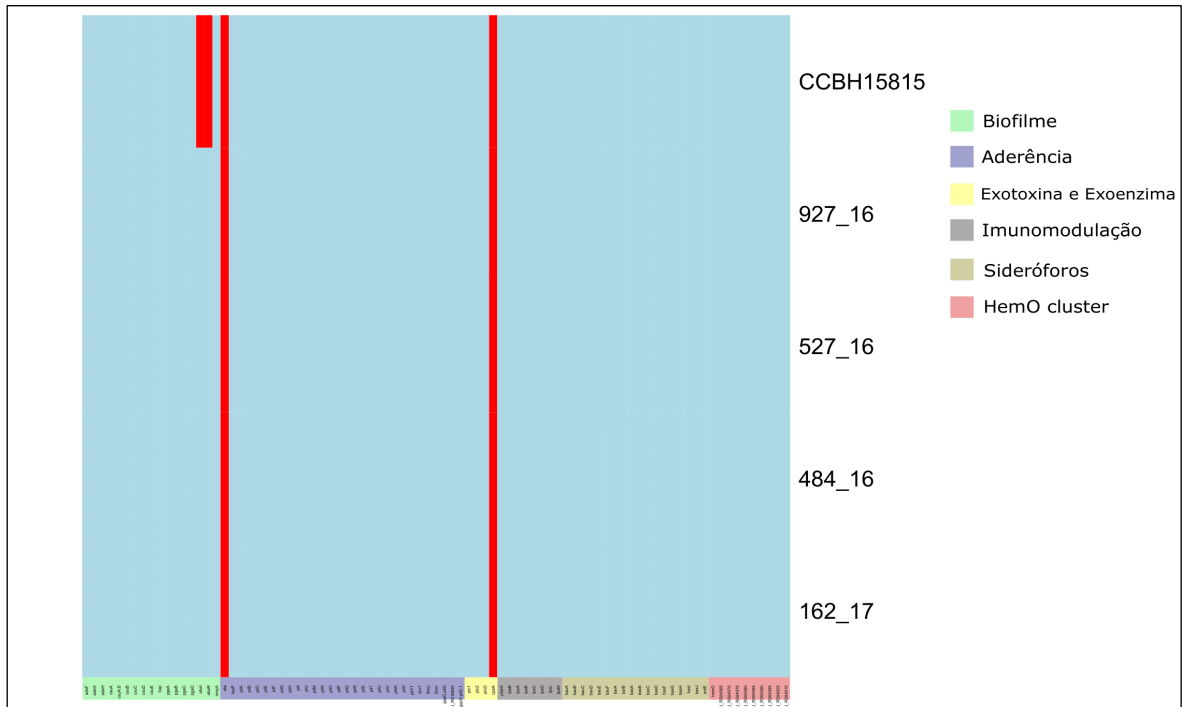


Fonte: A autora

Legenda: Nomes à direita da figura representam o nome das cepas. Nomes abaixo da figura representam os genes de virulência, agrupados por cores de acordo com a função. Azul= presença; Vermelho= ausência.

Já no ST113 foi possível observar uma maior variação no perfil de virulência entre as cepas, principalmente nos grupos de genes relacionados à formação de biofilme, onde também não foi encontrado o gene da proteína *Bap* em nenhuma das cepas desse grupo. Porém, no perfil dos genes relacionados à aderência houve uma menor variação, havendo ausência dos genes *PilA* e *Ata*, conforme observado em outros STs. O gene receptor de sideróforo dependente de TonB, *bauA*, só esteve presente em 3 cepas, enquanto os demais genes relacionados à imunomodulação, acinetobactina e genes do cluster hemO em geral foram uniformemente encontrados. Todas as cepas desse ST foram positivas para todos os genes do cluster hemO.

Figura 27 - Mapa de calor dos genes de virulência do ST730

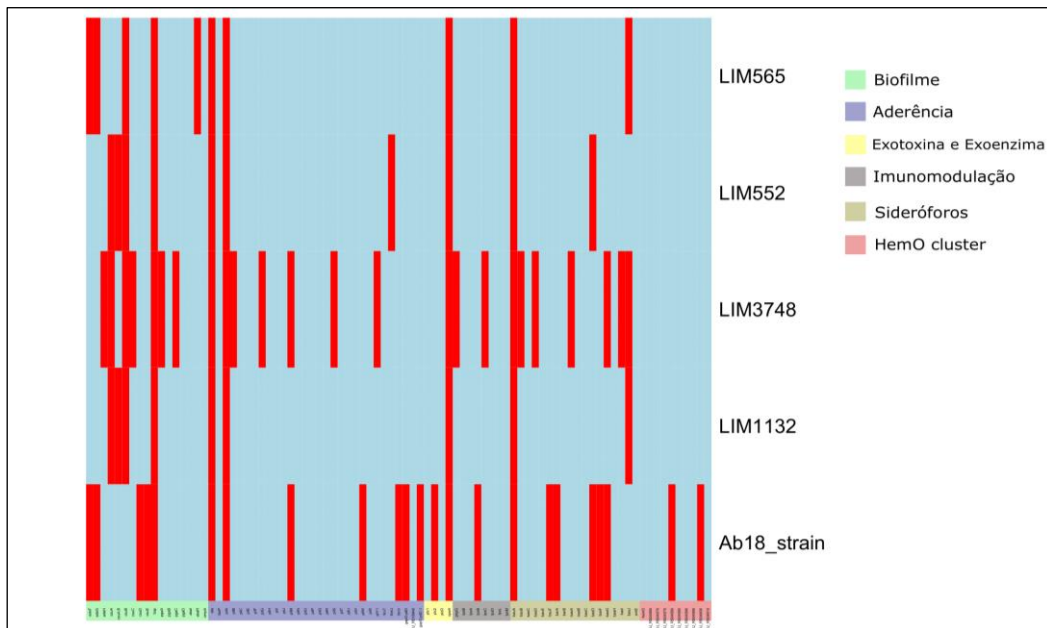


Fonte: A autora

Legenda: Nomes à direita da figura representam o nome das cepas. Nomes abaixo da figura representam os genes de virulência, agrupados por cores de acordo com a função. Azul=presença; Vermelho= ausência.

Apesar de ser um grupo pequeno, com apenas 5 cepas, esse ST foi positivo para 85 dos 87 genes analisados e possui um perfil de virulência bastante homogêneo. Todos os genes relacionados a biofilme foram encontrados, incluindo o gene da proteína *Bap*. Porém, uma das cepas não apresentou os genes de *quorum sensing* *abaI* e *abaR*. Houve ausência do gene *Ata*, relacionado à aderência, porém, presença do *PilA* diferente do que foi observado em outros STs.

Figura 28 - Mapa de calor dos genes de virulência do ST317

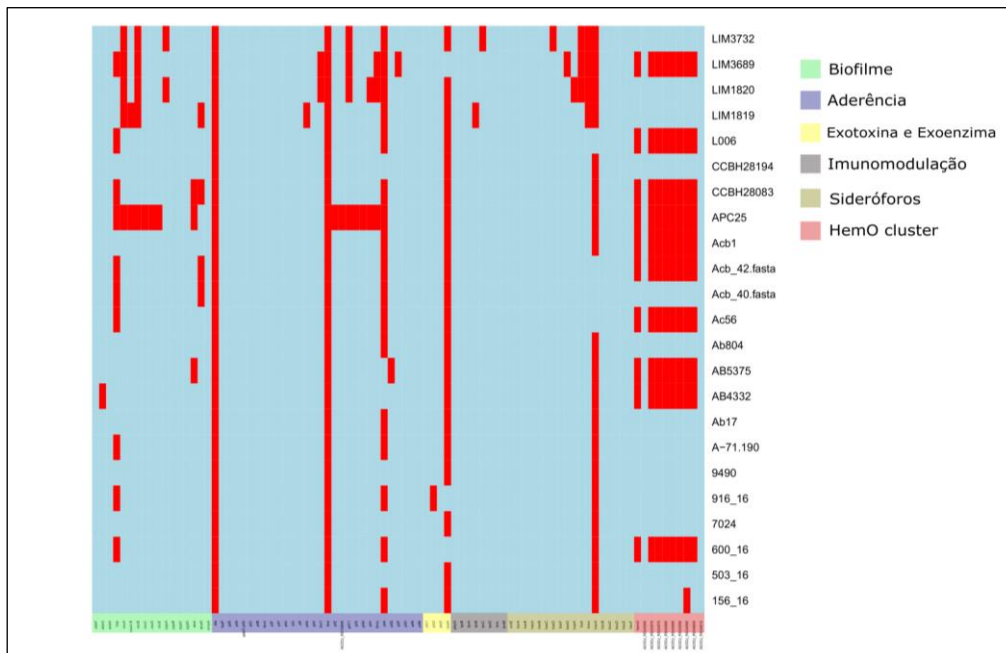


Fonte: A autora

Legenda: Nomes à direita da figura representam o nome das cepas. Nomes abaixo da figura representam os genes de virulência, agrupados por cores de acordo com a função. Azul= presença; Vermelho= ausência.

Comparando com o ST730, que também possui cinco cepas, o ST317 não possui muitos dos genes de virulência analisados, sugerindo um perfil atenuado quanto a virulência para esse ST. Porém, quatro das cinco cepas fazem parte do mesmo *Bioproject/NCBI* (PRJNA301792), que tem cepas representante no ST79, com o mesmo perfil atenuado, não sendo possível afirmar se de fato essas cepas não possuem esses genes de virulência ou se esses genomas apresentam problemas de qualidade.

Figura 29 - Mapa de calor dos genes de virulência dos STs esporádicos



Fonte: A autora

Legenda: Nomes à direita da figura representam o nome das cepas. Nomes abaixo da figura representam os genes de virulência, agrupados por cores de acordo com a função. Azul=presença; Vermelho= ausência.

A alta variação de perfil de virulência desse grupo de STs esporádicos está ligada principalmente ao fato que essas cepas têm múltiplos genótipos. Porém, foi possível observar que cepas de um mesmo ST, em geral, possuíam perfis de virulência semelhantes. E que, cepas de ST esporádicos na população estudada não possuem vários dos genes associados à virulência analisados, quando comparado com os STs que tem maior prevalência, sugerindo um perfil de virulência atenuado.

Analisando todos os STs, a principal variação observada foi no grupo de genes relacionados a formação de biofilme, e a principal variação encontrada nesse grupo de genes foi quanto a presença do gene da proteína *Bap*. Essa distribuição está representada na Tabela 4.

Tabela 4 – Proporção de genes associados à formação de biofilme entre os STs

Cepas	n=	<i>Bap</i>	<i>csuA</i>	<i>csuA/B</i>	<i>csuB</i>	<i>csuC</i>	<i>csuD</i>	<i>csuE</i>	<i>pgaA</i>	<i>pgaB</i>	<i>pgaC</i>	<i>pgaD</i>	<i>abaI</i>	<i>abaR</i>
ST79	77	90	71	88	73	96	96	100	92	91	97	96	9	9
ST1	48	2	98	100	96	100	98	100	100	100	100	100	100	100
ST15	38	100	95	97	97	100	97	100	100	100	100	100	100	95
ST25	17	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ST113	14	0	79	86	86	100	100	100	100	100	100	100	100	72
ST730	5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	80	80
ST317	5	0	40	60	20	84	84	84	80	100	80	100	100	80
Outros	23	57	78	91	78	96	96	96	91	100	100	100	86	82

Fonte: A autora

Legenda: Os números destacados representam valores proporcionais (%). Outros = STs esporádicos

9.7 CLASSIFICAÇÃO DOS LOCI K E OC DE *A. baumannii*

Após a verificação de qualidade, em que só foram considerados os resultados que tiveram boas correspondências, excluindo classificações “baixa” e “nenhuma” (metodologia tópico 7.7), foram retidos resultados de classificação de locus K para 176 das 227 cepas em análise. Foi observada alta variabilidade de locus K entre as cepas de *A. baumannii*, com 29 diferentes classificações, porém, destacam-se as classificações para o KL18, KL9 e KL22 (Tabela 5).

Tabela 5 - Classificação geral dos locus K de *A. baumannii*

Classificação (KL)	(continua)	
	n =	%
KL18	30	17%
KL9	27	15%
KL22	25	14%
KL1	12	7%
KL49	12	7%
KL139	11	6%
KL2	9	5%
KL3	7	4%
KL13	5	3%
KL210	5	3%
KL52	4	2%
KL10	3	2%
KL14	3	2%
KL27	3	2%
KL19	2	1%
KL11	2	1%
KL15	2	1%

Tabela 5 - Classificação geral dos locus K de *A. baumannii*

Classificação (KL)	(conclusão)	
	n =	%
KL152	2	1%
KL17	2	1%
KL134	1	1%
KL155	1	1%
KL167	1	1%
KL199	1	1%
KL200	1	1%
KL235	1	1%
KL33	1	1%
KL37	1	1%
KL47	1	1%
KL51	1	1%

Fonte: A autora

Já para o locus OC, resultados de 192 dos 227 genomas passaram nos critérios de qualidade, e foi observada uma menor variabilidade de classificação, com destaque para os OCL10, OCL1 e OCL7, que juntos representam 91% das classificações (Tabela 6).

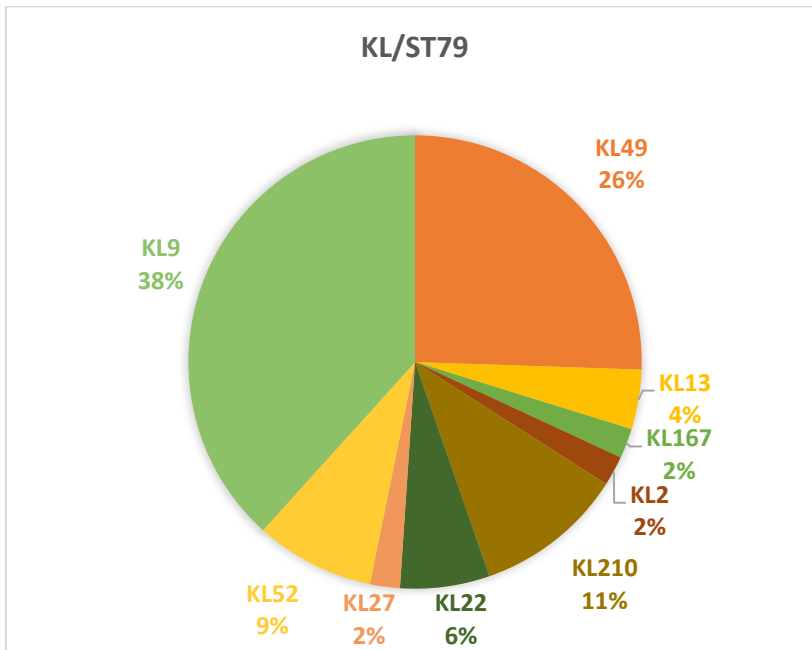
Tabela 6 - Classificação geral dos locus OC de *A. baumannii*

Classificação (OCL)	n=	%
OCL10	68	35%
OCL1	55	29%
OCL7	51	27%
OCL6	6	3%
OCL8	4	2%
OCL17	3	2%
OCL11	2	1%
OCL13	1	1%
OCL2	1	1%
OCL4	1	1%

Fonte: A autora

Buscando fazer uma associação mais direta dessas classificações com os STs prevalentes nas cepas do Brasil, para o ST79, mantendo os critérios de qualidade, foram retidos os resultados referentes a 47 cepas. Nesse ST foi visto que a maioria das cepas está classificada entre os KL9 e KL49 (Gráfico 6). Para o locus OC foi possível reter resultados de 54 genomas do ST79, destes, 52 foram classificados no locus OCL10 e dois no locus OCL11.

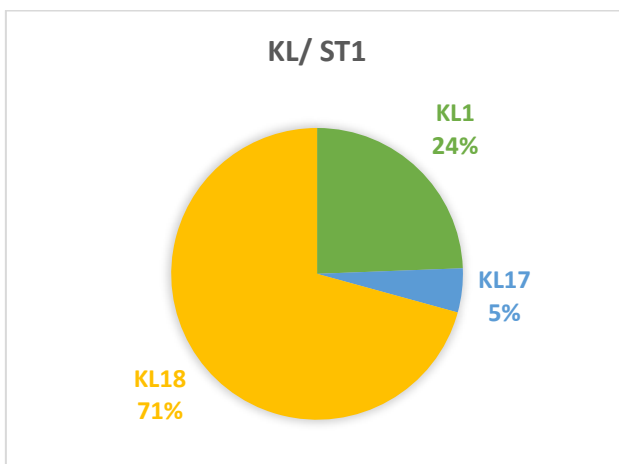
Gráfico 6 - Distribuição da classificação do locus K no ST79



Fonte: A autora

Para classificar os locus K das cepas do ST1, foram retidos os resultados de 41 genomas e foi observada uma menor variabilidade de classificações desse locus. As cepas pertencentes a esse ST estão relacionadas principalmente ao KL18 (Gráfico 7). Para classificar o locus OC desse ST, foram mantidos os resultados de 47 cepas, e 100% das cepas do ST1 foram classificadas no locus OCL1.

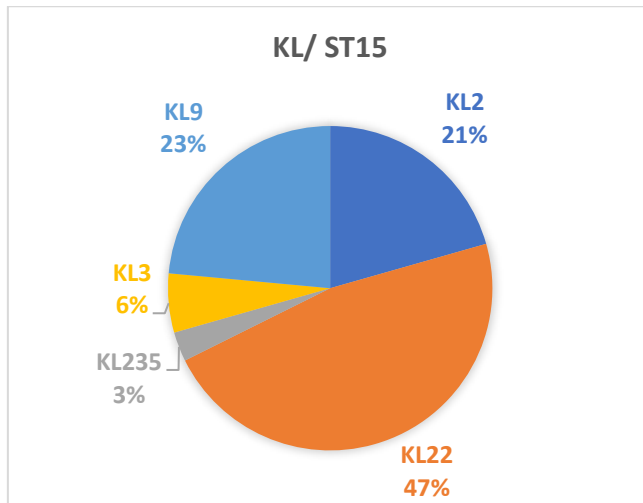
Gráfico 7 - Distribuição da classificação do locus K no ST1



Fonte: A autora

Analisando os resultados do ST15, foram retidos os resultados de 34 cepas, que estão classificadas principalmente nos KL22, KL9 e KL2 (Gráfico 8). Todas as cepas analisadas do ST15 em relação ao locus OC ($n=37$), estão classificadas no locus OCL7.

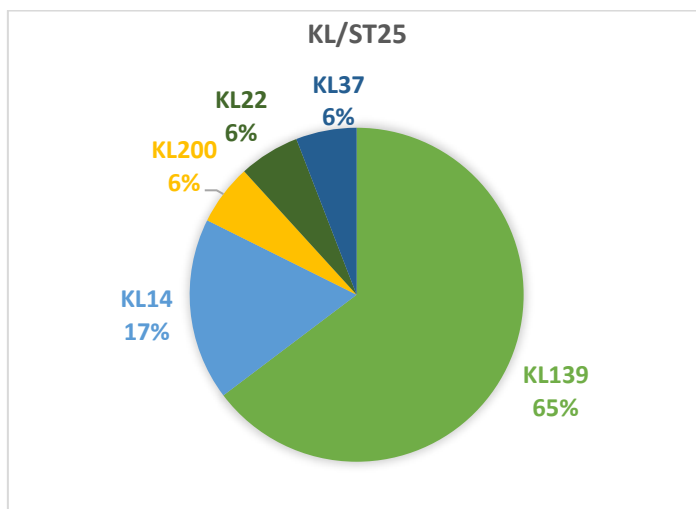
Gráfico 8 - Distribuição da classificação do locus K no ST15



Fonte: A autora

Já para o ST25, apesar de uma diversa variedade de classificação de locus K observada, 11 em 17 cepas estão classificados no KL139 (Gráfico 9). Foi observada uma maior variabilidade do locus OC para esse ST, principalmente quando comparado com os demais, pois em 17 cepas, foram encontradas 3 diferentes classificações: OCL10 (65%), OCL6 (23%) e OCL17 (12%).

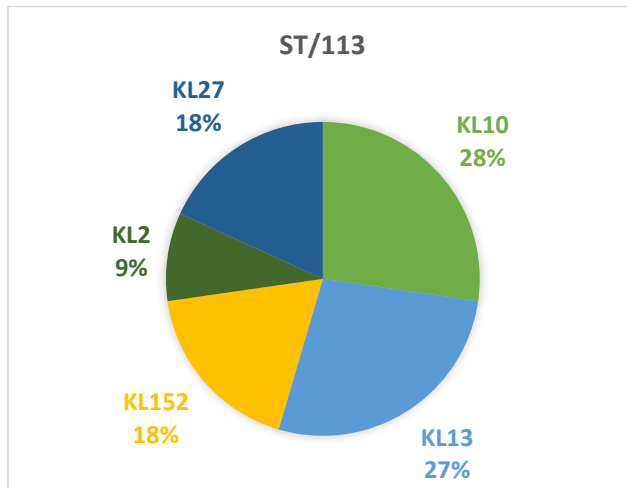
Gráfico 9 - Distribuição da classificação do locus K no ST25



Fonte: A autora

No ST113, foram retidos resultados de 11 dos 14 genomas desse grupo, porém não houve prevalência de nenhuma classificação para o locus K, mas destaque para as classificações em KL10 e KL13 (Gráfico 10). Porém, para a classificação do locus OC do ST113, foram retidos os resultados das 14 cepas e 100% delas foram classificadas no locus OCL7.

Gráfico 10 - Distribuição da classificação do locus K no ST113



Fonte: A autora

Os STs 317 e 730 só possuem 5 cepas representantes cada. No ST317 nenhum dos genomas passou na verificação de qualidade para classificação do locus K, não sendo possível classificá-los, todavia, na classificação do locus OC, três dessas cepas foram classificadas no locus OCL8. Já para o ST730 quatro das cinco cepas foram classificadas no locus KL22, e na classificação do locus OC as 5 representantes foram classificadas no locus OCL10. Esses resultados estão resumidos na Quadro 6.

Quadro 6 - Relação entre as classificações principais dos loci K e OC por ST

ST/Pasteur	KL	OCL
ST79	KL9; KL49	OCL10
ST1	KL18	OCL1
ST15	KL22; KL9	OCL7
ST25	KL139	OCL10
ST113	KL10; KL13	OCL7
ST317	-	OCL8
ST730	KL22	OCL10

Fonte: A autora

Legenda: Classificações $\geq 60\%$ das cepas de cada ST

10 DISCUSSÃO

A bactéria *A. baumannii* emergiu globalmente como um patógeno que pode causar diversos tipos de infecção, com destaque para as pneumonias e bacteremias no ambiente hospitalar. Seu acúmulo de resistência a antimicrobianos é um problema de saúde pública e tem limitado as opções de tratamento (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020).

Para se ter um entendimento geral dos perfis genéticos circulantes no Brasil dessa bactéria, o primeiro passo foi obter todos os genomas sequenciados até o presente momento e disponíveis em bases de dados pública. No Brasil, o número de genomas completos de *A. baumannii* disponíveis é limitado, principalmente considerando as proporções continentais desse país e ~76% foram isolados de apenas 2 estados da federação. No total foram obtidos 227 genomas em formato de rascunho (*draft*) disponíveis em bases de dados públicas E, nestes, foram encontradas 23 diferentes classificações de STs, porém, com destaque para o ST79 e ST1, ST15 e ST25. Apesar do clone global mais difundidos ser o ST2, nenhuma cepa pertencente ao ST2 foi encontrada. Esses resultados são concordantes com diversos estudos que mostram que na América Latina, esses quatro STs são os mais prevalentes, principalmente o ST79 (HAMIDIAN; NIGRO, 2019; RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018).

Um dado interessante é que todas as cepas do ST113 foram isoladas exclusivamente no estado de Pernambuco e fazem parte da coleção do Laboratório de Microbiologia do IAM. Não há outros genomas representantes dessa linhagem disponível em bases de dados pública. Esse ST foi descrito originalmente no Oriente Médio, e apesar de ser considerado um ST incomum, já foi descrito anteriormente em cepas de *A. baumannii* no sudeste brasileiro (GIRLICH et al., 2014), mas está amplamente disseminado no estado de Pernambuco.

Os plasmídeos veiculados por *A. baumannii* têm um papel importante na patogênese molecular dessa bactéria, especialmente devido à disseminação de genes de resistência a antimicrobianos (LAM et al., 2023), porém, a maioria dos estudos avalia um ou poucos plasmídeos. No Brasil especificamente, até então nenhum estudo descreveu o perfil geral dos plasmídeos circulantes, à vista disso, esse trabalho buscou fazer essa descrição.

O primeiro passo foi identificar a presença de plasmídeos dentro dos genomas, a partir da identificação de proteínas de replicação plasmidial – Rep. Com exceção de sete cepas, os genomas apresentaram entre uma e cinco proteínas de replicação de plasmídeos em seus genomas. Ao classificá-las nos grupos de homologia (GRs), foi encontrada uma grande

variedade desses grupos, 22 GRs dos 56 atualmente existentes, porém, a grande maioria pertence a plasmídeos dos grupos GR2 e GR4 (57,3%).

De acordo com o domínio proteico a maioria das Reps encontradas pertencem à superfamília Rep_3, com exceção de três GRs, o que está de acordo com estudos anteriores referentes a essas proteínas, que mostram que a família Rep_3 é a que tem mais representantes nos plasmídeos de *A. baumannii* (LAM et al., 2023; SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

Os plasmídeos classificados dentro de um mesmo grupo estiveram presentes em cepas de múltiplos STs, não sendo possível fazer uma associação direta entre a classificação dos plasmídeos e STs específicos. Com o diagrama de Sankey construído, foi possível ver que os plasmídeos prevalentes podem estar presentes em cepas de múltiplos STs. Como no caso do GR2, que esteve amplamente difundido principalmente entre os quatro principais STs circulantes. Porém, algumas propensões puderam ser observadas, como no GR4, que apesar de aparecer em cepas de sete STs diferentes, prevaleceu no ST15, estando presente em 29 das 38 cepas identificadas nesse ST (76,3%) e em nove das 14 cepas do ST113 (64,2%). No caso dos plasmídeos GR8, estiveram presentes principalmente em cepas do ST15, e os plasmídeos GR6 nos STs 79 e 113.

No presente estudo também foram identificados GRs que foram recentemente descritos (CASTRO-JAIMES et al., 2022; SALGADO-CAMARGO et al., 2020), já circulando há mais de 1 década no Brasil, como os GR24, GR36 e GR58. No caso do GR36, apesar desse grupo ter sido publicado no final de 2022 por Castro-Jaimes e colaboradores (2022), um dos plasmídeos desse grupo pertence a uma cepa isolada em 1996 no Brasil e plasmídeos com sequências nucleotídica idênticas desse mesmo grupo foram encontrados em cepas isoladas em 2017 e 2018, sendo possível verificar uma manutenção desses plasmídeos em *A. baumannii* ao longo do tempo e também sua presença em cepas de diferentes STs.

Ao comparar as sequências de plasmídeos obtidas nesse estudo com outros plasmídeos publicados e disponíveis na base de dados GenBank/NCBI, foi possível observar que com exceção de dois plasmídeos do grupo GR3_2, que foram semelhantes a plasmídeos das bactérias *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, os demais plasmídeos foram idênticos a outros plasmídeos presentes em bactérias do gênero *Acinetobacter*. Esses resultados corroboram com o resultado de Salgado-Camargo et al. (2020) onde foi visto que proteínas Rep do grupo GR3 (plasmídeos pB11911 e pMDR-ZJ06) foram encontrados em diferentes gêneros da classe das gammaproteobactérias. Os plasmídeos que codificam proteínas Rep dos grupos GR38, GR42, GR43 também parecem ter a gama de hospedeiros ampliada em relação aos demais, em

particular, eles têm uma proteína Rep idêntica a plasmídeos presentes em 12 gêneros diferentes de gammaproteobacteria (SALGADO-CAMARGO et al., 2020), porém, nenhum desses 3 grupos foi identificado no presente estudo. Dessa forma, os plasmídeos de *A. baumannii* do Brasil demonstram uma gama estreita de hospedeiros, em geral limitados a bactérias hospedeiras do gênero *Acinetobacter*.

O fato dos plasmídeos relacionados ao grupo GR4 serem prevalentes no Brasil chama atenção, pois no sistema de classificação por linhagens recentemente proposto (SALGADO-CAMARGO et al., 2020), foram utilizadas todas as sequências completas de plasmídeos de *A. baumannii* disponíveis nas bases de dados RefSeq e GenBank em 2017 e na árvore filogenética para validação dos agrupamentos de todas as proteínas Repls que eles encontraram, a referência GR4 não agrupa com nenhuma das Repls encontradas. Consequentemente, plasmídeos GR4 não tiveram nenhuma linhagem atribuída, por não terem nenhum representante. No entanto, no conjunto de dados obtidos das cepas brasileiras, o grupo GR4 é um grupo de plasmídeos amplamente prevalente, ainda que não estejam em formato completo como os que Salgado-Camargo e colaboradores (2020) analisaram.

Em uma vasta revisão de literatura, foi possível perceber que existem poucos estudos se referindo a plasmídeos GR4 de *A. baumannii*. Esse GR foi descrito pela primeira vez no esquema de classificação de Bertini et al. (2010), e em um segundo estudo, três plasmídeos GR4 foram associados à aquisição de genes de resistência bla_{OXA-58-like} em cepas clínicas multirresistentes de *A. baumannii* de diferentes hospitais na Europa (TOWNER et al., 2011). A próxima referência a esses plasmídeos foi encontrada em uma cepa resistente aos carbapenêmicos isolada em 1997 de um hospital público em Rosário, na Argentina. Essa cepa continha três plasmídeos, e destes, um era um plasmídeo GR4 - pAb242_9 de ~9kb - que não continha genes de resistência à época, mas apresentava sequências Xer_{C/D-like}, que são recombinases associadas à mobilização de módulos de DNA e têm um papel importante na aquisição e disseminação de genes de resistência a antimicrobianos (CAMERANESI et al., 2017).

Recentemente, um plasmídeo GR4 descrito a partir de uma cepa isolada no Brasil, pertencente ao ST15 e contendo um gene bla_{OXA-58}, foi descrito (pAb45063_b ~19kb). Esse plasmídeo foi isolado de uma cepa clínica coletada em uma região próxima à fronteira com a Argentina, onde a carbapenamase bla_{OXA-58} é um problema de saúde pública. Ambas as cepas, argentina e brasileira, pertencem ao mesmo complexo clonal. Também foi observado que *Acinetobacter* spp. foi capaz de fazer a manutenção desse determinante de resistência ao longo

do tempo entre isolados resistentes a carbapenêmicos, não apenas em ambientes nosocomiais, mas também na natureza (MATOS et al., 2019).

Embora a resistência por bla_{OXA-58-like} não seja comumente encontrada em cepas de *A. baumannii* no Brasil (CAYÔ et al., 2016) esses estudos sugerem que essa resistência é mediada por plasmídeos. Apesar do grupo GR4 estar ligado a resistência pela carbapenemase bla_{OXA-58} (CAMERANESI et al., 2017; MATOS et al., 2019; TOWNER et al., 2011), nenhum gene bla_{OXA-58} foi identificado em plasmídeos. Apesar de não ter sido feita a busca por esse gene nos cromossomos dos genomas analisados, até o momento apenas seis cepas de espécies de *Acinetobacter* spp. com o gene bla_{OXA-58} foram identificadas no Brasil. Porém, a alta prevalência do grupo GR4, juntamente com as evidências mencionadas, levanta um alerta para a possível disseminação dessa resistência a nível local.

Em relação a mobilidade dos plasmídeos estudados foi observado que o único grupo de plasmídeos conjugativos de *A. baumannii* encontrados foram os do grupo GR6 (10,5%). Esses plasmídeos possuem um grande conjunto de genes para mobilização, e com sua capacidade de conjugação já comprovada experimentalmente (VENANZIO et al., 2019). Proteínas relaxases, que tornam os plasmídeos mobilizáveis, foram encontradas em 25,5% dos plasmídeos, o que sabidamente têm impacto na disseminação de genes acessórios, incluindo os de resistência a carbapenêmicos (HAMIDIAN; NIGRO, 2019). No entanto, a maioria dos plasmídeos de *A. baumannii* encontrados são considerados não-mobilizáveis. O grupo GR2, por exemplo, é predominante nesse estudo e seus plasmídeos são não-mobilizáveis. Resultados similares foram obtidos anteriormente, onde foi visto que alguns plasmídeos amplamente difundidos não possuem genes ligados à conjugação ou mobilização plasmidial, sugerindo que outros mecanismos ou transferência horizontal desempenham um papel importante na disseminação dos plasmídeos de *A. baumannii* (SALGADO-CAMARGO et al., 2020).

Todos os plasmídeos do grupo GR4, o segundo grupo mais prevalente, possuem uma relaxase MOB_Q. Esse gene MOB_Q possuem sequências intimamente relacionadas a relaxases descritas apenas para plasmídeos de *A. baumannii* (MOB_{Q(ACI)}) (SALTO et al., 2018) e podem facilitar a transferência de genes importantes tanto para bactérias do gênero, como para outras bactérias.

Também foi observado que a maioria dos plasmídeos de ambos os grupos mais prevalentes possui o sistema toxina-antitoxina tipo II AbkA/AbkB. A presença de módulos TA em plasmídeos está relacionada à resposta ao estresse, tem papel na virulência, e atua na manutenção e persistência dos plasmídeos dentro de uma linhagem celular (FERNÁNDEZ-

GARCÍA et al., 2016; LOBATO-MÁRQUEZ; DÍAZ-OREJAS; GARCÍA-DEL PORTILLO, 2016). Também possuem papel na disseminação de genes de resistência a antimicrobianos, e têm sido associados à disseminação de plasmídeos portadores de bla_{OXA-24/40-like} e bla_{OXA-58-like} (MOSQUEDA et al., 2014). Dessa forma, esses módulos devem estar contribuindo significativamente para o sucesso de GR2 e GR4 dentro da população estudada.

Em relação a resistência antimicrobiana, merece atenção o fato de terem sido encontrados diversos genes de resistência no grupo GR2, pois no estudo de Salgado-Carmargo e colaboradores (2020), o qual utilizou todos os plasmídeos completos de *A. baumannii* disponíveis, apesar desse grupo ser a segunda linhagem mais prevalente, apenas dois plasmídeos GR2 possuíam genes de resistência o que pode levar a uma conclusão imprecisa de que apesar de abundantes, esses plasmídeos GR2 não são veículos importantes para disseminação de resistência antimicrobiana. O presente conjunto de dados mostra que esses pequenos plasmídeos podem possuir diversos genes de resistência, incluindo resistência a carbapenêmicos, podendo atuar como vetores importantes na disseminação de genes de resistência a antimicrobianos.

Recentemente, um plasmídeo GR4+GR2 contendo bla_{OXA-72} foi descrito em um isolado de *A. baumannii* recuperado de aves cativas em um zoológico brasileiro (pAC1-BRL de 16,6-kb). As cepas que continham esse plasmídeo possuem parentesco clonal com cepas bla_{OXA-72} positivas circulando há 18 anos no ambiente hospitalar (NARCISO et al., 2020). Comparando as sequências dos plasmídeos GR4 obtidas no presente estudo com o pAC1-BRL (número de acesso no NCBI: NZ_MN266872.1), a identidade com plasmídeos GR4 de diversas cepas foi de ~99% (Apêndice C), mostrando que esse plasmídeo está amplamente disseminado nas cepas *A. baumannii* do Brasil. Esses resultados também corroboram com o estudo de De Sá Cavalcanti et al. (2013), que já haviam alertado sobre a possível disseminação do gene bla_{OXA-72} em cepas brasileiras de *A. baumannii*, após a identificação de dois plasmídeos em cepas que apresentavam perfil amplamente resistente a antimicrobianos no Recife e semelhantes ao que havia sido reportado no sudeste do Brasil.

No total, o gene bla_{OXA-72} está presente em 24 plasmídeos no presente estudo, apenas nos dois grupos mais predominantes (GR2 e GR4) e em cepas de distintas linhagens clonais. Outro importante achado inclui a presença do gene de resistência bla_{OXA-253} também e apenas em plasmídeos dos grupos GR2 e GR4, o que corrobora os achados de De Sá Cavalcanti et al. (2017), que sugeriram uma distribuição constante e eficiente desse gene entre diferentes

linhagens de *A. baumannii* e essa eficiência parece estar diretamente relacionada ao sucesso dos plasmídeos GR2 e GR4 na população.

Das escassas análises de prevalência sobre os grupos de plasmídeos de *A. baumannii* encontradas, um estudo analisou isolados clínicos multirresistentes de *A. baumannii* na Europa e observou que os plasmídeos dos grupos GR2 e GR6 eram os mais amplamente distribuídos (TOWNER et al., 2011). Resultados semelhantes foram encontrados por Salgado-Camargo e colaboradores (2020) e na recente análise por *clusters* de Castro-Jaimes e colaboradores. (2022). Apesar dos plasmídeos dos grupos GR2 e GR6 também serem o primeiro e quarto grupo de maior prevalência nas cepas brasileiros do presente estudo (40,6% e 9,7% respectivamente), os plasmídeos GR4, tanto pela quantidade (71) quanto pela presença de genes de resistência, apresentam ampla e bem estabelecida disseminação em cepas de *A. baumannii* do Brasil, não tendo isso sido observado por nenhum outro estudo até o presente momento.

Recentemente foi observado que os plasmídeos formam agrupamentos distintos conhecidos como unidades taxonômicas de plasmídeos (PTUs) que possuem sequência nucleotídica semelhante e abrigam determinantes genéticos específicos, como fatores de virulência ou genes de resistência a antibióticos. Para classificar plasmídeos com base nesses PTUs, foi desenvolvida uma ferramenta que faz esse tipo de classificação, independente da espécie bacteriana que provou ser altamente valiosa no estudo da diversidade, propagação e evolução de plasmídeos clinicamente significativos (REDONDO-SALVO et al., 2020, 2021). Por essa abordagem, curiosamente, a maioria dos plasmídeos de ambos os grupos prevalentes, GR2 e GR4, pertencem a mesma PTU - PTU-Pse7.

Foram encontradas seis classificações distintas de PTU para os plasmídeos em estudo, das dez PTU atualmente existentes para plasmídeos de *A. baumannii* (REDONDO-SALVO et al., 2021). Este pequeno número de diversidade de PTUs para essa espécie se alinha com o sistema de classificação por linhagens de Salgado-Camargo et al. (2020), que indica que os plasmídeos de *A. baumannii* pertencem a um pequeno número de linhagens de plasmídeos. Os grupos de plasmídeos com frequências mais baixas não tiveram uma classificação de PTU, o que pode ser devido ao fato que essas classificações levam em consideração similaridade nucleotídica com outros plasmídeos de referência para fazer essas atribuições, mostrando que esses plasmídeos também são incomuns, não só nos genomas estudados. No total, nove plasmídeos foram classificados como parte de "Novas putativas PTUs". À medida que novos plasmídeos são depositados nas bases de dados, novas atribuições de PTU passam a existir, podendo diversificar essas atribuições.

É importante destacar que, embora as sequências dos plasmídeos também tenham sido comparadas com plasmídeos completos no banco de dados do GenBank, as sequências deste estudo foram obtidas a partir do sequenciamento do genoma completo por *short reads*, e estão em formato de rascunho (*draft*). Dessa forma, alguns dados podem estar faltando e análises posteriores, como sequenciamento de plasmídeo completo (*whole plasmid sequencing* - WPL) são necessários para caracterizar completamente esses plasmídeos. Além disso, a anotação gênica de plasmídeos ainda é um desafio, uma vez que muitas proteínas são anotadas como proteínas hipotéticas ou apenas anotadas com nomes de genes genéricos que não refletem as funções reais (THOMAS et al., 2017).

Para além da importância inquestionável dos mecanismos de resistência antimicrobiana de *A. baumannii*, fatores de virulência encontrados nessa bactéria também foram fundamentais para *Acinetobacter* spp. emergir como patógeno e para que prosperassem principalmente nos ambientes de assistência à saúde. Nesse sentido, a segunda etapa desse trabalho consistiu em fazer uma busca por fatores de virulência nos 227 genomas, utilizando uma base de dados curada de genes associados à virulência.

Foram identificados entre 46 e 130 genes de virulência entre os genomas. Esses genes estão divididos em grupos funcionais de genes relacionados à formação de biofilme, à aderência, à imunomodulação, exotoxinas, exoenzimas e fatores nutricionais e metabólicos (sideróforos e hemóforos). Para um melhor entendimento do perfil de virulência das cepas, esses fatores foram comparados, quanto à presença e ausência, entre os grupos das principais linhagens circulantes de *A. baumannii* encontradas.

As cepas do ST79, que é o ST mais prevalente no Brasil, possuíram uma considerável variação no perfil de virulência entre as cepas. O grupo de genes em que houve maior variação foi o de genes relacionados a formação de biofilme. Praticamente nenhuma das cepas desse ST possui os genes de *quorum sensing* *abaI* e *abaR*. *Quorum sensing* bacteriano (QS) é um sistema de comunicação célula a célula utilizado por bactérias para promover comportamentos coletivos através da secreção e detecção de sinais autoindutores e regular a expressão gênica de acordo. Muitas bactérias usam QS para controlar a virulência, e a presença desse sistema também já foi correlacionada com resistência a drogas. (SUN et al., 2021). O sistema QS *abaI/abaR* é amplamente distribuído entre os isolados clínicos de *A. baumannii* e tem papel na motilidade relacionada à superfície (MAYER et al., 2020). Um estudo recente mostrou que todas as cepas em que foi observada motilidade relacionada à superfície apresentava os genes *abaI* e *abaR* e produziram N-Acil homoserina lactonas (moléculas sinalizadoras envolvidas na detecção de

quorum bacteriano). Os isolados com sistemas QS detectáveis também mostraram maior capacidade de invasão em células em um modelo animal utilizando *G. mellonella*, quando comparados com isolados deficientes em QS (MAYER et al., 2020; TANG et al., 2020).

A motilidade de superfície mediada pelo QS também desempenha um papel no desenvolvimento do biofilme de *A. baumannii* (MAYER et al., 2020). Com exceção do ST79, os demais STs avaliados, de maneira geral, apresentaram os genes desse sistema QS. Apesar de muitas das cepas do ST79 apresentarem o gene *Bap* e os outros grupos de genes relacionados à formação de biofilme, a ausência de sistema QS pode atenuar a virulência nesse grupo, ou pode estar sendo compensada por outros mecanismos de regulação. Porém, estudos experimentais e de expressão gênica são necessários para essa comprovação.

O ST25 é considerado um clone emergente de *A. baumannii*, com cepas relatadas em todo o mundo. No Brasil, acredita-se que essa linhagem tenha entrado pela região Centro-Oeste do país, uma vez que o primeiro relato foi no Mato Grosso, que faz fronteira com a Bolívia onde essa linhagem havia sido reportada (HAMIDIAN; NIGRO, 2019; SENNATI et al., 2016).

Um fato interessante encontrado foi que todas e somente as cepas do ST25 foram positivas para a presença do gene *cpaA* (100%). *CpaA* é uma metaloprotease dependente de zinco e substrato do sistema de secreção T2SS. O gene *CpaA* não está presente nos genomas de cepas laboratoriais típicas de *Acinetobacter* spp., porém, já foi identificada em cepas clinicamente relevantes (HARDING et al., 2016). Um estudo concluiu que *CpaA* seria o primeiro fator de virulência *bona fide* caracterizado e secretado por espécies de *Acinetobacter* (KINSELLA et al., 2017). Foi observado que *cpaA*, em ensaios de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), contribui para a virulência prolongando o tempo de coagulação quando adicionada ao plasma humano (TILLEY et al., 2014). Foi visto que *cpaA* também interfere na via intrínseca de coagulação tanto no plasma humano quanto em plasma murino, uma vez que o fator XII é um alvo da *CpaA*. Ao inativar o FXII, *CpaA* atenua os mecanismos de defesas antimicrobianas como a formação de trombos intravasculares, permitindo assim que *A. baumannii* se dissemine com maior facilidade (WAACK et al., 2018).

Isolados do ST25 também já demonstraram produzir mais biofilme do que isolados pertencentes ao ST1, o que também indica um maior potencial de virulência (SAHL et al., 2015). Com exceção do gene da proteína *Bap*, os demais genes analisados relativos à formação de biofilme foram encontrados nas cepas do ST25. De todos os 87 genes analisados, as cepas desse ST foram positivas para 95,4% desses genes. Apesar de representar apenas 7% dos genomas avaliados neste estudo, esse ST já foi associado a altos índices de mortalidade no

Brasil, onde todos os pacientes que apresentaram infecção por cepas de *A. baumannii* ST25 produtoras da carbapenemase bla_{OXA-23} vieram a óbito (DA SILVA et al., 2018). Embora esse alto índice de mortalidade tenha sido ligado a resistência antimicrobiana, os fatores de virulência do ST25, como a presença de *CpaA*, sugerem que essa linhagem pode ser potencialmente mais virulenta. Por ser um clone emergente, são necessárias maiores investigações sobre esse ST além das medidas de rastreamento e controle dessas infecções, principalmente no ambiente hospitalar.

Com relação a variação nos genes relacionados à aderência, a maioria dos genes analisados fazem parte do locus que codifica para o pilus tipo IV (T4P), essencial para a adesão às células hospedeiras. A variação nos genes desse locus é um fato documentado, havendo três classes funcionais distintas de T4P em *Acinetobacter* e outras gamaproteobactérias (PIEPENBRINK et al., 2016). Os pilus tipo IV são candidatos para o desenvolvimento de vacinas, com resultados promissores em outros gêneros bacterianos. Em *Acinetobacter*, a variabilidade no polipeptídeo *PilA*, com variação na estrutura polissacarídica em muitas cepas, é uma barreira significativa para induzir uma resposta imune robusta e durável (BHARDWAJ et al., 2014; RONISH et al., 2019). Em geral, o locus dos genes que codificam T4P apresentaram um bom nível de conservação entre as cepas das linhagens analisadas, exceto para o gene *pilA*, que apesar de estar presente em todas as cepas do ST15 e em 84% das cepas do ST79, não esteve presente nas cepas dos STs 1, ST25 e ST113.

Resultados quanto à essa variação de presença do gene *PilA* já foram reportadas anteriormente e a presença desse gene está relacionada a motilidade de superfície (EIJKELKAMP et al., 2011). Em *P. aeruginosa*, um tipo distinto de *PilA* também já foi associado a um fenótipo virulência aprimorado (STEWART et al., 2011). Dessa forma, as cepas que possuem esse gene *PilA*, principalmente as do ST15 e ST79 que são linhagens mais disseminadas, tem um maior potencial de virulência.

O gene *Ata*, que só esteve presente em duas cepas desse estudo, uma no ST79 e uma no ST1, codifica a adesina autotransportadora trimérica que é um importante fator de virulência em muitas espécies Gram-negativas. Um estudo utilizando *A. baumannii* viu que mutantes de deleção de *Ata* foram atenuados em sua capacidade de matar larvas de *G. mellonella*. O gene *Ata* é um importante fator de virulência multifuncional em *A. baumannii* que medeia adesão, invasão, induz apoptose e contribui para a patogenicidade *in vivo* (WEIDENSDORFER et al., 2019). No entanto, nas cepas analisadas, não é um fator disseminado.

Um fato que chama atenção em relação aos genes de virulência, foi a presença do gene da proteína Bap ter sido encontrado em todas as cepas do ST15 e ter variado quanto à presença no ST79 e em outros STs esporádicos, estando presente em apenas 55,5% das cepas analisadas. Os demais grupos de genes relacionados a formação de biofilme tiveram pouca variação quanto à presença entre os STs prevalentes. A proteína Bap está presente em diferentes patógenos, possui alto peso molecular e é expressa na superfície bacteriana, conferindo às bactérias a capacidade de formar biofilme (FALLAH et al., 2017). A produção de Bap tem sido associada à adesão primária a superfícies abióticas, formação de biofilme em bactérias, persistência e consequentemente na sua patogênese. A proteína Bap de *A. baumannii* foi vista como importante para a estabilização de biofilmes maduros in vitro, influenciando tanto o biovolume quanto a espessura (LOEHFELM; LUKE; CAMPAGNARI, 2008). Como a principal característica da virulência de *A. baumannii* é de “resistir e persistir” e em geral o gene para essa proteína foi o que mais variou quanto à presença nos genes relacionados a formação de biofilme, estando prevalente em poucos STs e principalmente nos dois STs predominantes, essa pode ser uma das características que tornam as bactérias pertencentes a essas linhagens persistentes na população. Sua expressão pode conferir vantagens em relação as cepas que não possuem o gene para essa proteína, principalmente porque está ligada a capacidade de *A. baumannii* sobreviver em ambiente hospitalar por longos períodos (GHASEMI et al., 2018).

Os locus de genes relacionados a aquisição de ferro (sideróforos acinetobactina) e os genes do cluster hemO se apresentaram bem conservados entre as cepas das linhagens mais frequentes. Esse fato, somado ao fato de que esses genes são necessários para a virulência de *A. baumannii*, vem levantando hipóteses de que projetar terapêuticas que tenham como alvo a biossíntese e o transporte desse sideróforos pode representar um meio eficaz de combater esse patógeno (SHELDON; SKAAR, 2020).

Apesar de *A. baumannii* ter um genoma considerado altamente plástico, com grande diversidade molecular entre cepas, mesmo em cepas isoladas de uma única localidade (LEAL et al., 2020; GRAÑA-MIRAGLIA, et al. 2020), foi observado que, em geral, cepas pertencentes ao mesmo ST apresentaram perfis de virulência semelhantes. Dessa forma, a realização de estudos complementares, especialmente sobre a expressão desses fatores em diferentes condições, pode fornecer uma visão mais abrangente do potencial patogênico das cepas pertencentes às linhagens epidêmicas. É importante ressaltar que muitos dos mecanismos de virulência de *A. baumannii* ainda precisam ser mais bem esclarecidos, nesse sentido, a utilização de modelos animais mais simples, porém eficientes, como os de *G. mellonella* podem

ajudar nesse entendimento e, conseqüentemente, num combate mais efetivo às infecções por esse patógeno (TSAI; LOH; PROFT, 2016).

A cápsula bacteriana e as vias de síntese para a biogênese da cápsula têm sido vistas como alvos altamente adequados para estratégias antimicrobianas e também para o desenvolvimento de vacinas, devido à exposição superficial e prevalência em *A. baumannii* (HUA et al, 2020). A extensa variação nos grupos de genes que formam o KL e OCL responsáveis pela biossíntese da cápsula e do núcleo externo do lipooligossacarídeo são marcadores epidemiológicos informativos. Além de possíveis alvos para vacinas, uma outra importância de se saber os diferentes tipos de locus K e OC está no fato de muitos bacteriófagos reconhecem propriedades específicas da cápsula e se ligarem a ela, e nesse sentido, também são importantes para avaliar o potencial de fagos específicos para terapias (WYRES et al., 2020).

Na população estudada, foi vista notável variação na conformação do locus K entre as cepas. No entanto, observamos que cepas pertencentes ao mesmo ST tendem a compartilhar configurações semelhantes desse locus. Mais de 60% das cepas de cada ST exibiram apenas duas configurações predominantes, que são características desse ST. Por exemplo, no caso do ST79, as configurações principais foram para os loci KL9 e KL49, enquanto no ST1, 71% das cepas foram classificadas como KL18. Essa associação da tipagem do locus K a STs específicos já foi vista anteriormente em relação aos locus KL2, KL10, KL22 e KL52 com STs do complexo clonal CC208 e CC549, onde se destacou que esse tipo de achado fornece informações importantes para o monitoramento da epidemiologia e disseminação desse patógeno (LUO et al., 2022).

Um estudo documentou que os tipos KL2, KL10, KL22 e KL52 também são os principais tipos de configuração encontradas em cepas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (HSIEH et al., 2020). Já no presente estudo, as cepas de *A. baumannii* do Brasil destacaram-se com as configurações de loci KL18, KL9 e KL22, que tiveram respectivamente 17%, 15% e 14% das classificações das cepas brasileiras. Já para o locus OC, as classificações foram menos variáveis e cepas dentro de um mesmo ST, em geral, tiveram classificações para um único OCL. A classificação para os locus OCL1, OCL10 e OCL7 representam 91% de todas as classificações nas cepas brasileiras de *A. baumannii*.

Dado o exposto, foi visto que a maioria das cepas de *A. baumannii* analisadas possuem mais de um plasmídeo em seu genoma. Os plasmídeos identificados em *A. baumannii* parecem estar restritos ao gênero *Acinetobacter* e os grupos plasmidiais GR2 e GR4 estão amplamente disseminados entre as cepas brasileiras. A presença do sistema TA AbkA/AbkB na maioria dos

plasmídeos dos grupos prevalentes confere um papel importante na estabilidade e sucesso desses plasmídeos, em especial o grupo GR4 que está bem adaptado no ambiente local e pode atuar como um importante veículo de genes de resistência antimicrobiana. E, em conclusão, os achados apresentados forneceram informações valiosas sobre a prevalência de diferentes grupos de plasmídeos veiculados por cepas de *A. baumannii* no Brasil. Os dados demonstram uma alta prevalência de plasmídeos GR2 e GR4, destacando a importância da transmissão de genes de resistência antimicrobiana mediada por plasmídeos, particularmente aqueles associados à resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos.

Essas análises, juntamente com a descrição da presença de genes associados à virulência em cada uma das principais linhagens circulantes, e a classificação dos loci K e OC dessas cepas, fornecem dados epidemiológicos importantes e que devem ser continuamente registrados.

Nesse sentido, o fluxograma metodológico utilizado e otimizado por esse trabalho, no estudo genômico de *A. baumannii*, também pode ser utilizado na vigilância de outros patógenos emergentes. Juntos, os resultados apresentados contribuem para uma compreensão abrangente das características genéticas e do potencial patogênico das cepas de *A. baumannii* de linhagens epidêmicas no Brasil. Destaca-se também que incorporar o sequenciamento e a análise genômica como componentes dos sistemas de vigilância é fundamental para melhorar a vigilância epidemiológica de patógenos, sendo possível identificar os padrões de resistência e de virulência emergentes, rastreando a disseminação e auxiliando no planejamento de intervenções direcionadas a fim de mitigar a ameaça representada por bactérias patogênicas como *A. baumannii* e contribuindo com a saúde pública.

11 CONCLUSÃO

- a) As linhagens epidêmicas no Brasil são os ST79, ST1, ST15 e ST25. O ST113 está relacionado principalmente ao estado de Pernambuco;
- b) As cepas de *A. baumannii* possuem grande capacidade de carrear plasmídeos, visto que a maioria das cepas possui mais de um plasmídeo. Apesar de ter sido encontrado conjunto variado de grupos de plasmídeos, há predominância dos grupos GR2 e GR4 que representam 57,3% de todos os plasmídeos encontrados;
- c) Os grupos de plasmídeos predominantes, GR2 e GR4, estão associados a presença de genes de resistência antimicrobiana, notadamente aos carbapenêmicos. Em sua maioria, esses plasmídeos também possuem o sistema toxina-antitoxina AbkA/AbkB que desempenha um papel na estabilidade do plasmídeo, contribuindo para a persistência na população e na disseminação de genes de resistência;
- d) Diversos genes associados à virulência foram identificados nos STs prevalentes, e, cepas de um mesmo ST, em geral, possuem perfis de virulência semelhantes, com destaque para os genes relacionados a biofilme, cuja principal variação foi entre o gene da proteína Bap. A presença da proteína Bap em STs prevalentes pode estar associada a uma maior capacidade dessas bactérias persistirem no ambiente hospitalar. O gene *cpaA*, que leva a uma alteração do tempo de coagulação do hospedeiro, foi exclusivo do ST25. O ST25 é considerado um ST mundialmente emergente e essa característica pode conferir maior potencial patogênico à essa linhagem;
- e) Houve alta variabilidade do Locus K entre as cepas do Brasil, não sendo possível associar a um único perfil por ST, porém, destaca-se a presença dos loci KL18, KL9 e KL22 entre as cepas brasileiras. Em relação ao locus OC foi vista pouca variação, prevalecendo os loci OCL10, OCL1 e OCL7 associados às cepas circulantes no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, J. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* harboring OXA-24 carbapenemase, Spain. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 6, p. 1064–1067, 2011.
- AJAO A.O., et al. Comparison of culture media for detection of *Acinetobacter baumannii* in surveillance cultures of critically-ill patients. **Gerontology**, v. 30, n. 11, p. 1425–1430, 2011.
- AL-HASSAN, L. et al. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* From Khartoum State, Sudan. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 2021.
- ALSAN, M.; KLOMPAS, M. *Acinetobacter baumannii*: An emerging and important pathogen. **Journal of Clinical Outcomes Management**, v. 17, n. 8, p. 27–35, 2010.
- AMALA REENA, AA.; SUBRAMANIYAN, A.; KANUNGO, R. Biofilm formation as a virulence factor of *Acinetobacter baumannii*: An emerging pathogen in critical care units. **Journal of Current Research in Scientific Medicine**, v. 3, n. 2, p. 74, 2017.
- AMBLER. The structure of β -lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321–331, 1980.
- ANTONIO, C. S. et al. High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the blaOXA-143 gene in Brazilian hospitals. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 3, p. 1322–1323, 2011.
- ANTUNES, L. C. S. et al. Genome-assisted identification of putative iron-utilization genes in *Acinetobacter baumannii* and their distribution among a genotypically diverse collection of clinical isolates. **Research in Microbiology**, v. 162, n. 3, p. 279–284, 2011.
- ANTUNES, L. C. S.; VISCA, P.; TOWNER, K. J. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen. **Pathogens and Disease**, v. 71, n. 3, p. 292–301, 2014.
- ANTUNES, N. T.; FISHER, J. F. Acquired class D β -Lactamases. **Antibiotics**, v. 3, n. 3, p. 398–434, 2014.
- ARANDA, J. et al. *Acinetobacter baumannii* R eca protein in repair of DNA damage, antimicrobial resistance, general stress response, and virulence. **Journal of Bacteriology**, v. 193, n. 15, p. 3740–3747, 2011.
- ASIF, M.; ALVI, I. A.; REHMAN, S. U. Insight into *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 1249–1260, 2018.
- ASPLUND, M. B. et al. Alcohol impairs J774.16 macrophagelike cell antimicrobial functions in *Acinetobacter baumannii* infection. **Virulence**, v. 4, n. 6, p. 467–472, 2013.
- ATROUNI, A. AL et al. Reservoirs of non-baumannii *Acinetobacter* species. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1–12, 2016.

- BARTAL, C.; ROLSTON, K. V. I.; NESHER, L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 11, n. 2, p. 683–694, 2022.
- BARTUAL, S. G. et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 9, p. 4382–4390, 2005.
- BASRI, R. et al. Burden of bacterial meningitis: A retrospective review on laboratory parameters and factors associated with death in Meningitis, Kelantan Malaysia. **Nagoya Journal of Medical Science**, v. 77, n. 1–2, p. 59–68, 2015.
- BECEIRO, A. et al. Biological cost of different mechanisms of colistin resistance and their impact on virulence in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 1, p. 518–526, 2014.
- BERTINI, A. et al. Characterization and PCR-based replicon typing of resistance plasmids in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 10, p. 4168–4177, 2010.
- BHARDWAJ, V. et al. Investigation of immunity in sheep following footrot infection and vaccination. **Vaccine**, v. 32, n. 51, p. 6979–6985, 2014.
- BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42–51, 2015.
- BORTOLAIA, V. et al. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3491–3500, 2020.
- BROSSARD, K. A.; CAMPAGNARI, A. A. The *Acinetobacter baumannii* Biofilm-Associated Protein Plays a Role in Adherence to Human Epithelial Cells. **Infection and Immunity**, v. 80, n.1, p. 228–233, 2012.
- BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of β -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969–976, 2010.
- CAMACHO, C. et al. BLAST+: Architecture and applications. **BMC Bioinformatics**, v. 10, p. 1–9, 2009.
- CAMARENA, L. et al. Molecular mechanisms of ethanol-induced pathogenesis revealed by RNA-sequencing. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 4, p. 1–14, 2010.
- CAMERANESI, M. M. et al. Three Novel *Acinetobacter baumannii* Plasmid Replicase-Homology Groups Inferred from the Analysis of a Multidrug-Resistant Clinical Strain Isolated in Argentina. **Journal of Infectious Diseases and Epidemiology**, v. 3, n. 4, p. 1–5, 31, 2017.
- CAMERANESI, M. M. et al. Site-specific recombination at XerC/D sites mediates the formation and resolution of plasmid co-integrates carrying a blaOXA-58- and TnaphA6-

resistance module in *Acinetobacter baumannii*. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1–14, 2018.

CARATTOLI, A. et al. In Silico detection and typing of plasmids using plasmidfinder and plasmid multilocus sequence typing. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 7, p. 3895–3903, 2014.

CARVALHO-ASSEF, A. P. D. A. et al. Detection of NDM-1-, CTX-M-15-, and qnrB4-producing enterobacter hormaechei isolates in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 4, p. 2475–2476, 2014.

CASTANHEIRA, M.; MENDES, R. E.; GALES, A. C. Global Epidemiology and Mechanisms of Resistance of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 76, n. 2, p. S166–S178, 2023.

CASTILHO, S. R. A. et al. *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. **PLoS ONE**, v. 12, n. 5, p. 1–13, 2017.

CASTILLO-RAMÍREZ, Santiago. Zoonotic *Acinetobacter baumannii*: the need for genomic epidemiology in a One Health context. **The Lancet Microbe**, v. 3, n. 12, p. e895–e896, 2022.

CASTRO-JAIMES, S. et al. Replication initiator proteins of *Acinetobacter baumannii* plasmids: An update note. **Plasmid**, v. 119–120, 2022.

CAYÔ, R. et al. Analysis of genes encoding penicillin-binding proteins in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 12, p. 5907–5913, 2011.

CAYÔ, R. et al. Identification of a new integron harboring blaIMP-10 in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 6, p. 3687–3689, 2015.

CAYÔ, R. et al. Old clinical isolates of *Acinetobacter seifertii* in Brazil producing OXA-58. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 2589–2591, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Covid-19 U.S. Impact on Antimicrobial Resistance. **Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022.**, p. 1–44, 2022.

CERQUEIRA, G. M.; PELEG, A. Y. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. **IUBMB Life**, v. 63, n. 12, p. 1055–1060, 2011.

CHEN, Z. et al. NDM-1 encoded by a pNDM-BJ01-like plasmid p3SP-NDM in clinical *Enterobacter aerogenes*. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 1–8, 2015.

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. **Journal of Bacteriology**, v. 191, n. 19, p. 5953–5963, 2009.

CHOI, C. H. et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. **Cellular Microbiology**, v. 7, n. 8, p. 1127–1138, 2005.

CHUANG, Y. C. et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 3, p. 352–360, 2011.

CHUSRI, S. et al. Clinical characteristics and outcomes of community and hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 52, n. 5, p. 796–806, 2019.

COOK-LIBIN, S. et al. Iron Acquisition Mechanisms and Their Role in the Virulence of *Acinetobacter baumannii*. **Infection and Immunity**, v. 90, n. 10, 2022.

COSTA, R. L. DA et al. Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 64, n. 37, p. 15037–15042, 2022.

CRISCUOLO, A.; GRIBALDO, S. BMGE (Block Mapping and Gathering with Entropy): A new software for selection of phylogenetic informative regions from multiple sequence alignments. **BMC Evolutionary Biology**, v. 10, n. 1, 2010.

DA 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. 1–11, 2018.

DE AZEVEDO, F. K. S. F. et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in two hospitals in central Brazil: The role of st730 and st162 in clinical outcomes. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, n. 1, p. 31–40, 2019.

DEKIC, S. et al. Survival of emerging pathogen *Acinetobacter baumannii* in water environment exposed to different oxygen conditions. **Water Science Technology**, v. 80, p. 1581–1590, 2019.

DE SÁ CAVALCANTI, F. L. et al. Emergence of extensively drug-resistant OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* in Recife, Brazil: Risk of clonal dissemination? **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 77, n. 3, p. 250–251, 2013.

DE SÁ CAVALCANTI, F. L. et al. High frequency of OXA-253-producing *Acinetobacter baumannii* in different hospitals in Recife, Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 1, 2017.

DEXTER, C. et al. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 13, n. 5, p. 567–573, 2015.

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, 2010.

- DIAS, V. C. et al. Epidemiological characteristics and antimicrobial susceptibility among carbapenem-resistant non-fermenting bacteria in Brazil. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 6, p. 544–553, 2016.
- DOI, Y.; MURRAY, G. L.; PELEG, A. Y. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of antimicrobial resistance-treatment options. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 36, n. 1, p. 85–98, 2015.
- EIJKELKAMP, B. A. et al. Adherence and motility characteristics of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. **FEMS Microbiology Letters**, v. 323, n. 1, p. 44–51, 2011.
- EZE, E. C.; CHENIA, H. Y.; EL ZOWALATY, M. E. *Acinetobacter baumannii* biofilms: Effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 2277–2299, 2018.
- FALAGAS, M. E.; KARVELI, E. A. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: A development with major public health implications. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 13, n. 2, p. 117–119, 2007.
- FALLAH, A. et al. Frequency of bap and cpaA virulence genes in drug resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and their role in biofilm formation. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 20, n. 8, p. 849–855, 2017.
- FERNÁNDEZ-GARCÍA, L. et al. Toxin-antitoxin systems in clinical pathogens. **Toxins**, v. 8, n. 7, p. 1–23, 2016.
- FIGUEIREDO, D. Q. DE et al. First report of the blaOXA-58 gene in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 3, p. 368–370, 2011.
- FONSECA, É. L. et al. Emergence of extensively drug-resistant international clone IC-6 *Acinetobacter baumannii* carrying blaOXA-72 and blaCTX-M-115 in the Brazilian Amazon region. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 20, p. 18–21, 2020.
- FRAZÃO, M. R. **Pesquisa fenotípica de resistência em amostras de *Acinetobacter baumannii* isoladas em um Hospital de Emergência**. Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP, p. 29, 2010.
- GADDY, A. J.; ACTIS, A. L. Regulation of *A. baumannii* biofilm formation. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2013.
- GAIARSA, S. et al. Comparative analysis of the two *Acinetobacter baumannii* multilocus sequence typing (MLST) schemes. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019.
- GALES, A. C. et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 73, n. 4, p. 354–360, 2012.

- GALES, A. C. et al. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. Suppl 1, p. S34–S46, 2019.
- GRAÑA-MIRAGLIA L., et al. Origin of OXA-23 Variant OXA-239 from a Recently Emerged Lineage of *Acinetobacter baumannii* International Clone V. **mSphere**; v.5, n.1, p. 9, 2020.
- GEDEFIE, A. et al. *Acinetobacter baumannii* biofilm formation and its role in disease pathogenesis: A review. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 3711–3719, 2021.
- GEHRLEIN, M. et al. Imipenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* Is Due to Altered Penicillin-Binding Proteins. **Chemotherapy**, v. 37, n. 6, p. 405–412, 1991.
- GEISINGER, E.; ISBERG, R. R. Antibiotic Modulation of Capsular Exopolysaccharide and Virulence in *Acinetobacter baumannii*. **PLoS Pathogens**, v. 11, n. 2, p. 1–27, 2015.
- GHASEMI, E. et al. Phenotypic and genotypic investigation of biofilm formation in clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Archives of Clinical Infectious Diseases**, v. 13, n. 4, 2018.
- GIRLICH, D. et al. OXA-253, a variant of the carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase OXA-143 in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 2976–2978, 2014.
- GÓMEZ-RUBIO, V. ggplot2 - Elegant Graphics for Data Analysis (2nd Edition). **Journal of Statistical Software**, v. 77, n. Book Review 2, p. 3–5, 2017.
- GUSATTI, C. DE S. et al. First occurrence of blaOXA-58 in *Acinetobacter baumannii* isolated from a clinical sample in Southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 1, p. 243–246, 2012.
- HAMIDIAN, M.; NIGRO, S. J. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Microbial Genomics**, v. 5, n. 10, 2019.
- HARDING, C. M. et al. Medically Relevant *Acinetobacter* Species Require a Type II Secretion System and Specific Membrane-Associated Chaperones for the Export of Multiple Substrates and Full Virulence. **PLoS Pathogens**, v. 12, n. 1, p. 1–27, 2016.
- HARDING, C. M.; HENNON, S. W.; FELDMAN, M. F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 91–102, 2018.
- HASSAN, K. A. et al. Transcriptomic and biochemical analyses identify a family of chlorhexidine efflux proteins. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 50, p. 20254–20259, 2013.

HE, X. et al. Biofilm Formation Caused by Clinical *Acinetobacter baumannii* Isolates Is Associated with Overexpression of the AdeFGH Efflux. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**. v. 59, n. 8, p. 4817–4825, 2015.

HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, I. L.; CASTILLO-RAMÍREZ, S. Antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* is a One Health problem. **The Lancet Microbe**, v. 1, n. 7, p. e279, 2020.

HIGGINS, P. G. et al. Development and evaluation of a core genome multilocus typing scheme for whole-genome sequence-based typing of *Acinetobacter baumannii*. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. 1–13, 2017.

HOLT, K. et al. Five decades of genome evolution in the globally distributed, extensively antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 1. **Microbial Genomics**, v. 2, n. 2, p. 1–16, 2016.

HSIEH, Y.C. et al. Association of capsular types with carbapenem resistance, disease severity, and mortality in *Acinetobacter baumannii*. **Emergent Microbes Infection**. v.9, n.1, p. 2094-2104, 2020.

HUA, X. et al. Bautype: Capsule and Lipopolysaccharide Serotype Prediction for *Acinetobacter baumannii* Genome. **Infectious Microbes & Diseases** v. 2, n. 1, p. 18–25, 2020.

IKONOMIDIS, A. et al. Hidden VIM-1 metallo- β -lactamase phenotypes among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 1, p. 346–349, 2008.

JACOBS, A. C. et al. Inactivation of phospholipase D diminishes *Acinetobacter baumannii* pathogenesis. **Infection and Immunity**, v. 78, n. 5, p. 1952–1962, 2010.

JAIN, A. L. et al. Characteristics of invasive *Acinetobacter* species isolates recovered in a pediatric academic center. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2016.

JEON, J. H. et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 5, p. 9654–9692, 2015.

JEON, J.; PARK, J.H.; YONG, D. Efficacy of bacteriophage treatment against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in *Galleria mellonella* larvae and a mouse model of acute pneumonia. **BMC Microbiology**, v.19, n.70 2019.

JIN, J. S. et al. *Acinetobacter baumannii* secretes cytotoxic outer membrane protein a via outer membrane vesicles. **PLoS ONE**, v. 6, n. 2, 2011.

KATOH, K.; STANDLEY, D. M. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: Improvements in performance and usability. **Molecular Biology and Evolution**, v. 30, n. 4, p. 772–780, 2013.

- KENYON, J. J.; HALL, R. M. Variation in the Complex Carbohydrate Biosynthesis Loci of *Acinetobacter baumannii* Genomes. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, 2013.
- KENYON, J. J.; HALL, R. M. Updated Analysis of the Surface Carbohydrate Gene Clusters in a Diverse Panel of *Acinetobacter baumannii* Isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 1, p. 1–5, 2022.
- KIM, P. S. et al. *Acinetobacter apis* sp. nov., isolated from the intestinal tract of a honey bee, *Apis mellifera*. **Journal of Microbiology**, v. 52, n. 8, p. 639–645, 2014a.
- KIM, U. J. et al. Update on the Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. **Chonnam Medical Journal**, v. 50, n. 2, p. 37, 2014b.
- KINSELLA, R. L. et al. Defining the interaction of the protease CpaA with its type II secretion chaperone CpaB and its contribution to virulence in *Acinetobacter* species. **Journal of Biological Chemistry**, v. 292, n. 48, p. 19628–19638, 2017.
- KURIHARA, M. N. L. et al. High lethality rate of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units of a Brazilian hospital: An epidemiologic surveillance study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, p. 1–6, 2022.
- KYRIAKIDIS, I. et al. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. **Pathogens**, v. 10, n. 3, p. 1–31, 2021.
- LAM, M. M. C. et al. Detection and Typing of Plasmids in *Acinetobacter baumannii* Using rep Genes Encoding Replication Initiation Proteins. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 1, 2023.
- LEAL, N. C. et al. Comparative genomics of *Acinetobacter baumannii* clinical strains from Brazil reveals polyclonal dissemination and selective exchange of mobile genetic elements associated with resistance genes. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1–21, 2020.
- LEAN, S. S. et al. Comparative genomics of two ST 195 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with different susceptibility to polymyxin revealed underlying resistance mechanism. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 1–17, 2016.
- LEAN, S. S.; YEO, C. C. Small, enigmatic plasmids of the nosocomial pathogen, *Acinetobacter baumannii*: Good, bad, who knows? **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1–8, 2017.
- LEE, C. R. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. 55, 2017.
- LEES-MILLER, R. G. et al. A common pathway for O-linked protein-glycosylation and synthesis of capsule in *Acinetobacter baumannii*. **Molecular Microbiology** v. 89, p. 816–830, 2013.

- LEFORT, V.; DESPER, R.; GASCUEL, O. FastME 2.0: A comprehensive, accurate, and fast distance-based phylogeny inference program. **Molecular Biology and Evolution**, v. 32, n. 10, p. 2798–2800, 2015.
- LETUNIC, I.; BORK, P. Interactive tree of life (iTOL) v5: An online tool for phylogenetic tree display and annotation. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. W1, p. W293–W296, 2 jul. 2021.
- LI, W. et al. RefSeq: Expanding the Prokaryotic genome annotation pipeline reach with protein family model curation. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D1020–D1028, 2021.
- LI, X. Z.; PLÉSIAT, P.; NIKAIDO, H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 2, p. 337–418, 2015.
- LIN, M.-F. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. **World Journal of Clinical Cases**, v. 2, n. 12, p. 787, 2014.
- LIU, B. et al. VFDB 2022: A general classification scheme for bacterial virulence factors. **Nucleic Acids Research**, v. 50, n. D1, p. D912–D917, 2022.
- LIU, H. et al. Transferable *Acinetobacter baumannii* plasmid pDETAB2 encodes OXA-58 and NDM-1 and represents a new class of antibiotic resistance plasmids. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 5, p. 1130–1134, 2021.
- LOBATO-MÁRQUEZ, D.; DÍAZ-OREJAS, R.; GARCÍA-DEL PORTILLO, F. Toxin-antitoxins and bacterial virulence. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 40, n. 5, p. 592–609, 2016.
- LOEHFELM, T. W.; LUKE, N. R.; CAMPAGNARI, A. A. Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein. **Journal of Bacteriology**, v. 190, n. 3, p. 1036–1044, 2008.
- LU, S. et al. CDD/SPARCLE: The conserved domain database in 2020. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. D1, p. D265–D268, 2020.
- LUO, YUN-CONG et al. Exploring the association between capsular types, sequence types, and carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 59, n. 1, p. 106470, 2022.
- MARAGAKIS, L. L.; PERL, T. M. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 8, p. 1254–1263, 2008.
- MARGARET A. FITZPATRICK; HAUSER, A. R. Influence of ACB complex genospecies on clinical outcomes in a U.S. hospital with high rates of multidrug resistance. **Journal of Infection**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2015.
- MATOS, A. P. et al. Genetic Characterization of Plasmid-Borne blaOXA-58 in Distinct *Acinetobacter* Species. **mSphere**, v. 4, n. e00376, p. 19, 2019.

- MAYER, C. et al. Quorum Sensing as a Target for Controlling Surface Associated Motility and Biofilm Formation in *Acinetobacter baumannii* ATCC® 17978™. **Frontiers Microbiology**, v. 30, n. 11, 2020.
- MENDES, R. E. et al. Characterization of an integron carrying blaIMF-1 and a new aminoglycoside resistance gene, aac(6')-31, and its dissemination among genetically unrelated clinical isolates in a Brazilian Hospital. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 7, p. 2611–2614, 2007.
- MERRIL, C. R.; SCHOLL, D.; ADHYA, S.L. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 6, p. 489–97, 2003.
- MITTL, P. R. E.; SCHNEIDER-BRACHERT, W. Sell-like repeat proteins in signal transduction. **Cellular Signalling**, v. 19, n. 1, p. 20–31, 2007.
- MOCHIZUKI, A. et al. Genetic addiction: Selfish gene's strategy for symbiosis in the genome. **Genetics**, v. 172, n. 2, p. 1309–1323, 2006.
- MOSQUEDA, N. et al. Characterization of plasmids carrying the blaOXA-24/40 carbapenemase gene and the genes encoding the AbkA/AbkB proteins of a toxin/antitoxin system. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 10, p. 2629–2633, 2014.
- MUNOZ-PRICE. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 9, p. 785–796, 2013.
- MUSSI, M. A.; LIMANSKY, A. S.; VIALE, A. M. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: Natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of β -barrel outer membrane proteins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 4, p. 1432–1440, 2005.
- NARCISO, A. C. et al. Healthcare-associated carbapenem-resistant OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* of the clonal complex CC79 colonizing migratory and captive aquatic birds in a Brazilian Zoo. **Science of the Total Environment**, v. 726, p. 138232, 2020.
- PAGANO, M. et al. Emergence of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* Belonging to High-Risk Clones (CC15 and CC79) in Different Brazilian States. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 38, n. 2, p. 252–254, 2017.
- PAPP-WALLACE, K. M. et al. Carbapenems: Past, present, and future. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 11, p. 4943–4960, 2011.
- PARTRIDGE, S. R. et al. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, 2018.
- PELEG, A. Y.; SEIFERT, H.; PATERSON, D. L. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 3, p. 538–582, 2008.
- PEREZ, L. R. R.; BARTH, A. L. Stable polymyxin B susceptibility among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: for how long? **Journal of Chemotherapy**, v. 29, n. 1, p. 60–61, 2017.

PIEPENBRINK, K. H. et al. Structural diversity in the type IV Pili of multidrug-resistant *Acinetobacter*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 44, p. 22924–22935, 2016.

PILLONETTO, M. et al. First Report of NDM-1-Producing *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 25 in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 12, p. 7592–7594, 2014.

PLOY, M. C. et al. Detection of aac(6')-I genes in amikacin-resistant *Acinetobacter* spp. by PCR. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.38, p. 2925–2928, 1994.

POIREL, L.; NAAS, T.; NORDMANN, P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 1, p. 24–38, 2010.

RAMIREZ, M. S.; BONOMO, R. A.; TOLMASKY, M. E. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, 2020.

RANGEL, K.; DE-SIMONE, S. G. *Acinetobacter baumannii* during COVID-19: What Is the Real Pandemic? **Pathogens**, v. 12, n. 1, p. 41, 2022.

REDONDO-SALVO, S. et al. Pathways for horizontal gene transfer in bacteria revealed by a global map of their plasmids. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.

REDONDO-SALVO, S. et al. COPLA, a taxonomic classifier of plasmids. **BMC Bioinformatics**, v. 22, n. 1, p. 1–9, 2021.

RIBEIRO, E. A. et al. Molecular epidemiology and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from a regional hospital in the Brazilian Amazon region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. 1–5, 2020.

RIBEIRO, P. C. S. et al. Phenotypic and molecular detection of the bla KPC gene in clinical isolates from inpatients at hospitals in São Luis, MA, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1–16, 2016.

ROBERTSON, J.; NASH, J. H. E. MOB-suite: software tools for clustering, reconstruction and typing of plasmids from draft assemblies. **Microbial genomics**, v. 4, n. 8, 2018.

ROCHA, I. V. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clones persist on hospital inanimate surfaces. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 5, p. 438–441, 2018.

RODRÍGUEZ, C. H. et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in South America. **Journal of Medical Microbiology**, v. 65, n. 10, p. 1088–1091, 2016.

RODRÍGUEZ, C. H.; NASTRO, M.; FAMIGLIETTI, A. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 50, n. 3, p. 327–333, 2018.

ROMANIN, P. et al. Multidrug- And Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Hospital from Brazil- And Importance of Carbapenemase Encoding Genes and

Epidemic Clonal Complexes in a 10-Year Study. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 9, p. 1365–1373, 2019.

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

ROSADO, C. J. et al. The MACPF/CDC family of pore-forming toxins. **Cellular Microbiology**, v. 10, n. 9, p. 1765–1774, 2008.

ROSSI, I. et al. Novel ST1465/CC216 Nosocomial Lineage of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Harboring an Unusual Plasmid Carrying blaNDM-1 Gene. **Microbial Drug Resistance**, v. 27, n. 4, p. 471–475, 2021.

RUSSO, T. A. et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. **Infection and Immunity**, v. 78, n. 9, p. 3993–4000, 2010.

SAHL, J. W. et al. Phylogenetic and genomic diversity in isolates from the globally distributed *Acinetobacter baumannii* ST25 lineage. **Scientific Reports**, v. 5, n. May, p. 1–12, 2015.

SALGADO-CAMARGO, A. D. et al. Structure and Evolution of *Acinetobacter baumannii* Plasmids. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. June, p. 1–21, 2020a.

SALTO, I. P. et al. Comparative genomic analysis of *Acinetobacter* spp. plasmids originating from clinical settings and environmental habitats. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018.

SARSHAR, M.; BEHZADI, P.; SCRIBANO, D. *Acinetobacter baumannii*: An Ancient Commensal with Weapons of a Pathogen. **Pathogens**, v.10, n.4, p. 387, 2021.

SATO, K.; NAKAE, T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 28, n. 1, p. 35–45, 1991.

SCOTT, H. M., et al. Antimicrobial resistance in a One Health context: exploring complexities, seeking solutions, and communicating risks. **Annals of NY Academy of Science**, v.1441, n.1, p. 3–7, 2019.

SEEMANN, T. Prokka: Rapid prokaryotic genome annotation. **Bioinformatics**, v. 30, n. 14, p. 2068–2069, 2014.

SENNATI, S. et al. OXA-23-producing ST25 *Acinetobacter baumannii*: First report in Bolivia. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 4, p. 70–71, 2016.

SHADAN, A. et al. Deciphering the virulence factors, regulation, and immune response to *Acinetobacter baumannii* infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, n. February, p. 1–18, 2023.

- SHELDON, J. R.; SKAAR, E. P. *Acinetobacter baumannii* can use multiple siderophores for iron acquisition, but only acinetobactin is required for virulence. **PLoS Pathogens**, v. 16, n.10, p. e1008995, 2020.
- SINGH, J. K.; ADAMS, F. G.; BROWN, M. H. Diversity and function of capsular polysaccharide in *Acinetobacter baumannii*. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1–8, 2019.
- SMANI, Y.; MCCONNELL, M. J.; PACHÓN, J. Role of fibronectin in the adhesion of *Acinetobacter baumannii* to host cells. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, 2012.
- SMITH, M. G.; DES ETAGES, S. G.; SNYDER, M. Microbial Synergy via an Ethanol-Triggered Pathway. **Molecular and Cellular Biology**, v. 24, n. 9, p. 3874–3884, 2004.
- STEWART, R. M. K. et al. Genetic characterization indicates that a specific subpopulation of *Pseudomonas aeruginosa* is associated with keratitis infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 3, p. 993–1003, 2011.
- STOTHARD, P.; GRANT, J. R.; VAN DOMSELAAR, G. Visualizing and comparing circular genomes using the CGView family of tools. **Briefings in Bioinformatics**, v. 20, n. 4, p. 1576–1582, 2018.
- SUN, X. et al. The abaI/abaR Quorum Sensing System Effects on Pathogenicity in *Acinetobacter baumannii*. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 1–19, 2021.
- SUNG, J. Y. Molecular Characterization and Antimicrobial Susceptibility of Biofilm-forming *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from Daejeon, Korea. **The Korean Journal of Clinical Laboratory Science**, v. 50, n. 2, p. 100–109, 2018.
- SYLVIE, G.-T.; KRISTIN, J. L. Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics: Overview and Perspectives. **MedChemComm**, v. 7, n. 1, p. 11–24, 2016.
- TACCONELLI, E. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 318–327, 2018.
- TALYANSKY, Y. et al. Capsule carbohydrate structure determines virulence in *Acinetobacter baumannii*. **PLoS Pathogens**, v. 17, n. 2, 2021.
- TANG, J. et al. Contribution of the abai/abar quorum sensing system to resistance and virulence of *Acinetobacter baumannii* clinical strains. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 4273–4281, 2020.
- TAVARES, L. C. B. et al. Emergence and persistence of high-risk clones among MDR and XDR *A. baumannii* at a Brazilian teaching hospital. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019.
- THOMAS, C. M. Paradigms of plasmid organization. **Molecular Microbiology**, v. 37, n. 3, p. 485–491, 2000.
- THOMAS, C. M. et al. Annotation of plasmid genes. **Plasmid**, v. 91, n. March, p. 61–67, 2017.

TIERNEY, B. T. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter pittii* is adapting to and exhibiting potential succession aboard the International Space Station. **Microbiome**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2022.

TILLEY, D. et al. CpaA a novel protease from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates deregulates blood coagulation. **FEMS Microbiology Letters**, v. 356, n. 1, p. 53–61, 2014.

TOMARAS, A. P. et al. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. **Microbiology**, v.149, p. 3473–3484, 2003.

TORRES-SANGIAO, E.; LEAL RODRIGUEZ, C.; GARCÍA-RIESTRA, C. Application and perspectives of maldi–tof mass spectrometry in clinical microbiology laboratories. **Microorganisms**, v. 9, n. 7, p. 1–19, 2021.

TOWNER, K. J. et al. Distribution of intrinsic plasmid replicase genes and their association with carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase genes in European clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 5, p. 2154–2159, 2011.

TRAGLIA, G. et al. Genome sequence analysis of an extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* indigo-pigmented strain depicts evidence of increase genome plasticity. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–15, 2018.

TSAI, C. J. Y.; LOH, J. M. S.; PROFT, T. *Galleria mellonella* infection models for the study of bacterial diseases and for antimicrobial drug testing. **Virulence**, v. 7, n. 3, p. 214–229, 2016.

TU, Q. et al. *Acinetobacter Baumannii* Phages: Past, Present and Future. **Viruses**, v.15, n.3, p. 673, 2023.

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. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 86, n. 1, p. 80–82, 2016.

TURTON, J. F. et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 258, n. 1, p. 72–77, 2006.

VASCONCELOS, A. T. R. et al. The changing epidemiology of *Acinetobacter spp.* producing OXA carbapenemases causing bloodstream infections in Brazil: A BrasNet report. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 83, n. 4, p. 382–385, 2015.

VENANZIO, G. DI et al. Multidrug-resistant plasmids repress chromosomally encoded T6SS to enable their dissemination. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 4, p. 1378–1383, 2019.

VIJAYAKUMAR, S. et al. Molecular Characterization of Invasive Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* from a Tertiary Care Hospital in South India. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 5, n. 3, p. 379–387, 2016.

VIJAYAKUMAR, S.; BISWAS, I.; VEERARAGHAVAN, B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp.: An update. **Future Science OA**, v., n.6, p. FSO395 2019.

VILLALÓN, P. et al. Dynamics of a sporadic nosocomial *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex population. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1–8, 2019.

WAACK, U. et al. CpaA Is a Glycan-Specific Adamalysin-like Protease Secreted by *Acinetobacter baumannii* That Inactivates Coagulation Factor XII. **mBio**, v. 9, n. 6, p. 1–15, 2018.

WEBER, B. S.; HARDING, C. M.; FELDMAN, M. F. Pathogenic *Acinetobacter*: From the cell surface to infinity and beyond. **Journal of Bacteriology**, v. 1986, n. 6, p. 880–887, 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.

WERNECK, J. S. et al. Oxa-72-producing *Acinetobacter baumannii* in Brazil: A case report. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 2, p. 452–454, 2011.

WICK, R. R. et al. Unicycler : Resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. p. 1–22, 2017.

WONG, D. et al. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 1, p. 409–447, 2017.

WONG, M. H. YIN et al. Over-Expression of ISAbal-Linked Intrinsic and Exogenously Acquired OXA Type Carbapenem-Hydrolyzing-Class D- β -Lactamase-Encoding Genes Is Key Mechanism Underlying Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. December, p. 1–9, 2019.

WYRES, K. L. et al. Identification of *Acinetobacter baumannii* loci for capsular polysaccharide (KL) and lipooligosaccharide outer core (OCL) synthesis in genome assemblies using curated reference databases compatible with Kaptive. 2020.

ZAPUN, A.; CONTRERAS-MARTEL, C.; VERNET, T. Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, p. 361–385, 2008.

ZARRILLI, R. *Acinetobacter baumannii* virulence determinants involved in biofilm growth and adherence to host epithelial cells. **Virulence**, v. 7, n. 4, p. 367–368, 2016.

ZAVASCKI, A. P. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Resistance mechanisms and implications for therapy. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 8, n. 1, p. 71–93, 2010.

ZHANG, W. et al. *Acinetobacter baumannii* Outer Membrane Protein A Induces Pulmonary Epithelial Barrier Dysfunction and Bacterial Translocation Through The TLR2/IQGAP1 Axis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1–16, 2022.

ZIMBLER, D. L. et al. Functional features of TonB energy transduction systems of *Acinetobacter baumannii*. **Infection and Immunity**, v. 81, n. 9, p. 3382–3394, 2013.

APÊNDICE A – DADOS DOS GENOMAS DE *A. baumannii* ISOLADOS DO BRASIL

Os genomas das cepas em estudo e suas respectivas características, como ST, ano de isolamento e fonte de origem, juntamente com dados relacionados ao sequenciamento, incluindo o número de contigs, quantidade regiões codificantes anotadas, valor N50 e tamanho do genoma em pares de base (pb), estão apresentados non quadro abaixo:

CEPA	ACESSO/NCBI	ST	ANO	FONTE	ESTADO	CONTIGS	GENOMA (pb)	CDS	N50
499	SAMN06446008	ST79	2010	aspirado traqueal	São Paulo	338	3807112	3705	21830
502	SAMN06446009	ST79	2010	aspirado traqueal	São Paulo	585	3749083	3649	10904
891	SAMN06446010	ST79	2011	aspirado traqueal	São Paulo	512	3875941	3747	13518
895	SAMN06446011	ST79	2011	aspirado traqueal	São Paulo	819	3809910	3715	7334
923	SAMN06446012	ST79	2011	sangue	São Paulo	364	3942650	3823	21670
991	SAMN06446013	ST79	2011	catéter	São Paulo	576	3953474	3848	12436
7024	SAMN11883759	ST1083	2011	sangue	Rio de Janeiro	260	3948924	3842	41410
9490	SAMN11883821	ST1083	2011	sangue	Rio de Janeiro	309	3987755	3908	33941
215_16	SAMN14911899	ST1	2016	secreção traqueal	São Paulo	216	4107886	4037	125029
261_16	SAMN14911846	ST15	2016	lavado broncoalveolar	São Paulo	110	3995546	3835	115713
410_17	SAMN10797503	ST79	2017	sangue	São Paulo	122	3984489	3894	93392
101_16	SAMN14911853	ST1	2016	ferida cirúrgica	São Paulo	71	3837670	3632	223271
156_16	SAMN14911860	ST163	2016	secreção traqueal	São Paulo	84	3924012	3729	140065
162_17	SAMN14911901	ST730	2017	NI	São Paulo	116	4149490	4028	115943
168_16	SAMN14911865	ST79	2016	secreção traqueal	São Paulo	132	4236613	4110	147621
180_17	SAMN14911908	ST79	2017	urina	São Paulo	148	4083096	3978	95176
181_17	SAMN14911837	ST1	2017	sangue	São Paulo	235	3926714	3850	306955
192_17	SAMN14911851	ST1	2017	LCR	São Paulo	80	3883667	3718	182193
207_18	SAMN14911898	ST25	2018	secreção traqueal	São Paulo	128	4392210	4268	113865
209_16	SAMN14911873	ST15	2016	úlceras de pressão	São Paulo	116	4004505	3802	138772
211_16	SAMN14911880	ST25	2016	secreção traqueal	São Paulo	119	4331817	4139	139498
212_16	SAMN14911887	ST25	2016	secreção traqueal	São Paulo	79	4322058	4125	201385
213_16	SAMN14911893	ST79	2016	secreção traqueal	São Paulo	136	4151380	4029	135506
229_16	SAMN14911903	ST1	2016	secreção traqueal	São Paulo	142	4173733	4066	165220
244_16	SAMN14911832	ST15	2016	lavagem broncoalveolar	São Paulo	129	3931147	3767	158853
26_17	SAMN14911885	ST1	2017	secreção traqueal	São Paulo	66	3856582	3660	320534
26MC	SAMN14595345	ST15	2018	mão	São Paulo	196	3996439	3841	60655
276_17	SAMN14911859	ST25	2017	LCR	São Paulo	124	4307097	4157	101697
300_16	SAMN14911854	ST1	2016	sangue	São Paulo	85	3894058	3728	147778

CEPA	ACESSO/NCBI	ST	ANO	FONTE	ESTADO	CONTIGS	GENOMA (pb)	CDS	N50
31_16	SAMN14911831	ST1	2016	secreção traqueal	São Paulo	89	3841211	3684	201958
319_17	SAMN14911871	ST1	2017	ponta de catéter	São Paulo	113	3939174	3781	128796
359_16	SAMN14911861	ST15	2016	urina	São Paulo	142	4062311	3953	112268
366_16	SAMN14911866	ST1	2016	sangue	São Paulo	84	3846310	3685	143779
372_16	SAMN14911874	ST25	2016	secreção biológica	São Paulo	81	4088339	3877	144459
397_16	SAMN14911881	ST79	2016	sangue	São Paulo	113	4000325	3848	102187
398_16	SAMN14911888	ST79	2016	sangue	São Paulo	164	4036999	3931	73696
399_16	SAMN14911894	ST15	2016	secreção traqueal	São Paulo	80	3929517	3702	160622
3aAS	SAMN14595343	ST15	2018	mão	São Paulo	231	3982981	3823	44302
403_16	SAMN14911900	ST79	2016	urina	São Paulo	160	3998282	3856	116089
414.17	SAMN14420901	ST15	2017	ponta de catéter	São Paulo	106	4011108	3813	107048
461_16	SAMN14911900	ST79	2016	urina	São Paulo	171	4165872	4062	116089
464_16	SAMN14911833	ST79	2016	LCR	São Paulo	197	4121600	4030	89854
478_16	SAMN14911840	ST79	2016	secreção traqueal	São Paulo	129	4041798	3901	107075
479_16	SAMN14911847	ST15	2016	sangue	São Paulo	114	3933781	3722	166117
482_16	SAMN14911855	ST1	2016	secreção traqueal	São Paulo	95	3884167	3764	182282
483_16	SAMN14911862	ST15	2016	urina	São Paulo	112	4003076	3799	158714
484_16	SAMN14911867	ST730	2016	secreção traqueal	São Paulo	116	4179649	4068	104372
494_16	SAMN14911875	ST1	2016	sangue	São Paulo	89	3858991	3687	140609
4cAS	SAMN14595344	ST15	2018	mão	São Paulo	368	3965245	3835	26598
503_16	SAMN14911882	ST1447	2016	secreção traqueal	São Paulo	103	4008374	3835	144665
512_16	SAMN14911895	ST79	2016	secreção ocular	São Paulo	215	4127615	4043	95457
521_17	SAMN10797507	ST1	2017	sangue	São Paulo	57	3834411	3697	127470
527/16	SAMN12635204	ST730	2016	aspirado traqueal	São Paulo	106	4075624	3978	104311
540_17	SAMN10797505	ST79	2017	sangue	São Paulo	107	4017885	3891	81686
541_17	SAMN14911892	ST79	2017	sangue	São Paulo	413	4093867	4105	67249
545_16	SAMN14911905	ST25	2016	sangue	São Paulo	86	4195866	3981	201442
546_16	SAMN14911834	ST1	2016	secreção traqueal	São Paulo	85	3885914	3746	202424
547_16	SAMN14911841	ST25	2016	urina	São Paulo	155	4341571	4161	187245
548_16	SAMN14911848	ST1	2016	ferida cirúrgica	São Paulo	105	3899420	3775	189960
548_17	SAMN14911838	ST1	2017	swab de vigilância	São Paulo	89	3923652	3762	258265

CEPA	ACESSO/NCBI	ST	ANO	FONTE	ESTADO	CONTIGS	GENOMA (pb)	CDS	N50
550_16	SAMN14911856	ST1	2016	secreção traqueal	São Paulo	92	3856713	3697	167308
563_16	SAMN14911863	ST1	2016	sangue	São Paulo	81	3841101	3663	179529
572_16	SAMN14911868	ST79	2016	secreção traqueal	São Paulo	109	3819688	3641	114526
600_16	SAMN14911876	ST49	2016	ponta de catéter	São Paulo	72	4185767	4043	232457
606_16	SAMN14911883	ST15	2016	sangue	Sergipe	102	3953693	3764	168257
630_16	SAMN14911889	ST1	2016	urina	Pernambuco	98	3894522	3738	217259
648_16	SAMN14911896	ST15	2016	sangue	São Paulo	212	4119368	3966	65865
64San	SAMN11867033	ST1	2015	sangue	Rio de Janeiro	255	3952405	3905	39766
66San	SAMN11867053	ST1	2015	sangue	Rio de Janeiro	192	3928321	3803	50964
67_16	SAMN14911839	ST15	2016	urina	São Paulo	125	4018036	3871	132919
697_16	SAMN14911906	ST15	2016	LCR	São Paulo	128	3887598	3702	141647
763_16	SAMN14911835	ST25	2016	sangue	São Paulo	149	4003558	3865	113865
767_16	SAMN14911842	ST15	2016	urina	Sergipe	99	3995361	3837	133310
768_16	SAMN14911849	ST25	2016	LCR	Sergipe	77	4164614	3954	222365
804_16	SAMN14911857	ST15	2016	LCR	São Paulo	181	4055760	3918	90068
808_16	SAMN14911869	ST79	2016	sangue	São Paulo	154	4039217	3903	89750
830_16	SAMN14911877	ST79	2016	secreção traqueal	Minas Gerais	168	4090616	3966	66751
837_16	SAMN14911884	ST79	2016	sangue	São Paulo	170	4109155	4019	123218
872_16	SAMN14911890	ST25	2016	urina	São Paulo	81	4171219	3968	150229
886_16	SAMN14911897	ST25	2016	ferida cirúrgica	São Paulo	102	4196330	4019	131099
914_16	SAMN14911907	ST15	2016	urina	Espírito Santo	265	3990619	3872	47164
915_16	SAMN14911836	ST79	2016	fluido abdominal	Espírito Santo	120	4082036	3918	135726
916_16	SAMN14911843	ST151	2016	fragmento ósseo	Espírito Santo	158	3968078	3864	80219
917_16	SAMN14911850	ST79	2016	fluido abdominal	Espírito Santo	130	4083956	3927	135726
927_16	SAMN14911858	ST730	2016	urina	São Paulo	519	4334886	4451	97433
928_16	SAMN14911864	ST15	2016	swab de vigilância	São Paulo	103	4034691	3843	166117
93_16	SAMN14911845	ST79	2016	swab de vigilância	São Paulo	196	4108951	4014	139424
961_16	SAMN14911870	ST79	2016	sangue	São Paulo	183	4144652	4039	84837
966_16	SAMN14911878	ST1	2016	secreção traqueal	São Paulo	90	3890356	3716	225775
A1-360	SAMN08383932	ST1	2010	LCR	NI	144	3902768	3826	95482
A-71.189	SAMN13622396	ST79	2016	urina	NI	104	3971862	3707	53123

CEPA	ACESSO/NCBI	ST	ANO	FONTE	ESTADO	CONTIGS	GENOMA (pb)	CDS	N50
A-71.190	SAMN13622371	ST162	2016	swab retal	NI	73	4000651	3748	88784
A-71.191	SAMN13622372	ST79	2016	fluido peritoneal	NI	98	3972870	3685	76431
A-71.192*	SAMN13622394	ST25	2016	aspirado traqueal	NI	87	4160491	3869	107707
A-71.193	SAMN13622373	ST1	2016	sangue	NI	53	3803354	3565	136455
A-71.198	SAMN13622395	ST25	2016	secreção traqueal	NI	71	4139345	3847	103503
Ab03	SAMN04196791	ST15	2003	sangue	São Paulo	89	4027589	3742	139402
Ab06	SAMN04196792	ST15	2004	sangue	São Paulo	129	4228817	3521	210329
Ab07	SAMN20090325	ST113	2014	ambiente hospitalar	Pernambuco	275	3710257	3508	27542
Ab107	SAMN20090326	ST79	2014	ambiente hospitalar	Pernambuco	257	3955068	3756	32803
Ab112	SAMN20090327	ST1	2014	ambiente hospitalar	Pernambuco	200	3631012	3377	36498
Ab124	SAMN20090328	ST1	2014	ambiente hospitalar	Pernambuco	104	3806458	3558	99187
Ab17*	SAMN14258455	ST1465	2016	swab retal	Minas Gerais	79	3738405	3462	339725
Ab18	SAMN04196793	ST317	2004	sangue	São Paulo	763	3829962	3304	8125
Ab23	SAMN04196794	ST79	2012	swab retal	São Paulo	120	4026301	3478	111062
Ab25	SAMN04196795	ST79	2011	sangue	São Paulo	160	4039294	2075	80880
Ab28	SAMN04196796	ST79	2011	sangue	São Paulo	129	4068254	3616	91470
AB4332	SAMN10341989	ST78	2016	trato respiratório	Roraima	91	3934686	3790	109708
AB4353	SAMN14549415	ST79	2016	ponta de catéter	Roraima	83	4023743	3854	181071
AB49	SAMN14549413	ST1	2017	ponta de catéter	Roraima	77	3940836	3807	210324
AB5375	SAMN10342509	ST78	2016	trato respiratório	Roraima	104	3955162	3830	112996
AB77	SAMN14549414	ST79	2017	secreção de ferida	Roraima	79	3999993	3820	227998
Ab804	SAMN08452006	ST107	2008	ponta de catéter	São Paulo	86	4055382	3900	141692
Ac56	SAMN13427462	ST374	1996	secreção traqueal	Paraná	100	3985978	3819	19189
Ac576	SAMN13427461	ST1	2011	secreção traqueal	Paraná	937	4505354	4709	178355
Acb_1	SAMN19931262	ST113	2012	LCR	Pernambuco	73	3941123	3753	146454
Acb_10	SAMN19931271	ST15	2012	sangue	Pernambuco	79	4007898	3822	164484
Acb_12	SAMN19931273	ST15	2012	fluido peritoneal	Pernambuco	118	3946477	3690	122757
Acb_13	SAMN19931274	ST1	2014	secreção traqueal	Pernambuco	88	3872796	3674	156271
Acb_14	SAMN19931275	ST15	2014	secreção traqueal	Pernambuco	79	3943743	3764	140584
Acb_15	SAMN19931276	ST79	2014	secreção traqueal	Pernambuco	103	3969903	3784	94898
Acb_16	SAMN19931277	ST1	2014	secreção traqueal	Pernambuco	84	3888826	3704	154983

CEPA	ACESSO/NCBI	ST	ANO	FONTE	ESTADO	CONTIGS	GENOMA (pb)	CDS	N50
Acb_17	SAMN19931278	ST79	2014	secreção traqueal	Pernambuco	101	4070233	3883	134389
Acb_18	SAMN19931279	ST79	2014	urina	Pernambuco	107	4065748	3877	117201
Acb_19	SAMN19931280	ST1	2014	secreção traqueal	Pernambuco	50	3781872	3573	195057
Acb_2	SAMN19931263	ST79	2012	LCR	Pernambuco	157	4101965	3929	95525
Acb_20	SAMN19931281	ST79	2014	secreção traqueal	Pernambuco	88	3968223	3751	134293
Acb_21	SAMN19931282	ST113	2014	secreção traqueal	Pernambuco	79	4057552	3913	115525
Acb_22	SAMN19931283	ST79	2014	secreção traqueal	Pernambuco	105	4059048	3870	134389
Acb_23	SAMN19931284	ST79	2010	sangue	Pernambuco	119	4008894	3774	97102
Acb_24	SAMN19931285	ST113	2010	sangue	Pernambuco	64	4001835	3851	173845
Acb_25	SAMN19931286	ST15	2010	sangue	Pernambuco	171	3949389	3640	43227
Acb_26	SAMN19931287	ST79	2010	swab retal	Pernambuco	132	3988085	3679	62159
Acb_28	SAMN19931288	ST79	2010	swab retal	Pernambuco	132	4004529	3768	84397
Acb_29	SAMN19931289	ST113	2010	swab retal	Pernambuco	89	4045118	3897	98783
Acb_3	SAMN19931264	ST15	2012	LCR	Pernambuco	109	3945299	3693	164921
Acb_30	SAMN19931290	ST79	2010	secreção traqueal	Pernambuco	145	3982361	3741	73153
Acb_31	SAMN19931291	ST79	2010	secreção traqueal	Pernambuco	138	4048425	3742	70549
Acb_32	SAMN19931292	ST79	2010	sangue	Pernambuco	127	3999289	3711	71634
Acb_33	SAMN19931293	ST113	2014	sangue	Pernambuco	126	4017797	3781	71120
Acb_34	SAMN19931294	ST15	2014	urina	Pernambuco	98	3888140	3623	124173
Acb_35	SAMN19931295	ST113	2014	catéter	Pernambuco	74	3944797	3759	122796
Acb_36	SAMN19931296	ST113	2014	catéter	Pernambuco	269	3873938	3526	26828
Acb_37	SAMN19931297	ST15	2014	secreção traqueal	Pernambuco	94	3935047	3729	119663
Acb_38	SAMN19931298	ST113	2014	tecidos moles	Pernambuco	138	4002170	3737	56928
Acb_39*	SAMN19931299	ST79	2014	sangue	Pernambuco	151	3996614	3730	52572
Acb_4	SAMN19931265	ST113	2012	LCR	Pernambuco	66	3981016	3804	192948
Acb_40	SAMN19931300	ST881	2014	fluido peritoneal	Pernambuco	156	3837183	3522	50094
Acb_41	SAMN19931301	ST25	2014	fragmento ósseo	Pernambuco	92	4239450	3912	138001
Acb_42	SAMN19931302	ST881	2014	NI	Pernambuco	124	3862714	3619	80535
Acb_43	SAMN19931303	ST15	2014	sangue	Pernambuco	115	3832639	3542	62394
Acb_44	SAMN19931304	ST113	2014	secreção traqueal	Pernambuco	111	3994635	3878	86216
Acb_45	SAMN19931305	ST1	2014	catéter	Pernambuco	102	3833554	3577	64976

CEPA	ACESSO/NCBI	ST	ANO	FONTE	ESTADO	CONTIGS	GENOMA (pb)	CDS	N50
Acb_46	SAMN19931306	ST15	2014	secreção traqueal	Pernambuco	106	3887799	3623	79645
Acb_47	SAMN19931307	ST113	2014	LCR	Pernambuco	160	4027585	3796	53833
Acb_5	SAMN19931266	ST113	2012	LCR	Pernambuco	80	4063133	3935	123567
Acb_6	SAMN19931267	ST79	2012	LCR	Pernambuco	126	4116619	3935	94578
Acb_7	SAMN19931268	ST15	2012	LCR	Pernambuco	67	3888432	3655	224960
Acb_8	SAMN19931269	ST113	2012	LCR	Pernambuco	253	3972524	4109	42027
Acb_9	SAMN19931270	ST1	2012	sangue	Pernambuco	45	3816446	3627	196540
Acb1*	SAMN10251004	ST108	2013	aspirado traqueal	Rio Grande do Sul	67	3846235	3707	344641
ACI40	SAMN13157208	ST1	2016	aspirado traqueal	Minas Gerais	81	3946401	3746	97991
ACI42	SAMN13160111	ST1	2016	aspirado traqueal	Minas Gerais	185	3945196	3740	50504
ACI50	SAMN08291610	ST1	2016	lavagem broncoalveolar	Minas Gerais	252	3904428	3756	28811
ACI51	SAMN08291621	ST79	2016	sangue	Minas Gerais	335	3898741	3776	23233
ACI53	SAMN13160208	ST1	2016	urina	Minas Gerais	98	3947240	3747	73907
ACI54	SAMN08291623	ST1	2016	catéter	Minas Gerais	274	3813756	3667	27253
ACI55	SAMN08291625	ST1	2016	catéter	Minas Gerais	234	3848680	3695	34783
APC25	SAMN08100385	ST1278	2014	ambiente/lago	Pará	55	4826405	4607	244684
C1-874	SAMN08383995	ST1	2013	LCR	São Paulo	150	3921634	3854	73315
CCBH15815	SAMN07269295	ST730	2014	NI	NI	179	4058633	3956	75960
CCBH26454	SAMN16776071	ST25	2019	sangue	Minas Gerais	100	4278045	4094	114624
CCBH26689	SAMN16776069	ST79	2019	sangue	Bahia	165	4079860	3911	61242
CCBH26772	SAMN16776075	ST79	2019	sangue	Bahia	408	3982100	3865	21195
CCBH26789	SAMN16776070	ST1	2019	sangue	Espírito Santo	94	3823350	3632	21195
CCBH26881	SAMN16776077	ST1	2019	sangue	Minas Gerais	177	3936076	3762	48685
CCBH27135	SAMN16776079	ST1	2019	sangue	Bahia	278	4011978	3884	65770
CCBH27270	SAMN16776084	ST79	2019	ponta de catéter	Bahia	179	4312715	4186	110433
CCBH27449	SAMN16776091	ST79	2019	sangue	Goiás	143	4073505	3926	80378
CCBH27458	SAMN16776092	ST1	2019	sangue	Goiás	180	3817232	3631	39533
CCBH27570	SAMN16776098	ST79	2019	sangue	Minas Gerais	141	4092335	3959	68630
CCBH27624	SAMN16776103	ST79	2020	sangue	Bahia	216	4127277	3970	38765
CCBH27628	SAMN16776104	ST79	2018	sangue	Bahia	157	4062441	3923	77235
CCBH27700	SAMN16776110	ST79	2020	sangue	Minas Gerais	693	4342154	4465	30833

CEPA	ACESSO/NCBI	ST	ANO	FONTE	ESTADO	CONTIGS	GENOMA (pb)	CDS	N50
CCBH27848	SAMN16776111	ST79	2020	sangue	Goiás	282	3953203	3798	35801
CCBH27996	SAMN16776122	ST79	2020	sangue	Bahia	131	4104145	3932	85838
CCBH28031	SAMN16776125	ST1	2020	sangue	Rio de Janeiro	75	3900866	3723	116837
CCBH28083	SAMN16776132	ST848	2020	sangue	Bahia	201	3922868	3740	39150
CCBH28194	SAMN16776126	ST78	2020	sangue	Espírito Santo	186	3974003	3791	53842
CCBH28244	SAMN16776128	ST25	2020	ponta de catéter	Bahia	75	4139759	3911	154872
CCBH28245	SAMN16776129	ST1	2020	sangue	Bahia	127	3956031	3827	62044
CCBH28803	SAMN16776136	ST79	2020	sangue	Ceará	213	3903828	3723	31835
CCBH28908	SAMN16776145	ST79	2020	sangue	Ceará	198	3822049	3652	34972
CCBH28910	SAMN16776146	ST15	2020	ponta de catéter	Ceará	199	3563583	3355	34210
CCBH28989	SAMN16776148	ST79	2020	ponta de catéter	Bahia	226	3998657	3807	33064
CCBH5233	SAMN03456260	ST15	2009	NI	NI	76	4102788	3995	132338
E1-143	SAMN08383996	ST1	2014	LCR	São Paulo	159	3950334	3874	80867
L006	SAMN14911844	ST20	2008	sangue	São Paulo	85	3883737	3735	258944
L019	SAMN14911891	ST15	2010	sangue	São Paulo	186	4322499	4220	154935
L053	SAMN14911902	ST15	2012	sangue	São Paulo	118	3972006	3818	118148
L060	SAMN14911879	ST15	2012	sangue	São Paulo	108	3970265	3798	173923
L066	SAMN14911852	ST1	2013	sangue	São Paulo	120	3961854	3831	147775
L070	SAMN14911872	ST25	2013	sangue	São Paulo	114	4173474	3975	176121
L071	SAMN14911886	ST15	2013	sangue	São Paulo	830	4284935	4680	164960
LIM1011	SAMN04549236	ST79	2011	catéter	São Paulo	2528	2962118	4056	1566
LIM1013	SAMN04549235	ST79	2011	aspirado traqueal	São Paulo	2010	3287919	3975	2339
LIM1018	SAMN04549240	ST79	2011	líquido ascístico	São Paulo	1341	3383054	3685	3804
LIM1029	SAMN04549241	ST79	2011	catéter	São Paulo	1079	3816604	3981	5704
LIM1049	SAMN04549237	ST79	2011	sangue	São Paulo	646	4013413	4091	10534
LIM1099	SAMN04549239	ST79	2011	lavagem broncoalveolar	São Paulo	749	3929797	3997	8586
LIM1126	SAMN04549238	ST79	2011	aspirado traqueal	São Paulo	775	3875653	3954	8238
LIM1128	SAMN04549242	ST79	2012	swab	São Paulo	512	3863375	3859	15102
LIM1132*	SAMN04549243	ST317	2012	aspirado traqueal	São Paulo	756	3687072	3729	8772
LIM1819	SAMN04549228	ST107	2013	swab	São Paulo	531	3805223	3744	18080
LIM1820	SAMN04549229	ST107	2013	sangue	São Paulo	736	3743286	3762	9477

CEPA	ACESSO/NCBI	ST	ANO	FONTE	ESTADO	CONTIGS	GENOMA (pb)	CDS	N50
LIM3689	SAMN04549245	ST32	2002	sangue	São Paulo	1003	3627773	3583	5451
LIM3695	SAMN04549250	ST15	NI	sangue	São Paulo	1097	3666700	3734	5002
LIM3732	SAMN04549248	ST107	2014	sangue	São Paulo	1104	3845263	3977	5545
LIM3748	SAMN04549247	ST317	NI	sangue	São Paulo	1678	3634912	4019	3386
LIM552*	SAMN04549226	ST317	2010	catéter	São Paulo	532	3749492	3748	14316
LIM565*	SAMN04549227	ST317	2010	aspirado traqueal	São Paulo	561	3752220	3769	13460
LIM891	SAMN04549230	ST79	2011	aspirado traqueal	São Paulo	719	3878204	3927	9602
LIM929	SAMN04549232	ST79	2011	sangue	São Paulo	986	3800961	3929	6258
LIM939	SAMN04549234	ST79	2011	aspirado traqueal	São Paulo	1459	3667088	3927	3781
LIM941	SAMN04549244	ST79	2011	sangue	São Paulo	1063	3714158	3779	5296
LIM994	SAMN04549231	ST79	2011	aspirado traqueal	São Paulo	685	3771473	3845	9490
LIM997	SAMN04549233	ST79	2011	aspirado traqueal	São Paulo	591	3956163	4039	13341

Fonte: A autora

Legenda: NI= Não informado

APÊNDICE B – CLASSIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS DE REPLICAÇÃO DE PLASMÍDEOS NOS GENOMAS DE *A. baumannii* DO BRASIL

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
499	GR7	MWPK01000116	B2J59_08800	74,9
499	GR2	MWPK01000176	B2J59_11300	100
502	GR7	MWPL01000144	B2J60_06250	74,9
502	GR2	MWPL01000257	B2J60_09750	100
891	GR2	MWPM01000277	B2J61_11525	100
895	GR2	MWPN01000750	B2J62_17770	100
923	GR2	MWPO01000214	B2J63_12700	100
991	GR2	MWPP01000311	B2J64_11015	100
7024	GR4	VDBK01000169	FGW38_18735	90,8
7024	GR24	VDBK01000172	FGW38_18895	99,4
7024	GR8	VDBK01000174	FGW38_18955	86
9490	GR4	VDBL01000212	FGW39_18915	90,8
9490	GR8	VDBL01000222	FGW39_19290	86
9490	GR24	VDBL01000230	FGW39_19420	99,4
215_16	GR2	JACDYC010000052	HN302_19490	100
261_16	GR4	VHOG01000053	FKO30_18775	90,8
261_16	GR6	VHOG01000054	FKO30_18835	99
261_16	GR8	VHOG01000066	FKO30_19270	86
410_17	GR2	SDHB01000052	ETP77_17990	100
410_17	GR4	SDHB01000052	ETP77_18030	90,8
101_16	GR2	JABLVN010000031	HN256_18220	100
156_16	GR8	JABLVR010000049	HN263_18765	86
156_16	GR58	JABLVR010000050	HN263_18775	99,8
162_17	GR36	JABLWO010000027	HN304_16700	97,8
162_17	GR6	JABLWO010000041	HN304_19110	99
162_17	GR8	JABLWO010000064	HN304_20210	86
168_16	GR6	JABLVV010000023	HN268_16070	99
168_16	GR2	JABLVV010000048	HN268_19925	100
180_17	GR6	JABLWU010000054	HN311_18745	99
180_17	GR2	JABLWU010000061	HN311_19330	100
181_17	GR2	JABLWF010000029	HN240_18350	100
192_17	GR2	JABLVM010000034	HN254_18540	100
207_18	GR36	JACDYD010000028	HN301_16960	100
207_18	GR6	JACDYD010000046	HN301_20200	99
207_18	GR2	JACDYD010000056	HN301_20870	100
209_16	GR24	JACDYP010000039	HN276_17700	99,4
209_16	GR8	JACDYP010000047	HN276_18640	86
209_16	GR2	JACDYP010000054	HN276_18950	100
211_16	GR30	JACDYL010000016	HN283_14035	99,18
211_16	GR4	JACDYL010000047	HN283_20455	90,8
211_16	GR2	JACDYL010000051	HN283_20685	100
212_16	GR30	JABLWI010000016	HN290_15310	99,18

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
212_16	GR4	JABLWI010000034	HN290_19605	90,8
212_16	GR2	JABLWI010000034	HN290_19660	100
213_16	GR6	JABLWL010000022	HN296_15410	99
213_16	GR2	JABLWL010000047	HN296_19325	100
229_16	GR2	JABLWQ010000040	HN306_19965	100
244_16	GR4	JABLVA010000039	HN235_18350	90,8
26_17	GR2	JABLWG010000021	HN288_18360	100
26MC	GR4	JABBYV010000072	HGQ65_17215	90,8
276_17	GR2	JABLVQ010000061	HN262_20455	100
300_16	GR2	JABLVO010000042	HN257_18530	100
31_16	GR2	JABLUZ010000033	HN234_18235	100
319_17	GR24	JABLWA010000013	HN274_11475	99,4
319_17	GR2	JABLWA010000038	HN274_18800	100
359_16	GR24	JABLVS010000013	HN264_09330	99,5
359_16	GR4	JABLVS010000053	HN264_19290	90,8
359_16	GR8	JABLVS010000065	HN264_19690	86
366_16	GR26	JACDYR010000038	HN269_18355	82,7
366_16	GR2	JACDYR010000038	HN269_18405	100
372_16	GR2	JACDYO010000043	HN277_19185	100
397_16	GR6	JABLWE010000051	HN284_18305	99
397_16	GR2	JABLWE010000062	HN284_19110	100
398_16	GR4	JABLWJ010000057	HN291_17860	90,8
398_16	GR2	JABLWJ010000057	HN291_17890	100
399_16	GR2	JACDYF010000038	HN297_18260	100
399_16	GR8	JACDYF010000047	HN297_18675	86
3AAS	GR4	JABBYT010000083	HGQ63_16685	90,8
403_16	GR2	JACDYB010000055	HN303_18655	100
4147	GR4	JAATOE010000053	HB371_18715	90,8
461_16	GR6	JABLWR010000034	HN307_16240	99
461_16	GR2	JABLWR010000063	HN307_19485	100
464_16	GR4	JABLVB010000050	HN236_18240	90,8
464_16	GR2	JABLVB010000050	HN236_18285	100
478_16	GR2	JABLVH010000047	HN243_18275	100
478_16	GR4	JABLVH010000047	HN243_18305	90,8
479_16	GR24	JABLVK010000036	HN250_17405	99,4
479_16	GR8	JABLVK010000045	HN250_18370	86
479_16	GR2	JABLVK010000049	HN250_18550	100
482_16	GR2	JACDYV010000035	HN258_18660	100
483_16	GR24	JACDYS010000038	HN265_17690	99,4
483_16	GR8	JACDYS010000045	HN265_18550	86
483_16	GR2	JACDYS010000055	HN265_19030	100
484_16	GR6	JABLVW010000024	HN270_14910	99
484_16	GR2	JABLVW010000050	HN270_19610	100
484_16	GR8	JABLVW010000062	HN270_20320	86
494_16	GR2	JABLWB010000041	HN278_18475	100

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
4CAS	GR4	JABBYU010000096	HGQ64_14260	90,8
503_16	GR2	JACDYK010000043	HN285_18795	100
503_16	GR8	JACDYK010000051	HN285_19230	86
512_16	GR2	JABLWM010000051	HN298_17800	100
512_16	GR4	JABLWM010000051	HN298_17855	90,8
521_17	GR2	SDHE01000043	ETZ49_18505	100
521_17	GR4	SDHE01000043	ETZ49_18545	90,8
527/16	GR2	VTBA01000052	FY524_19040	100
527/16	GR8	VTBA01000067	FY524_19760	86
540_17	GR2	SDHD01000058	ETZ94_18195	100
540_17	GR4	SDHD01000058	ETZ94_18245	90,8
541_17	GR4	JACDYG010000070	HN295_18445	90,8
541_17	GR2	JACDYG010000079	HN295_18795	100
545_16	GR2	JACDYA010000035	HN308_19770	100
546_16	GR2	JABLVC010000032	HN237_18605	100
547_16	GR30	JACDZC010000016	HN244_14365	99,18
547_16	GR2	JACDZC010000047	HN244_20560	100
547_16	GR4	JACDZC010000048	HN244_20585	90,8
548_16	GR2	JACDYY010000033	HN251_18660	100
548_17	GR2	JACDZD010000026	HN241_18635	100
550_16	GR2	JABLVP010000037	HN259_18375	100
563_16	GR2	JABLVT010000033	HN266_18250	100
572_16	GR2	JABLVX010000048	HN271_17950	100
600_16	GR24	JABLWC010000015	HN279_16465	99,5
606_16	GR24	JACDYJ010000027	HN286_16805	99,4
606_16	GR4	JACDYJ010000041	HN286_18595	90,8
606_16	GR2	JACDYJ010000043	HN286_18700	100
630_16	GR2	JACDYI010000029	HN292_17755	100
630_16	GR3_1	JACDYI010000029	HN292_17825	86,8
648_16	GR4	JACDYE010000080	HN299_18465	90,8
64SAN	GR2	VCQS01000182	FGL69_19275	100
66SAN	GR2	VCQR01000097	FGL70_18000	100
67_16	GR2	JABLVG010000051	HN242_18700	100
67_16	GR8	JABLVG010000063	HN242_19335	86
697_16	GR4	JABLWS010000046	HN309_18195	90,8
697_16	GR8	JABLWS010000053	HN309_18395	86
763_16	GR6	JABLVD010000043	HN238_18555	99
763_16	GR2	JABLVD010000048	HN238_18880	100
767_16	GR24	JABLVI010000028	HN245_17570	99,4
767_16	GR4	JABLVI010000040	HN245_18915	90,8
767_16	GR8	JABLVI010000043	HN245_19000	86
768_16	GR4	JABLVL010000027	HN252_19375	90,8
768_16	GR2	JABLVL010000027	HN252_19435	100
804_16	GR24	JACDYU010000042	HN260_17000	99,4
804_16	GR2	JACDYU010000060	HN260_18675	100

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
804_16	GR8	JACDYU01000071	HN260_19245	86
804_16	GR14	JACDYU01000072	HN260_19275	79,5
808_16	GR2	JABLVY01000066	HN272_18715	100
808_16	GR4	JABLVY01000072	HN272_19000	90,8
830_16	GR2	JABLWD01000081	HN280_19145	100
837_16	GR6	JABLWF01000042	HN287_18475	99
837_16	GR2	JABLWF01000052	HN287_19230	100
872_16	GR2	JACDYH01000050	HN293_19865	100
886_16	GR2	JABLWN01000055	HN300_20000	100
914_16	GR4	JABLWT01000091	HN310_17450	90,8
914_16	GR24	JABLWT01000120	HN310_18455	99,4
914_16	GR8	JABLWT01000121	HN310_18475	86
915_16	GR6	JABLVE01000048	HN239_19220	99
915_16	GR2	JABLVE01000049	HN239_19250	100
915_16	GR3_2	JABLVE01000057	HN239_19540	89,9
916_16	GR6	JACDZB01000056	HN246_18050	99
916_16	GR8	JACDZB01000078	HN246_19135	86
917_16	GR6	JACDYX01000048	HN253_19080	99
917_16	GR2	JACDYX01000049	HN253_19185	100
917_16	GR3_2	JACDYX01000058	HN253_19465	89,9
927_16	GR6	JACDYT01000024	HN261_15110	99
927_16	GR2	JACDYT01000048	HN261_19380	100
927_16	GR8	JACDYT01000065	HN261_20270	86
928_16	GR24	JABLVU01000037	HN267_18035	99,4
928_16	GR8	JABLVU01000042	HN267_18655	86
928_16	GR2	JABLVU01000042	HN267_18700	100
93_16	GR4	JABLVJ01000043	HN248_18095	90,8
93_16	GR2	JABLVJ01000043	HN248_18125	100
961_16	GR6	JABLVZ01000051	HN273_18105	99
961_16	GR2	JABLVZ01000066	HN273_19375	100
966_16	GR2	JACDYN01000032	HN281_18505	100
A1-360	GR2	QORH01000120	C2U66_13475	100
A-7189	GR2	WTZN01000081	ND	96
A-7190	GR8	WUBY01000068	AB71190_03986	86
A-7191	GR4	WTZO01000057	AB71191_03831	90,8
A-7191	GR2	WTZO01000057	AB71191_04035	100
A-7193	GR2	WTZL01000043	AB71193_03924	100
A-7198	GR2	WTZM01000056	AB71198_04208	100
AB03	GR4	LMZH01000002	AQ480_06565	90,8
AB03	GR24	LMZH01000063	AQ480_18365	99,4
AB03	GR8	LMZH01000072	AQ480_19015	86
AB03	GR14	LMZH01000028	AQ480_19315	79,5
AB06	GR24	LMBM01000017	AQ481_14730	99,3
AB06	GR4	LMBM01000052	AQ481_19125	90,8
AB06	GR8	LMBM01000082	AQ481_20095	86

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
AB06	GR14	LMBM01000086	AQ481_20140	79,5
AB07	GR2	Ab07_contig_112	ND	100
AB07	GR58	Ab07_contig_211	ND	91,4
AB107	GR2	Ab107_contig_151	ND	100
AB107	GR6	Ab107_contig_177	ND	99
AB112	GR2	Ab112_contig_67	ND	100
AB112	GR3_1	Ab112_contig_67	ND	86,8
AB124	GR2	Ab124_contig_47	ND	100
AB124	GR3_1	Ab124_contig_47	ND	86,8
AB18	GR3_2	LMBN01000039	AQ482_03775	96,2
AB18	GR58	LMBN01000584	AQ482_19420	94,7
AB23	GR2	LMBO01000057	AQ483_18485	100
AB25	GR2	LMBP01000076	AQ484_18410	100
AB28	GR6	LMBQ01000049	AQ485_17670	99
AB28	GR2	LMBQ01000065	AQ485_18910	100
AB4332	GR3_2	RJLV01000064	EAS67_18940	89,9
AB4353	GR6	JAAXKU01000019	HF302_16235	100
AB49	GR2	JAAXKW01000034	HF317_18815	100
AB5375	GR3_2	RJLW01000046	EDL82_18430	89,9
AB77	GR6	JAAXKV01000018	HF304_16520	100
AB77	GR27	JAAXKV01000038	HF304_19050	100
AB804	GR19	PQVM01000012	C3415_08225	100
AB804	GR58	PQVM01000041	C3415_17100	94,7
AB804	GR3_2	PQVM01000054	C3415_19285	96,6
AC56	GR36	WPIQ01000021	GNV87_14745	100
AC56	GR6	WPIQ01000018	GNV87_15600	99
AC56	GR2	WPIQ01000037	GNV87_18390	97,3
AC576	GR2	WPIP01000333	GNV86_20330	100
AC576	GR8	WPIP01000345	GNV86_20460	86
ACB_1	GR4	Acb_1_contig_47	ND	90,8
ACB_1	GR58	Acb_1_contig_54	ND	89,8
ACB_1	GR6	Acb_1_contig_40	ND	99
ACB_10	GR2	Acb_10_contig_43	ND	100
ACB_10	GR24	Acb_10_contig_27	ND	99,4
ACB_10	GR4	Acb_10_contig_39	ND	90,8
ACB_10	GR8	Acb_10_contig_44	ND	86
ACB_12	GR2	Acb_12_contig_47	ND	100
ACB_12	GR24	Acb_12_contig_46	ND	99,4
ACB_12	GR4	Acb_12_contig_48	ND	90,8
ACB_13	GR2	Acb_13_contig_37	ND	100
ACB_13	GR3_1	Acb_13_contig_37	ND	86,8
ACB_14	GR2	Acb_14_contig_41	ND	100
ACB_14	GR8	Acb_14_contig_45	ND	86
ACB_15	GR2	Acb_15_contig_51	ND	100
ACB_16	GR2	Acb_16_contig_46	ND	100

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
ACB_17	GR2	Acb_17_contig_56	ND	100
ACB_18	GR2	Acb_18_contig_60	ND	100
ACB_19	GR2	Acb_19_contig_33	ND	100
ACB_19	GR3_1	Acb_19_contig_33	ND	86,8
ACB_2	GR2	Acb_2_contig_55	ND	100
ACB_2	GR4	Acb_2_contig_55	ND	90,8
ACB_20	GR2	Acb_20_contig_46	ND	100
ACB_21	GR2	Acb_21_contig_44	ND	100
ACB_21	GR4	Acb_21_contig_44	ND	90,8
ACB_21	GR6	Acb_21_contig_48	ND	99
ACB_22	GR2	Acb_22_contig_54	ND	100
ACB_23	GR2	Acb_23_contig_53	ND	100
ACB_23	GR4	Acb_23_contig_53	ND	90,8
ACB_24	GR2	Acb_24_contig_43	ND	100
ACB_24	GR4	Acb_24_contig_42	ND	90,8
ACB_24	GR6	Acb_24_contig_30	ND	99
ACB_25	GR2	Acb_25_contig_86	ND	100
ACB_25	GR24	Acb_25_contig_34	ND	99,4
ACB_25	GR4	Acb_25_contig_112	ND	90,8
ACB_25	GR8	Acb_25_contig_86	ND	86
ACB_26	GR2	Acb_26_contig_68	ND	100
ACB_26	GR4	Acb_26_contig_68	ND	90,8
ACB_28	GR2	Acb_28_contig_73	ND	100
ACB_28	GR4	Acb_28_contig_77	ND	90,8
ACB_29	GR2	Acb_29_contig_60	ND	100
ACB_29	GR6	Acb_29_contig_53	ND	99
ACB_3	GR2	Acb_3_contig_49	ND	100
ACB_3	GR24	Acb_3_contig_28	ND	99,4
ACB_3	GR4	Acb_3_contig_43	ND	90,8
ACB_30	GR2	Acb_30_contig_81	ND	100
ACB_30	GR4	Acb_30_contig_86	ND	90,8
ACB_31	GR2	Acb_31_contig_83	ND	100
ACB_32	GR2	Acb_32_contig_59	ND	100
ACB_32	GR4	Acb_32_contig_59	ND	90,8
ACB_33	GR2	Acb_33_contig_92	ND	100
ACB_33	GR4	Acb_33_contig_75	ND	90,8
ACB_33	GR6	Acb_33_contig_74	ND	99
ACB_34	GR24	Acb_34_contig_35	ND	99,4
ACB_34	GR4	Acb_34_contig_64	ND	90,8
ACB_34	GR8	Acb_34_contig_59	ND	86
ACB_35	GR2	Acb_35_contig_53	ND	100
ACB_35	GR4	Acb_35_contig_47	ND	90,8
ACB_35	GR58	Acb_35_contig_57	ND	88,8
ACB_35	GR6	Acb_35_contig_30	ND	99
ACB_36	GR2	Acb_36_contig_157	ND	100

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
ACB_36	GR4	Acb_36_contig_117	ND	90,8
ACB_36	GR6	Acb_36_contig_235	ND	99
ACB_37	GR2	Acb_37_contig_56	ND	100
ACB_37	GR24	Acb_37_contig_39	ND	99,4
ACB_37	GR4	Acb_37_contig_55	ND	90,8
ACB_38	GR2	Acb_38_contig_94	ND	100
ACB_38	GR4	Acb_38_contig_79	ND	90,8
ACB_38	GR6	Acb_38_contig_80	ND	99
ACB_4	GR2	Acb_4_contig_45	ND	100
ACB_4	GR58	Acb_4_contig_49	ND	88,9
ACB_4	GR6	Acb_4_contig_35	ND	99
ACB_40	GR2	Acb_40_contig_76	ND	100
ACB_40	GR4	Acb_40_contig_76	ND	90,8
ACB_41	GR2	Acb_41_contig_49	ND	100
ACB_41	GR24	Acb_41_contig_18	ND	99,2
ACB_41	GR4	Acb_41_contig_52	ND	90,8
ACB_42	GR4	Acb_42_contig_63	ND	90,8
ACB_43	GR24	Acb_43_contig_39	ND	99,4
ACB_43	GR4	Acb_43_contig_74	ND	90,8
ACB_43	GR8	Acb_43_contig_84	ND	91
ACB_44	GR2	Acb_44_contig_78	ND	100
ACB_44	GR58	Acb_44_contig_83	ND	90,7
ACB_44	GR6	Acb_44_contig_52	ND	99
ACB_45	GR2	Acb_45_contig_60	ND	100
ACB_45	GR3_1	Acb_45_contig_60	ND	86,8
ACB_46	GR24	Acb_46_contig_45	ND	99,4
ACB_46	GR4	Acb_46_contig_68	ND	90,8
ACB_46	GR8	Acb_46_contig_63	ND	86
ACB_47	GR2	Acb_47_contig_89	ND	100
ACB_47	GR58	Acb_47_contig_127	ND	89,8
ACB_47	GR6	Acb_47_contig_73	ND	99
ACB_5	GR2	Acb_5_contig_52	ND	100
ACB_5	GR4	Acb_5_contig_49	ND	90,8
ACB_5	GR6	Acb_5_contig_40	ND	99
ACB_6	GR2	Acb_6_contig_61	ND	100
ACB_7	GR2	Acb_7_contig_35	ND	100
ACB_7	GR4	Acb_7_contig_35	ND	90,8
ACB_7	GR8	Acb_7_contig_40	ND	86
ACB_8	GR2	Acb_8_contig_91	ND	100
ACB_8	GR3_1	Acb_8_contig_135	ND	86,8
ACB_8	GR4	Acb_8_contig_121	ND	90,8
ACB_8	GR58	Acb_8_contig_127	ND	91
ACB_8	GR6	Acb_8_contig_71	ND	99
ACB_9	GR2	Acb_9_contig_34	ND	100
ACB_9	GR3_1	Acb_9_contig_34	ND	86,8

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
ACI40	GR2	WJWR01000003	GF994_00630	100
ACI42	GR2	WJWS01000063	GGC00_12395	100
ACI42	GR1	WJWS01000183	GGC00_19050	90,2
ACI50	GR1	PNFN01000014	C0976_02615	90,5
ACI50	GR2	PNFN01000107	C0976_13885	100
ACI50	GR3_2	PNFN01000183	C0976_17930	89,9
ACI50	GR6	PNFN01000210	C0976_18510	99
ACI51	GR2	PNJH01000016	C1D04_01780	100
ACI51	GR4	PNJH01000016	C1D04_01815	90,8
ACI53	GR1	WJWT01000013	GGC01_04715	90,5
ACI53	GR12	WJWT01000031	GGC01_10820	81,5
ACI53	GR6	WJWT01000062	GGC01_16625	99
ACI54	GR2	PNJI01000005	C1D05_00390	100
ACI54	GR8	PNJI01000014	C1D05_01295	86
ACI55	GR1	PNFO01000027	C1D03_05355	90,5
ACI55	GR2	PNFO01000077	C1D03_12360	100
ACI55	GR8	PNFO01000078	C1D03_12380	86
APC25	GR31	PYSX01000021	CYQ93_17315	91
APC25	GR12	PYSX01000025	CYQ93_18820	85,9
APC25	GR8	PYSX01000048	CYQ93_22855	86
C1-874	GR2	QORG01000046	C2U65_08710	100
CCBH15815	GR2	NLCO01000066	CEX94_18440	100
CCBH26454	GR2	JAECUH010000021	I8R64_14195	100
CCBH26454	GR6	JAECUH010000061	I8R64_20190	99
CCBH26454	GR4	JAECUH010000062	I8R64_20235	90,8
CCBH26689	GR2	JAECUJ010000081	I8R27_18670	100
CCBH26772	GR2	JAECUD010000148	I8Q69_15750	100
CCBH26772	GR8	JAECUD010000180	I8Q69_16895	86
CCBH26789	GR2	JAECUI010000060	I8R56_17965	100
CCBH26881	GR4	JAECUB010000077	I8Q68_16595	90,8
CCBH27135	GR2	JAECTZ010000077	I8Q61_17910	100
CCBH27270	GR24	JAECTU010000013	I8Q59_09845	99,5
CCBH27270	GR2	JAECTU010000054	I8Q59_20110	100
CCBH27270	GR3_2	JAECTU010000064	I8Q59_20490	89,9
CCBH27449	GR8	JAECTN010000075	I8R13_19135	86
CCBH27449	GR4	JAECTN010000077	I8R13_19210	90,8
CCBH27449	GR2	JAECTN010000080	I8R13_19330	100
CCBH27458	GR2	JAECTM010000099	I8P89_17225	100
CCBH27570	GR2	JAECTH010000059	I8P64_16980	100
CCBH27570	GR20	JAECTH010000059	I8P64_17025	91,5
CCBH27570	GR11	JAECTH010000059	I8P64_17075	99,26
CCBH27624	GR2	JAECTD010000108	I8Q50_18350	100
CCBH27624	GR3_2	JAECTD010000137	I8Q50_19320	89,9
CCBH27628	GR8	JAECTC010000074	I8Q48_17815	86
CCBH27628	GR2	JAECTC010000074	I8Q48_17845	100

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
CCBH27628	GR4	JAECTC010000088	I8Q48_18770	90,8
CCBH27700	GR20	JAEC SW010000120	I8Q49_17515	91,5
CCBH27700	GR2	JAEC SW010000124	I8Q49_17700	100
CCBH27700	GR11	JAEC SW010000140	I8Q49_18290	99,26
CCBH27848	GR2	JAEC SV010000112	I8P63_16835	100
CCBH27996	GR2	JAEC SO010000062	I8Q53_19175	100
CCBH27996	GR3_2	JAEC SO010000074	I8Q53_19600	89,9
CCBH28031	GR2	JAELUO010000053	JGA56_18490	100
CCBH28031	GR1	JAELUO010000068	JGA56_18905	90,5
CCBH28083	GR12	JAEC SJ010000084	I8P62_16115	85,8
CCBH28194	GR3_2	JAEC SL010000054	I8P61_14760	89,9
CCBH28244	GR4	JADPHU010000044	I1X39_19490	90,8
CCBH28245	GR2	JADPHT010000081	I1X40_18230	100
CCBH28803	GR2	JADPHP010000125	I1Y22_17200	100
CCBH28908	GR2	JADPHK010000074	I1W56_14350	100
CCBH28908	GR4	JADPHK010000074	I1W56_14390	90,8
CCBH28910	GR4	JADPHJ010000079	I1V93_13565	90,8
CCBH28989	GR2	JADPHH010000121	I1Y23_17265	100
CCBH5233	GR24	LAXF01000040	ND	99,4
CCBH5233	GR4	LAXF01000042	ND	90,8
CCBH5233	GR6	LAXF01000049	ND	99
E1-143	GR6	QORF01000049	C2U67_08570	99
E1-143	GR2	QORF01000131	C2U67_16535	100
L006	GR2	JACDZA010000027	HN247_18605	100
L019	GR24	JABLWK010000026	HN294_17315	99,4
L019	GR15	JABLWK010000042	HN294_19445	94,61
L019	GR4	JABLWK010000047	HN294_19910	90,8
L053	GR24	JABLWP010000025	HN305_15320	99,4
L053	GR4	JABLWP010000045	HN305_18825	90,8
L053	GR8	JABLWP010000052	HN305_19035	86
L060	GR4	JACDYM010000039	HN282_18835	90,8
L060	GR8	JACDYM010000042	HN282_18965	86
L066	GR2	JACDYW010000042	HN255_18825	100
L066	GR6	JACDYW010000041	HN255_18845	99
L070	GR2	JACDYQ010000045	HN275_19640	100
L071	GR2	JABLWH010000042	HN289_18675	100
L071	GR8	JABLWH010000048	HN289_18930	86
LIM1011	GR2	LUVF01002350	ND	100
LIM1013	GR2	LUVE01001759	ND	100
LIM1018	GR2	LUVJ01001173	ND	100
LIM1029	GR2	LUVK01000977	ND	100
LIM1049	GR2	LUVG01000346	ND	100
LIM1099	GR2	LUVI01000100	ND	100
LIM1126	GR2	LUVH01000387	ND	100
LIM1128	GR2	LUVL01000269	ND	100

CEPA	GR	GENBANK	LOCUSTAG	ID (%)
LIM1819	GR19	LUUX01000251	ND	100
LIM1819	GR3_2	LUUX01000037	ND	96,2
LIM1819	GR58	LUUX01000385	ND	94,7
LIM1820	GR19	LUUY01000347	ND	100
LIM1820	GR58	LUUY01000673	ND	94,7
LIM3689	GR5	MANM01000508	A1D04_09360	98,7
LIM3695	GR14	MANN01000131	A1D09_17730	80,3
LIM3695	GR24	MANN01000151	A1D09_18015	99,4
LIM3695	GR4	MANN01000165	A1D09_18110	90,8
LIM3695	GR8	MANN01000168	A1D09_18125	86
LIM3732	GR3_2	MANP01000692	A1D07_01265	96,2
LIM3732	GR19	MANP01000622	A1D07_10115	100
LIM3732	GR14	MANP01000061	A1D07_18330	97,8
LIM3748	GR3_2	MANQ01001173	A1D06_07140	96,2
LIM3748	GR58	MANQ01000158	A1D06_13620	94,7
LIM891	GR2	LUUZ01000357	ND	100
LIM929	GR2	LUVB01000892	ND	100
LIM929	GR6	LUVB01000562	ND	99
LIM939	GR2	LUVD01001390	ND	100
LIM941	GR2	MANL01000556	A1D03_09835	100
LIM994	GR2	LUVA01000329	ND	100
LIM997	GR2	LUV01000537	ND	100
LIM552*	-	-	-	-
LIM565*	-	-	-	-
LIM1132*	-	-	-	-
ACB1*	-	-	-	-
AB17*	-	-	-	-
ACB_39*	-	-	-	-
A-7192*	-	-	-	-

Fonte: A autora

Legenda: Nos genomas das cepas marcadas em vermelhos não foram encontradas nenhuma proteína de replicação de plasmídeos. ND = Não disponível

APÊNDICE C – DIVERSIDADE MOLECULAR DOS PLASMÍDEOS DE *A. baumannii* DE CEPAS DO BRASIL

Cada sequência de plasmídeo recuperada dos genomas foi anotada quanto a várias características moleculares, incluindo o ST da cepa de origem, o tamanho do plasmídeo recuperado (em pb), a classificação da proteína Rep, a tipagem da proteína relaxase, a mobilidade predita do plasmídeo e a classificação do sistema toxina/antitoxina, quando presente. Além disso, as sequências recuperadas foram submetidas a uma comparação com outros plasmídeos para identificar plasmídeos intimamente relacionados aos recuperados. Os plasmídeos analisados também foram categorizados em unidades taxonômicas, que considera a identidade média de nucleotídeos entre eles. Todas essas características moleculares estão apresentadas no quadro a seguir:

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo Relacionado	COPLA/PTU	ANI
192_17	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
215_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
229_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
26_17	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
300_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
31_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
319_17	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
482_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
494_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
546_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
548_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
548_17	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
550_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
563_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
966_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
AB49	ST1	8830	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
Acb_16	ST1	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	100
ACI40	ST1	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
ACI42	ST1	8785	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
CCBH26789	ST1	10084	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	100
CCBH27135	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
CCBH28245	ST1	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	100
366_16	ST1	9230	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP050414	PTU-Pse7	99.9
A-71.193	ST1	9524	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP033519	PTU-Pse7	99.9
CCBH27458	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
CCBH28031	ST1	8730	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
101_16	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
181_17	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
64San	ST1	8880	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
66san	ST1	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
A1-360	ST1	9111	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
Ac576	ST1	7255	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP001183	PTU-Pse7	100
Aci50	ST1	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
Aci54	ST1	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
Aci55	ST1	8752	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
C1-874	ST1	9022	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
Acb_24	ST113	6591	GR2	-	não-mobilizável	-	CP014217	Nova (putativa) PTU	100
Acb_35	ST113	6591	GR2	-	não-mobilizável	-	CP014217	Nova (putativa) PTU	100
Acb_8	ST113	10527	GR2	-	não-mobilizável	-	KY617771	PTU não atribuída	-
Acb_29	ST113	8473	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	100
Acb_4	ST113	9468	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	100
Ab07	ST113	9461	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
Acb_44	ST113	8479	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
Acb_47	ST113	9529	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
Acb_33	ST113	11421	GR2	-	não-mobilizável	-	CP014217	PTU-Pse9	100
Acb_38	ST113	11427	GR2	-	não-mobilizável	-	CP014217	PTU-Pse9	100
Acb_36	ST113	11118	GR2	-	não-mobilizável	-	CP014217	PTU-Pse9	99.9
503_16	ST1447	16941	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
Acb_10	ST15	10957	GR2	-	não-mobilizável	-	CP014217	PTU não atribuída	-
Acb_12	ST15	12284	GR2	-	não-mobilizável	-	CP033870	PTU não atribuída	-
209_16	ST15	6922	GR2	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP033870	PTU-Pse7	100
Acb_3	ST15	5955	GR2	-	não-mobilizável	-	CP033870	PTU-Pse7	100
399_16	ST15	17796	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
479_16	ST15	11368	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
67_16	ST15	12947	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
804_16	ST15	12947	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
Acb_14	ST15	8473	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
Acb_37	ST15	15821	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
L071	ST15	12947	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
483_16	ST15	5768	GR2	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP033870	PTU-Pse7	100
606_16	ST15	6206	GR2	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP033870	PTU-Pse7	99.9
L006	ST20	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
207_18	ST25	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
276_17	ST25	9132	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
372_16	ST25	12947	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
545_16	ST25	12947	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
547_16	ST25	9097	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_021489	PTU-Pse7	99.9
763_16	ST25	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
872_16	ST25	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
886_16	ST25	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
Acb_41	ST25	9464	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
L070	ST25	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
A-71.198	ST25	8024	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
211_16	ST25	168959	GR2	MOBP	mobilizável	-	CP027531	PTU-Pse9	99.9
Ac56	ST374	13703	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK431775	PTU-Pse7	99.9
484_16	ST730	12969	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
927_16	ST730	12947	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
527_16	ST730	12940	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
CCBH15815	ST730	8753	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
541_17	ST79	7757	GR2	-	não-mobilizável	-	CP014217	PTU não atribuída	-
168_16	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
213_16	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
461_16	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
837_16	ST79	8986	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
Acb_18	ST79	8031	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	100
Acb_20	ST79	8978	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_021489	PTU-Pse7	100
Acb_6	ST79	7014	GR2	-	não-mobilizável	-	CP027124	PTU-Pse7	100
CCBH27449	ST79	6223	GR2	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP033870	PTU-Pse7	100
Ab107	ST79	8896	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_021489	PTU-Pse7	99.8
Ab25	ST79	8739	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP002523	PTU-Pse7	99.8

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
180_17	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
397_16	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
403_16	ST79	9097	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_021489	PTU-Pse7	99.9
572_16	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
808_16	ST79	9097	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_021489	PTU-Pse7	99.9
830_16	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
915_16	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
917_16	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
961_16	ST79	9224	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_021489	PTU-Pse7	99.9
Ab23	ST79	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
Ab28	ST79	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
Acb_17	ST79	8031	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
Acb_22	ST79	9461	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
Acb_28	ST79	8970	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_021489	PTU-Pse7	99.9
Acb_30	ST79	8970	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_021489	PTU-Pse7	99.9
Acb_31	ST79	8031	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
CCBH26689	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
CCBH26772	ST79	8286	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
CCBH27270	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
CCBH27570	ST79	11447	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP035053	PTU-Pse7	99.9
CCBH27624	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
CCBH27700	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
CCBH27848	ST79	8808	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
CCBH27996	ST79	8858	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
CCBH28803	ST79	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
CCBH28989	ST79	8731	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
LIM1013	ST79	7400	GR2	-	não-mobilizável	-	CP027244	PTU-Pse7	99.9
LIM891	ST79	8871	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
LIM929	ST79	8744	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027124	PTU-Pse7	99.9
LIM939	ST79	15337	GR2	-	não-mobilizável	-	MG954378	PTU-Pse7	99.9
LIM941	ST79	8861	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
LIM994	ST79	10523	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
LIM997	ST79	8239	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP002523	PTU-Pse7	99.9
499	ST79	8901	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
502	ST79	8901	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
891	ST79	8901	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
895	ST79	8464	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
923	ST79	8901	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
991	ST79	9057	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
A-71.189	ST79	8316	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	100
Acb_15	ST79	13276	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP020576	PTU-Pse7	99.9
LIM1011	ST79	5518	GR2	-	não-mobilizável	-	CP020576	PTU-Pse7	100
LIM1018	ST79	8375	GR2	-	não-mobilizável	-	CP020576	PTU-Pse7	99.9
LIM1029	ST79	8277	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP027529	PTU-Pse7	99.9
LIM1049	ST79	10643	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
LIM1099	ST79	10348	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
LIM1126	ST79	10603	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MK386683	PTU-Pse7	99.9
LIM1128	ST79	8735	GR2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026708	PTU-Pse7	99.9
630_16	ST1	21222	GR2+GR3_1	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MZ573927	PTU-Pse7	99.9
Ab112	ST1	21095	GR2+GR3_1	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MZ573927	PTU-Pse7	99.9
Ab124	ST1	21095	GR2+GR3_1	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MZ573927	PTU-Pse7	100
Acb_13	ST1	21095	GR2+GR3_1	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MZ573927	PTU-Pse7	99.9
Acb_19	ST1	21117	GR2+GR3_1	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MZ573927	PTU-Pse7	100
Acb_45	ST1	21095	GR2+GR3_1	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MZ573927	PTU-Pse7	100
Acb_9	ST1	21095	GR2+GR3_1	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MZ573927	PTU-Pse7	100
Acb_8	ST113	2229	GR3_1	-	não-mobilizável	-	CP121618	Nova (putativa) PTU	99.5
CCBH26881	ST1	14909	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
7024	ST1083	15507	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
9490	ST1083	14452	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MG520098	PTU-Pse7	99.9
Acb_1	ST113	10573	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
Acb_24	ST113	9585	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
Acb_33	ST113	10567	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
Acb_35	ST113	10573	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
Acb_36	ST113	10573	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
Acb_38	ST113	10573	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
Acb_8	ST113	15786	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	100
Ab03	ST15	9412	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MG520098	PTU não atribuída	-
Ab06	ST15	8559	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MG520098	PTU não atribuída	-
Acb_25	ST15	8510	GR4	MOBQ	mobilizável	-	MG520098	PTU não atribuída	-
Acb_34	ST15	7062	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MG520098	PTU não atribuída	-
Acb_37	ST15	7703	GR4	MOBQ	mobilizável	-	MG520098	PTU não atribuída	-
Acb_46	ST15	7065	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MG520098	PTU não atribuída	-
LIM3695	ST15	7760	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MG520098	PTU não atribuída	-
244_16	ST15	15996	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
261_16	ST15	11668	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
26MC	ST15	14909	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
359_16	ST15	11369	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
3aAS	ST15	14909	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
414.17	ST15	10028	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
4cAS	ST15	16637	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
606_16	ST15	9381	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
648_16	ST15	9953	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
697_16	ST15	12062	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
767_16	ST15	12122	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
914_16	ST15	10055	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
Acb_10	ST15	10131	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
Acb_12	ST15	9143	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
Acb_3	ST15	10287	GR4	MOBQ	mobilizável	-	MK323042	PTU-Pse7	100
Acb_43	ST15	10228	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
CCBH28910	ST15	15835	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
CCBH5233	ST15	10490	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
L053	ST15	10975	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
L060	ST15	11656	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
L19	ST15	10975	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
547_16	ST25	7830	GR4	MOBQ	mobilizável	-	MG520098	PTU não atribuída	-
Acb_41	ST25	7703	GR4	MOBQ	mobilizável	-	MG520098	PTU não atribuída	-
211_16	ST25	10209	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
CCBH26454	ST25	10209	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	98.4
CCBH28244	ST25	9136	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
808_16	ST79	7830	GR4	MOBQ	mobilizável	-	MG520098	PTU não atribuída	-
Acb_28	ST79	7703	GR4	MOBQ	mobilizável	-	MG520098	PTU não atribuída	-
Acb_30	ST79	7703	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MG520098	PTU não atribuída	-
CCBH27449	ST79	7830	GR4	MOBQ	mobilizável	-	MG520098	PTU não atribuída	-
541_17	ST79	11356	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
CCBH27628	ST79	10546	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	99.9
Acb_42	ST881	10572	GR4	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MK323042	PTU-Pse7	100
521_17	ST1	16772	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
Acb_21	ST113	16176	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
Acb_5	ST113	13781	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	CP091466	PTU-Pse7	99.9
Acb_7	ST15	15189	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
212_16	ST25	23481	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
768_16	ST25	17291	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
398_16	ST79	16916	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
410_17	ST79	16873	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
464_16	ST79	16800	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	OK546135	PTU-Pse7	99.9
478_16	ST79	16800	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
512_16	ST79	16800	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
540_17	ST79	16772	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
93_16	ST79	16800	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
A-71.191	ST79	16673	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
Acb_2	ST79	14113	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	ReIE/ParE	MN266872	PTU não atribuída	-
Acb_23	ST79	16673	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	OK546135	PTU-Pse7	99.9
Acb_26	ST79	16682	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	MN266872	PTU-Pse7	99.9
Acb_32	ST79	16673	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	OK546135	PTU-Pse7	99.9

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
Aci51	ST79	16937	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	OK546135	PTU-Pse7	99.9
CCBH28908	ST79	16673	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	AbkA/AbkB	OK546135	PTU-Pse7	99.9
Acb_40	ST881	14534	GR4+GR2	MOBQ	mobilizável	-	MN266872	PTU-Pse7	99.9
Aci50	ST1	86913	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	KJ493819	PTU-Pse5	99.4
ACI53	ST1	82571	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.4
Acb_1	ST113	80881	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
Acb_21	ST113	73943	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
Acb_24	ST113	65176	GR6	MOBF	conjugative	-	CP007580	PTU-Pse5	99.3
Acb_29	ST113	82808	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
Acb_33	ST113	75994	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
Acb_35	ST113	62155	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
Acb_36	ST113	74687	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.1
Acb_38	ST113	69314	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
Acb_4	ST113	62837	GR6	MOBF	conjugative	-	CP007580	PTU-Pse5	99.2
Acb_44	ST113	87347	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.3
Acb_47	ST113	79943	GR6	MOBF	conjugative	-	CP002524	PTU-Pse5	99.2
Acb_5	ST113	82264	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP007580	PTU-Pse5	99.2
Acb_8	ST113	83359	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	100
261_16	ST15	81227	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.5
CCBH5233	ST15	76621	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.4
916_16	ST151	110982	GR6	MOBF,MOBP	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	100
207_18	ST25	86948	GR6	MOBF,MOBP	conjugative	Zeta-TA	KJ493819	PTU-Pse5	99.4
763_16	ST25	81134	GR6	MOBF,MOBP	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
Ac56	ST374	82573	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.5
162_17	ST730	83928	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.9
484_16	ST730	76873	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP038264	PTU-Pse5	99.5
927_16	ST730	76688	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP038264	PTU-Pse5	99.5
168_16	ST79	72669	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP038264	PTU-Pse5	99.5
180_17	ST79	81447	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.4
213_16	ST79	73849	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP038264	PTU-Pse5	99.5
397_16	ST79	88721	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
461_16	ST79	84602	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
837_16	ST79	80946	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.2
915_16	ST79	82322	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP007580	PTU-Pse5	99.4
917_16	ST79	83522	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.6
961_16	ST79	84770	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.4
Ab107	ST79	45594	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP038264	PTU-Pse5	99
Ab28	ST79	79644	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP007580	PTU-Pse5	99.2
AB4353	ST79	71456	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP024578	PTU-Pse5	99
AB77	ST79	72478	GR6	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP024578	PTU-Pse5	98.9
LIM929	ST79	30935	GR6	MOBF	conjugative	-	CP002524	PTU-Pse5	99.9
CCBH26454	ST25	84499	GR6+GR2	MOBF,MOBP	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	99.4
E1-143	ST1	82318	GR6+GR2	MOBF	conjugative	Zeta-TA	CP002524	PTU-Pse5	100
L066	ST1	88784	GR6+GR2	MOBF	conjugative	Zeta-TA	KJ493819	PTU-Pse5	100
Aci54	ST1	13651	GR8	-	não-mobilizável	-	CP032138	PTU não atribuída	-
Ac576	ST1	1789	GR8	-	não-mobilizável	-	CP010400	PTU-Pse3	99.8
Aci55	ST1	2946	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU-Pse3	99.1
7024	ST1083	3605	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99.5
9490	ST1083	3605	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99.5
APC25	ST1278	6022	GR8	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP010400	PTU não atribuída	-
503_16	ST1447	3307	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	-
LIM3695	ST15	1745	GR8	-	não-mobilizável	-	CP010400	Nova (putativa) PTU	99.8
479_16	ST15	8352	GR8	-	não-mobilizável	-	LR026974	PTU não atribuída	99.8
67_16	ST15	4394	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99.1
767_16	ST15	6487	GR8	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP026126	PTU não atribuída	-
804_16	ST15	3307	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99
914_16	ST15	8091	GR8	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP026126	PTU não atribuída	-
Ab03	ST15	4101	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99.1
Ab06	ST15	3307	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99
Acb_10	ST15	5675	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	-
Acb_14	ST15	6360	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	-
Acb_43	ST15	6360	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	-

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
Acb_7	ST15	6360	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	-
L060	ST15	3561	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99.5
L071	ST15	3548	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99.1
359_16	ST15	3803	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU-Pse3	99.1
399_16	ST15	3307	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU-Pse3	99
697_16	ST15	3307	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU-Pse3	99
L053	ST15	3307	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU-Pse3	99
209_16	ST15	7443	GR8	-	não-mobilizável	-	CP122366	PTU-Pse7	99.9
483_16	ST15	14392	GR8	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP122366	PTU-Pse7	99.9
Acb_34	ST15	8423	GR8	-	não-mobilizável	-	KU869528	PTU-Pse7	99.7
Acb_46	ST15	12948	GR8	-	não-mobilizável	-	CP035053	PTU-Pse7	99.9
261_16	ST15	6915	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU-Pse9	99.9
916_16	ST151	3553	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99
A-71.190	ST162	3280	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99
156_16	ST163	8003	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99.8
484_16	ST730	3307	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99
927_16	ST730	3307	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU não atribuída	99
162_17	ST730	3059	GR8	-	não-mobilizável	-	CP010400	PTU-Pse3	99.8
527_16	ST730	6793	GR8	-	não-mobilizável	-	CP026126	PTU-Pse3	99
CCBH26772	ST79	5915	GR8	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP026126	PTU não atribuída	-
CCBH27449	ST79	7978	GR8	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	NC_017164	PTU-Pse7	99.9
928_16	ST15	17406	GR8_2+GR2	-	não-mobilizável	abkA/abkB	CP027529	PTU-Pse7	99.9
Acb_25	ST15	15014	GR8_2+GR2	-	não-mobilizável	abkA/abkB	CP027244	PTU-Pse7	99.9
CCBH27628	ST79	13593	GR8_2+GR2	-	não-mobilizável	RelE/ParE	CP033870	PTU não atribuída	-
319_17	ST1	116497	GR24	-	não-mobilizável	-	CP041590	PTU-Pse10	97.8
7024	ST1083	58519	GR24	-	não-mobilizável	-	CP018333	PTU-Pse10	97.7
9490	ST1083	56699	GR24	-	não-mobilizável	-	CP026128	PTU-Pse10	97.4
209_16	ST15	66031	GR24	-	não-mobilizável	-	CP018333	PTU-Pse10	97.8
359_16	ST15	121387	GR24	MOBP	mobilizável	-	CP010398	PTU-Pse10	99.9
479_16	ST15	38263	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.3
483_16	ST15	66031	GR24	-	não-mobilizável	-	CP018333	PTU-Pse10	99.9

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
606_16	ST15	54215	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.3
767_16	ST15	54217	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.1
804_16	ST15	65402	GR24	-	não-mobilizável	-	CP018333	PTU-Pse10	98.2
914_16	ST15	53764	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.2
928_16	ST15	66033	GR24	-	não-mobilizável	-	CP018333	PTU-Pse10	97.8
Ab03	ST15	89703	GR24	-	não-mobilizável	-	CP036284	PTU-Pse10	97.7
Ab06	ST15	85602	GR24	-	não-mobilizável	-	CP026128	PTU-Pse10	97.8
Acb_10	ST15	51884	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.5
Acb_12	ST15	46593	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.5
Acb_25	ST15	53216	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.4
Acb_3	ST15	54300	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.6
Acb_34	ST15	40063	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.2
Acb_37	ST15	25936	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	98.6
Acb_43	ST15	39933	GR24	-	não-mobilizável	-	CP033864	PTU-Pse10	99.9
Acb_46	ST15	41650	GR24	-	não-mobilizável	-	CP032217	PTU-Pse10	98.2
CCBH5233	ST15	64754	GR24	-	não-mobilizável	-	CP032217	PTU-Pse10	98.5
L053	ST15	76577	GR24	-	não-mobilizável	-	CP018333	PTU-Pse10	97.8
L019	ST15	77353	GR24	-	não-mobilizável	-	CP018333	PTU-Pse10	97.8
LIM3695	ST15	53277	GR24	-	não-mobilizável	-	CP036284	PTU não atribuída	-
Acb_41	ST25	105220	GR24	-	não-mobilizável	-	CP026128	PTU-Pse10	98.5
600_16	ST49	116156	GR24	MOBP	mobilizável	-	CP010398	PTU-Pse10	98.4
CCBH27270	ST79	135127	GR24+GR3_2	MOBP	mobilizável	-	CP010398	PTU-Pse10	98
Aci50	ST1	9666	GR3_2	-	não-mobilizável	-	CP007579	PTU não atribuída	-
LIM1819	ST107	13239	GR3_2	MOBP	mobilizável	-	CP015485	PTU não atribuída	-
LIM3732	ST107	3392	GR3_2	-	não-mobilizável	-	KT346360	PTU-Pse6	93.7
Ab804	ST107	11844	GR3_2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	KT346360	PTU-Pse7	99.9
LIM3748	ST317	14248	GR3_2	MOBQ	mobilizável	-	CP023300	PTU não atribuída	-
Ab18	ST317	11841	GR3_2	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	KT346360	PTU-Pse7	98.8
CCBH28194	ST78	30649	GR3_2	-	não-mobilizável	-	CP003908	Nova (putativa) PTU	99.9
AB5375	ST78	43087	GR3_2	-	não-mobilizável	-	CP003908	PTU-Pse9	99.9
AB4332	ST78	42907	GR3_2	-	não-mobilizável	-	CP003908	PTU-Pse9	99.9

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
917_16	ST79	4789	GR3_2	-	não-mobilizável	-	MF399199	Nova (putativa) PTU	100
CCBH27996	ST79	26471	GR3_2	-	não-mobilizável	-	AM261760	PTU não atribuída	100
CCBH27624	ST79	25691	GR3_2	-	não-mobilizável	-	AF479774	PTU não atribuída	100
915_16	ST79	4789	GR3_2	-	não-mobilizável	-	MF399199	PTU não atribuída	-
Ab804	ST107	2928	GR58	-	não-mobilizável	-	CP088898	PTU não atribuída	-
LIM1819	ST107	3018	GR58	-	não-mobilizável	-	CP051879	PTU não atribuída	-
LIM1820	ST107	3018	GR58	-	não-mobilizável	-	CP051879	PTU não atribuída	-
Ab07	ST113	2678	GR58	-	não-mobilizável	-	CP061697	PTU não atribuída	-
Acb_1	ST113	2678	GR58	-	não-mobilizável	-	CP061697	PTU não atribuída	-
Acb_35	ST113	2678	GR58	-	não-mobilizável	-	CP061697	PTU não atribuída	-
Acb_4	ST113	2678	GR58	-	não-mobilizável	-	CP061697	PTU não atribuída	-
Acb_44	ST113	2678	GR58	-	não-mobilizável	-	CP061697	PTU não atribuída	-
Acb_47	ST113	2678	GR58	-	não-mobilizável	-	CP061697	PTU não atribuída	-
Acb_8	ST113	2678	GR58	-	não-mobilizável	-	CP061697	PTU não atribuída	-
156_16	ST163	2824	GR58	-	não-mobilizável	-	CP051874	PTU não atribuída	-
Ab18	ST317	2928	GR58	-	não-mobilizável	-	CP088898	PTU não atribuída	-
LIM3748	ST317	3018	GR58	-	não-mobilizável	-	CP051879	PTU não atribuída	-
ACI42	ST1	1649	GR1	-	não-mobilizável	-	MK386684	PTU não atribuída	-
Aci50	ST1	2278	GR1	-	não-mobilizável	-	MK386684	PTU não atribuída	-
ACI53	ST1	2275	GR1	-	não-mobilizável	-	MK386684	PTU não atribuída	-
Aci55	ST1	2257	GR1	-	não-mobilizável	-	MK386684	PTU não atribuída	-
CCBH28031	ST1	2278	GR1	-	não-mobilizável	-	MK386684	PTU não atribuída	-
804_16	ST15	2972	GR14	-	não-mobilizável	-	CP113449	PTU não atribuída	-
Ab03	ST15	3634	GR14	-	não-mobilizável	-	CP113449	PTU não atribuída	-
Ab06	ST15	2657	GR14	-	não-mobilizável	-	CP113449	PTU não atribuída	-
LIM3695	ST15	2975	GR14	-	não-mobilizável	-	CP113449	PTU não atribuída	-
LIM3732	ST107	2856	GR14	-	não-mobilizável	-	CP021783	PTU não atribuída	-
Ab804	ST107	3941	GR19	MOBV	mobilizável	-	-	PTU não atribuída	-
LIM1819	ST107	3788	GR19	MOBV	mobilizável	-	-	PTU não atribuída	-
LIM1820	ST107	4045	GR19	MOBV	mobilizável	-	-	PTU não atribuída	-
LIM3732	ST107	4054	GR19	MOBV	mobilizável	-	-	PTU não atribuída	-

Cepa/ Plasmídeo	ST	Tamanho	Rep	MOB	Mobilidade predita	Sistema TA	Plasmídeo relacionado	COPLA/PTU	ANI
LIM3689	ST32	3425	GR5	-	não-mobilizável	-	LN865144	Nova (putativa) PTU	98.1
499	ST79	5470	GR7	MOBQ	mobilizável	-	CP023023	PTU não atribuída	-
502	ST79	5470	GR7	MOBQ	mobilizável	-	CP023023	PTU não atribuída	-
211_16	ST25	108246	GR30	-	não-mobilizável	HicAB	CP027608	PTU não atribuída	-
212_16	ST25	108246	GR30	-	não-mobilizável	HicAB	CP027608	PTU não atribuída	-
547_16	ST25	108246	GR30	-	não-mobilizável	HicAB	CP027608	PTU não atribuída	-
162_17	ST730	56918	GR36	-	não-mobilizável	Phd/YoeB	CP039342	PTU não atribuída	-
207_18	ST25	55482	GR36	-	não-mobilizável	Phd/YoeB	CP039342	PTU não atribuída	-
Ac56	ST374	55356	GR36	-	não-mobilizável	Phd/YoeB	CP039342	PTU não atribuída	-
CCBH27570	ST79	6563	GR11	MOBQ	mobilizável	-	CP042561	PTU não atribuída	-
CCBH27700	ST79	6386	GR11	MOBQ	mobilizável	-	CP042561	PTU não atribuída	-
ACI53	ST1	12203	GR12	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	CP026417	PTU não atribuída	99.9
APC25	ST1278	12432	GR12	MOBQ	mobilizável	YafQ/RelB	CP027252	PTU não atribuída	-
CCBH28083	ST848	15357	GR12	MOBQ	mobilizável	-	CP033752	PTU não atribuída	-
CCBH27570	ST79	8084	GR20	MOBQ	mobilizável	-	MZ573927	PTU não atribuída	97.1
CCBH27700	ST79	9128	GR20	MOBQ	mobilizável	-	MZ573927	PTU não atribuída	98.6
L019	ST15	15806	GR15	MOBQ	mobilizável	HipA/B	CP032136	PTU não atribuída	-
366_16	ST1	9230	GR26	-	não-mobilizável	AbkA/AbkB	MZ573927	Nova (putativa) PTU	91.6
AB77	ST79	5463	GR27	MOBQ	mobilizável	YafQ/RelB	CP026340	Nova (putativa) PTU	-
APC25	ST1278	85155	GR31	MOBP	mobilizável	HipA,RelE	-	PTU não atribuída	-

Fonte: A autora

Legenda: Plasmídeo/Cepa - Cepa de *A. baumannii* na qual o plasmídeo foi encontrado. Tamanho- Tamanho do plasmídeo recuperado em pares de bases. Rep- Grupos de plasmídeos de acordo com grupo de homologia (GR) da proteína Rep. MOB – tipagem da relaxase e a mobilidade predita de cada plasmídeo. Sistema TA – Sistema Toxina-Antitoxina identificado. Plasmídeo Relacionado – Número de acesso de plasmídeos no GenBank/NCBI relacionado ao plasmídeo encontrado. COPLA/PTU – Unidade Taxonômica de Plasmídeo atribuída ANI – Maior valor de ANI encontrado para um plasmídeo de referência da mesma PTU em porcentagem.

APÊNDICE D – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO RELACIONADO A TESE

REVISTA: *Pathogens and Disease*

DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftad022>

OXFORD
ACADEMIC

Journals

Books

PATHOGENS AND DISEASE

JOURNAL ARTICLE ACCEPTED MANUSCRIPT

High prevalence of GR2 and GR4 plasmids in *Acinetobacter baumannii* strains from Brazil

Get access >

Beatriz Souza Toscano de Melo, Danilo Elias Xavier, Nilma Cintra Leal,
Túlio de Lima Campos ✉

Pathogens and Disease, ftad022, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftad022>

Published: 02 September 2023

“ Cite Permissions Share ▾

Abstract

Acinetobacter baumannii is Gram-negative pathogen with extensive role in healthcare-associated infections (HAIs). Plasmids in this species are important carriers of antimicrobial resistance genes. In this work we investigated the plasmids of 227 Brazilian *A. baumannii* genomes. A total of 389 plasmid sequences with 424 Rep proteins typed to 22 different homology groups (GRs) were identified. The GR2 plasmid group was the most predominant (40.6%), followed by the GR4 group (16.7%), representing ~57% of all plasmids. There is a wide distribution of plasmids among the isolates and most strains carry more than one plasmid. Our analyses revealed a significant prevalence of GR4 plasmids in Brazilian *A. baumannii* genomes carrying several antimicrobial resistance genes, notably to carbapenem (39,43%). These plasmids harbor a MOB_Q relaxase that might confer increased spreading potential in the environment. Most plasmids of the predominant groups belong to the same plasmid taxonomic unit (PTU-Pse7) and have a AbkA/AbkB toxin-antitoxin system that has a role in plasmid stability and dissemination of carbapenem resistance genes. The results of this work should contribute to our understanding of the molecular content of plasmids in a large and populous country, highlighting the importance of genomics for enhanced epidemiological surveillance.

Keywords: *Acinetobacter*, plasmid replicase, plasmid typing, Rep protein, antimicrobial resistance, carbapenem resistance

Issue Section: Research article