

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

BÁRBARA RIBEIRO MENDONÇA

Genômica Comparativa de Isolados de *Enterobacter* spp. com Ênfase em Genes de
Resistência Antimicrobiana

Uberlândia

2026

BÁRBARA RIBEIRO MENDONÇA

Genômica Comparativa de Isolados de *Enterobacter* spp. com Ênfase em Genes de
Resistência Antimicrobiana

Trabalho de Conclusão de Curso à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Zootecnia

Orientador: Richard Costa Polveiro

Uberlândia
2026

BÁRBARA RIBEIRO MENDONÇA

Genômica Comparativa de Isolados de *Enterobacter* spp. com Ênfase em Genes de
Resistência Antimicrobiana

Trabalho de Conclusão de Curso à Faculdade
de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Zootecnia

Uberlândia, 20/07/2026

Banca Examinadora:

Richard Costa Polveiro – Orientador – FMVZ/UFU

Daise Aparecida Rossi – FMVZ/UFU

Flávio Tetsuo Sasaki – IBTEC/UFU

Dedico este trabalho à minha família, pelo apoio, amor e compreensão ao longo de toda essa jornada. Em especial, ao meu filho, que é minha maior motivação, fonte de força e inspiração para nunca desistir dos meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Richard o incentivo, a motivação e a orientação.

Aos colegas com quem conquistei ao decorrer da jornada acadêmica, e em especial à Maria Theresa e à Lilian.

À Nossa Senhora, que sempre esteve comigo.

À minha família e ao meu filho, Gael, por serem minha maior motivação, força e porto seguro ao longo de toda essa jornada.

“Não te envergonhes se, às vezes, animais
estejam mais próximos de ti do que pessoas.

Eles também são teus irmãos.”

São Francisco de Assis

RESUMO

A resistência antimicrobiana configura-se como uma das principais ameaças à saúde pública global, impactando diretamente a eficácia dos tratamentos e elevando as taxas de morbidade e mortalidade. Nesse contexto, a abordagem de Saúde Única destaca a interconexão entre saúde humana, animal e ambiental, sendo essencial para a compreensão da disseminação de microrganismos resistentes. Dentre esses, bactérias do gênero *Enterobacter*, especialmente aquelas pertencentes ao complexo *Enterobacter cloacae*, apresentam relevância devido à sua ampla distribuição e capacidade de adquirir e disseminar genes de resistência aos antimicrobianos. O presente estudo analisou, por meio da genômica comparativa, a diversidade genética e o perfil de resistência antimicrobiana de 51 genomas de *Enterobacter hormaechei*, com ênfase na cepa HOVB2, integrando isolados de origem humana, animal e ambiental obtidos do NCBI. Foram realizadas montagem, anotação genômica, identificação do resistoma, viruloma e elementos genéticos móveis, além de inferências taxonômicas e filogenômicas por meio de ferramentas como ANI e análise de pangenoma. A confirmação taxonômica por ANI (identidade entre 94,68% e 100% entre todos os genomas) validou que todos os isolados pertenciam à espécie *E. hormaechei*. O pangenoma revelou arquitetura aberta, com 11.743 genes totais, dos quais apenas 26,5% (3.109 genes) compuseram o core genome, 4.052 genes exclusivos concentraram-se na Interface Clínica Humana e 4.201 genes acessórios (35,7%) foram compartilhados entre duas ou mais interfaces. A análise do plasmidoma e do viroma indicou predominância das famílias de replicons IncF e IncHI2 e de bacteriófagos temperados na interface clínica, sugerindo papel ativo desses elementos móveis na disseminação de determinantes de resistência. A filogenômica não revelou segregação clonal nítida por nicho ecológico, e o resistoma mostrou mecanismos basais (efluxo RND, AmpC intrínseca) amplamente compartilhados entre interfaces, enquanto as carbapenemases, embora predominantes na interface clínica, também foram detectadas nas interfaces animal e ambiental/silvestre. Os resultados reforçam o conceito de Saúde Única e apontam para a necessidade de programas de vigilância genômica integrada entre as frentes humana, animal e ambiental para o monitoramento e controle da disseminação da resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: resistência antimicrobiana; *Enterobacter hormaechei*; genômica comparativa; Saúde Única; pangenoma.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is recognized as one of the major global public health threats, directly impacting treatment effectiveness and increasing morbidity and mortality rates. In this context, the One Health approach highlights the interconnection between human, animal, and environmental health, being essential for understanding the dissemination of resistant microorganisms. Among these, bacteria of the genus *Enterobacter*, particularly those belonging to the *Enterobacter cloacae* complex, are highly relevant due to their wide distribution and their ability to acquire and disseminate antimicrobial resistance genes. This study analyzed, through comparative genomics, the genetic diversity and antimicrobial resistance profile of 51 *Enterobacter hormaechei* genomes, with emphasis on strain HOVB2, integrating isolates of human, animal, and environmental origin obtained from NCBI. Genome assembly, genomic annotation, and identification of the resistome, virulome, and mobile genetic elements were performed, together with taxonomic and phylogenomic inferences using ANI and pangenome analysis. Taxonomic confirmation by ANI (identity ranging from 94.68% to 100% across all genomes) validated that all isolates belonged to *E. hormaechei*. The pangenome showed an open architecture, comprising 11,743 total genes, of which only 26.5% (3,109 genes) formed the core genome, while 4,052 genes exclusive to the human clinical interface and 4,201 accessory genes (35.7% of the pangenome) were shared between two or more interfaces. Plasmidome and virome analyses indicated a predominance of IncF and IncHI2 replicon families and of temperate bacteriophages in the clinical interface, suggesting an active role of these mobile elements in the dissemination of resistance determinants. Phylogenomics revealed no clear clonal segregation by ecological niche, and the resistome showed basal mechanisms (RND efflux, intrinsic AmpC) broadly shared across interfaces, while carbapenemases, although predominant in the clinical interface, were also detected in the animal and environmental/wildlife interfaces. These results reinforce the One Health concept and point to the need for integrated genomic surveillance programs across the human, animal, and environmental fronts to monitor and control the dissemination of antimicrobial resistance.

Keywords: antimicrobial resistance; *Enterobacter hormaechei*; comparative genomics; One Health; pangenome.

LISTA DE FIGURAS E IMAGENS

Figura 1 – Clustermap de ANI dos 51 genomas de *E. hormaechei* com destaque para a CEPA_HOVB2.

Figura 2 – Perfil de Genes de Resistência (AMR) por Interface Epidemiológica.

Figura 3 – Perfil de mobilidade dos elementos plasmidiais preditos pelo MOB-suite nas três interfaces ecológicas sob a ótica de Saúde Única.

Figura 4 – Distribuição do estilo de vida de bacteriófagos de acordo com as interfaces epidemiológicas de Saúde Única (One Health).

Figura 5 – Divisão quantitativa do pangenoma total de *Enterobacter hormaechei* mapeado através das interfaces clínicas, animais e ambientais.

Figura 6 – Árvore filogenômica de máxima verossimilhança de 51 isolados de *Enterobacter* spp. baseada no alinhamento de nucleotídeos do core genome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades dos isolados de *Enterobacter hormaechei* analisados no presente trabalho.

Tabela 2 – Atributos de anotação e perfil funcional dos isolados de *Enterobacter hormaechei* obtidos via Bakta, estruturados segundo as vertentes da Saúde Única.

Tabela 3 – Comparativo de prevalência e percentuais dos fatores-chave do resistoma global de *Enterobacter hormaechei* distribuídos por interface epidemiológica.

Tabela 4 – Distribuição e quantitativo bruto dos níveis de mobilidade plasmidial segundo a interface ecológica correspondente.

Tabela 5– Valores absolutos e perfil de ciclo de vida dos elementos de bacteriófagos encontrados sob as interfaces da Saúde Única (One Health).

Tabela 6 – Distribuição quantitativa dos replicons plasmidiais identificados pelo PlasmidFinder por interface epidemiológica.

Tabela 7 – Distribuição dos estilos de vida preditos pelo PhaTYP para os elementos fágicos identificados pelo PhaBox, por interface epidemiológica.

Tabela 8 – Classificação taxonômica resumida dos elementos fágicos identificados pelo PhaBox, segundo o gênero viral e o hospedeiro bacteriano preditos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RAM – *Antimicrobial Resistance* (Resistência Antimicrobiana)

ANI – *Average Nucleotide Identity* (Identidade Nucleotídica Média)

CARD-RGI – *Comprehensive Antibiotic Resistance Database - Resistance Gene Identifier*

CEC – Complexo *Enterobacter cloacae* (*Enterobacter cloacae* complex)

cgMLST – *core genome Multilocus Sequence Typing*

IQ-TREE – *Efficient Phylogenomics Software by Maximum Likelihood*

iTOL – *Interactive Tree Of Life*

MDR – *Multidrug-Resistant* (Multirresistente)

NCBI – *National Center for Biotechnology Information*

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PAN-BR – Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única

PAN-BR AGRO – Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária

T1SS–T6SS – *Type I to Type VI Secretion Systems* (Sistemas de Secreção do Tipo I ao Tipo VI)

TYGS – *Type Strain Genome Server*

VFDB – *Virulence Factors Database*

WGS – *Whole Genome Sequencing* (Sequenciamento Genômico Completo)

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

WOAH – *World Organisation for Animal Health* (Organização Mundial de Saúde Animal)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3 METODOLOGIA

4 RESULTADOS

5 DISCUSSÃO

6 CONCLUSÃO

58

APÊNDICE A – QUADRO GERAL DE METADADOS DOS GENOMAS

67

**APÊNDICE B – RELAÇÃO COMPLETA DE GÊNEROS VIRAIS E HOSPEDEIROS
BACTERIANOS PREDITOS PELO PHABOX (TABELA SUPLEMENTAR S2)**

71

1 INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos, a resistência aos antimicrobianos (RAM) tem se consolidado como uma das principais ameaças à saúde global, resultando na redução da eficácia dos tratamentos e contribuindo para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade (World Organisation for Animal Health, 2026; Centers for Disease Control and Prevention, 2024). Esse fator não se restringe aos ambientes clínicos, estando associado à interação entre humanos, animais e o meio ambiente, o que reforça a importância da abordagem de Saúde Única.

Nesse contexto, bactérias do gênero *Enterobacter* destacam-se pela ampla distribuição em diferentes ambientes, incluindo água, solo, animais e seres humanos (Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019). Esses microrganismos possuem relevância em infecções oportunistas, especialmente em ambientes hospitalares, além de apresentarem elevada capacidade de adquirir, acumular e disseminar genes de resistência antimicrobiana, frequentemente associados a elementos genéticos móveis, o que favorece sua adaptação a diferentes nichos ecológicos (Odey et al. 2024).

A genômica comparativa apresenta-se como uma abordagem essencial para o entendimento da diversidade genética, permitindo a identificação de padrões de resistência, mecanismos evolutivos e rotas de disseminação. Dessa forma, contribui para uma análise integrada aos pilares da Saúde Única: humano, animal e ambiental.

Os isolados do Complexo *Enterobacter cloacae* (CEC) representam um desafio emergente tanto em ambientes hospitalares quanto em sistemas de produção animal, devido à sua ampla distribuição e ao potencial de multirresistência. Esses microrganismos apresentam identificação fenotípica complexa e circulam em unidades de terapia intensiva, fazendas, granjas, instalações veterinárias e unidades de processamento de alimentos, impactando o controle de infecções hospitalares, a biossegurança, o desempenho zootécnico e a segurança alimentar (Centers for Disease Control and Prevention, 2024; Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2026).

Nesse cenário, a presente pesquisa investiga a genômica comparativa de linhagens de *Enterobacter hormaechei*, priorizando a detecção e o exame de marcadores de resistência aos antimicrobianos, determinantes de virulência e plataformas de mobilidade gênica em variados nichos ambientais brasileiros. Sob tal ótica, propõe-se o seguinte questionamento: a aplicação de ferramentas de genômica comparativa e análise de pangenoma na cepa HOVB2, em conjunto com sequências genômicas de interfaces clínica, animal e ambiental, possibilita a

validação taxonômica rigorosa, a caracterização da fluidez do resistoma, viruloma, plasmidoma e viroma, bem como a dedução de trajetórias evolutivas e rotas de dispersão nessas frentes, ressaltando a identidade genômica deste isolado perante a diversidade da espécie?

Parte-se da hipótese de que a cepa HOVB2 pertence ao CEC, possivelmente à espécie *E. hormaechei*, apresentando perfil multirresistente (MDR), com destaque para genes como *ampC* e determinantes plasmidiais, além de fatores relacionados à persistência ambiental, como adesão, formação de biofilme e sistemas de secreção. Espera-se que análises de genoma completo (WGS), incluindo ANI e pangenoma, permitam seu enquadramento taxonômico refinado e sua associação filogenética com linhagens de origem veterinária e produtiva.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Importância da resistência antimicrobiana no Brasil

A RAM representa um dos principais desafios para a saúde humana, a saúde animal e a produção de alimentos, pois compromete a eficácia dos antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções bacterianas em diferentes espécies. Em animais de produção, a RAM pode dificultar o controle de enfermidades bacterianas, aumentar a morbidade e a mortalidade, favorecer o descarte de animais, reduzir o desempenho produtivo e elevar os custos com tratamento, manejo sanitário e biossegurança. Em humanos, estima-se que, em 2019, aproximadamente 4,95 milhões de mortes estejam associadas à RAM (Murray et al., 2022). No setor pecuário, modelos econômicos recentes indicam que a progressão da RAM pode gerar perdas acumuladas de aproximadamente US\$ 318 bilhões na produção animal até 2040, além de impactos econômicos globais mais amplos, reforçando a importância de estratégias integradas de vigilância, prevenção, diagnóstico, biossegurança e uso prudente de antimicrobianos sob a perspectiva de Saúde Única (Acosta et al., 2026; Van Boeckel et al., 2019).

No Brasil, a RAM constitui um desafio crescente para a saúde pública, a saúde animal e a produção de alimentos, especialmente pela pressão seletiva exercida pelo uso inadequado ou excessivo de antimicrobianos na medicina humana, na medicina veterinária e nos sistemas de produção animal. Esse cenário favorece a seleção, manutenção e disseminação de bactérias resistentes, comprometendo a efetividade dos tratamentos, aumentando os custos sanitários e produtivos e ampliando os riscos associados à circulação de microrganismos multirresistentes entre animais, seres humanos, alimentos e ambiente (Rabello et al., 2020; Fontenele; Costa, 2023). Além dos impactos sanitários, a RAM também passou a representar uma preocupação comercial para a cadeia brasileira de produtos de origem animal. A União Europeia ampliou suas exigências para a importação de animais e produtos de origem animal, proibindo a entrada de produtos provenientes de sistemas que utilizem determinados antimicrobianos como promotores de crescimento ou substâncias reservadas ao tratamento de infecções humanas. Nesse contexto, a retirada do Brasil da lista de países autorizados para determinados produtos de origem animal, com efeitos previstos a partir de 3 de setembro de 2026, evidencia que o controle da RAM deixou de ser apenas uma questão terapêutica e passou a integrar critérios de acesso a mercados internacionais, rastreabilidade, certificação sanitária e

competitividade agropecuária (European Union, 2019; European Commission, 2023; European Commission, 2026).

As ações de enfrentamento da RAM vêm sendo estruturadas sob a perspectiva de Saúde Única, considerando a conexão entre saúde humana, saúde animal, produção agropecuária, alimentos e ambiente. Nesse contexto, o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito de Uma Só Saúde (PAN-BR) orienta medidas voltadas à vigilância, prevenção e controle da RAM, ao fortalecimento dos laboratórios, à produção de dados epidemiológicos e ao uso prudente de antimicrobianos. Essas ações envolvem diferentes setores institucionais, incluindo o Ministério da Saúde, a Anvisa e o Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), este último por meio do PAN-BR Agro e de programas de vigilância e monitoramento da RAM na agropecuária. Essa organização está alinhada às recomendações internacionais da Organização Mundial da Saúde (OMS), da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Organização Mundial de Saúde Animal (WOAH/OMSA, antiga OIE), que reconhecem a RAM como um problema multissetorial que afeta humanos, animais, plantas, alimentos e ecossistemas (Brasil, 2026; Ministério da Agricultura e Pecuária, 2023; Organização Pan-Americana da Saúde, 2024; World Health Organization, 2024; World Organisation for Animal Health, 2025).

Entre os microrganismos de interesse nesse cenário, destacam-se as espécies do complexo *E. cloacae*, especialmente *E. hormaechei*. Embora seja frequentemente associada a infecções relacionadas à assistência à saúde, essa espécie também merece atenção em estudos de Saúde Única devido à sua ampla capacidade de adquirir, manter e disseminar genes de resistência em diferentes contextos ecológicos. *E. hormaechei* pode apresentar resistência mediada por beta-lactamases de espectro estendido, *AmpC* e carbapenemases, além de outros determinantes associados à multirresistência. Em animais, alimentos, ambientes agropecuários e serviços veterinários, bactérias da ordem Enterobacterales podem atuar como reservatórios e veículos de genes de resistência, favorecendo a circulação desses determinantes entre animais, humanos e ambiente. Dessa forma, a caracterização fenotípica e genômica dos mecanismos de resistência presentes em *E. hormaechei* é fundamental para compreender a dinâmica de disseminação da RAM e subsidiar estratégias de vigilância, prevenção, biossegurança e uso racional de antimicrobianos em uma abordagem integrada de Saúde Única (Davin-Regli et al., 2019; Yeh et al., 2022; Zaitsev et al., 2022; Ramírez-Castillo et al., 2023).

2.2. Impactos da resistência antimicrobiana na produção mundial de alimentos

A RAM representa um dos desafios na produção mundial de alimentos, pois compreende a saúde animal, a segurança dos alimentos e a sustentabilidade dos sistemas produtivos. O uso de antimicrobianos na produção animal tem como papel o tratamento, controle e prevenção de doenças infecciosas, com impacto direto no bem-estar dos animais e na manutenção da produtividade. Contudo, o uso excessivo ou inadequado destes medicamentos favorece a seleção de bactérias resistentes na cadeia de produção de alimentos (Odey et al. 2024).

A cadeia produtiva de alimentos pode estabelecer uma via de disseminação de microrganismos resistentes. Bactérias resistentes e determinantes genéticos de resistência podem circular entre animais, seres humanos, alimentos e ambientes associados à cadeia produtiva durante as etapas de produção, processamento, transporte e comercialização de produtos de origem animal. Esses determinantes podem estar associados a elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, que favorecem sua disseminação entre bactérias. Nesse contexto, o ambiente atua como reservatório e via de dispersão, podendo favorecer a persistência, a seleção e a disseminação de microrganismos resistentes sob determinadas condições ecológicas, sanitárias e produtivas (Partridge et al., 2018; Fernández-Trapote et al., 2024; United Nations Environment Programme, 2023). Sem esquecer dos alimentos de origem vegetal que podem ser contaminados por água da irrigação, solo ou fertilizantes que contenham resíduos de origem animal ou humana, ampliando assim a circulação de bactérias resistentes em diferentes cenários (Odey et al., 2024; Centers for Disease Control and Prevention, 2024).

A contaminação ambiental desempenha um papel importante na disseminação de resistência antimicrobiana. Resíduos antimicrobianos, dejetos dos animais, efluentes domésticos e resíduos da indústria farmacêutica podem introduzir antibióticos e bactérias resistentes no solo e nos recursos hídricos. Esse cenário favorece a transferência horizontal de genes de resistência entre diferentes espécies bacterianas, fazendo que a disseminação da RAM seja ampliada e consequentemente aumentando os riscos para saúde humana, animal e ambiental (Centers for Disease Control and Prevention, 2024).

Além dos impactos sanitários, a RAM causa prejuízos econômicos relevantes ao setor agroalimentar. Em sistemas de produção animal, a redução da eficácia dos tratamentos pode aumentar a morbidade e a mortalidade dos animais, comprometer o desempenho produtivo, elevar os custos com medicamentos, diagnóstico, biossegurança e controle sanitário, além de

gerar perdas associadas ao descarte de animais, condenação de produtos e restrições ao comércio internacional. Esses efeitos comprometem a sustentabilidade da produção de alimentos e reforçam a necessidade de estratégias integradas para reduzir a seleção e a disseminação de microrganismos resistentes ao longo da cadeia produtiva (Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2021; World Organisation for Animal Health, 2024).

Dessa forma, a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA/IAEA), em parceria com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), tem destacado a importância de abordagens multidisciplinares para o enfrentamento da RAM nos sistemas agroalimentares. A atuação do Centro Conjunto FAO/AIEA de Técnicas Nucleares na Alimentação e Agricultura inclui o apoio ao desenvolvimento e à aplicação de técnicas nucleares, isotópicas, moleculares e biotecnológicas voltadas ao monitoramento de resíduos de antimicrobianos em alimentos e resíduos da produção animal, à caracterização de bactérias resistentes e genes de resistência e ao fortalecimento de programas de vigilância. Essas ferramentas contribuem para a geração de dados técnicos, para a formulação de políticas públicas, para a segurança dos alimentos e para a sustentabilidade da produção agropecuária. Assim, o monitoramento contínuo da RAM e dos resíduos de antimicrobianos constitui uma estratégia essencial para preservar a eficácia dos antimicrobianos, proteger a saúde animal e humana, reduzir perdas produtivas e minimizar os impactos sanitários e econômicos associados à disseminação de microrganismos resistentes (International Atomic Energy Agency, 2023; Shifotoka, 2024; Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2025).

2.3. Importância global da resistência antimicrobiana, com ênfase no Brasil e em Minas Gerais

A RAM é reconhecida como uma das principais ameaças à saúde global do século XXI, afetando a saúde humana, a saúde animal, a segurança dos alimentos e o meio ambiente. A disseminação de microrganismos resistentes reduz a eficácia dos tratamentos disponíveis, aumenta a morbidade e a mortalidade associadas às infecções e gera impactos econômicos expressivos para os sistemas de saúde e para os setores produtivos. Diante desse cenário, organismos internacionais como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (WOAH) têm reforçado a necessidade de estratégias integradas baseadas na

abordagem de Saúde Única (One Health), reconhecendo que a resistência antimicrobiana é um problema que ultrapassa fronteiras geográficas e setores de atuação (WHO, 2023; FAO, 2024; WOA, 2024).

No Brasil, a RAM representa um dos principais desafios para a saúde pública, a medicina veterinária, a zootecnia e a produção de alimentos. A redução da eficácia dos antimicrobianos no tratamento de infecções bacterianas aumenta o risco de falhas terapêuticas, prolonga os quadros clínicos, eleva os custos sanitários e favorece a manutenção e a disseminação de bactérias resistentes em rebanhos, alimentos, ambientes agropecuários e ecossistemas associados. Nesse contexto, o zootecnista exerce papel importante na adoção de estratégias de manejo e prevenção que favorecem o uso racional de antimicrobianos e auxiliam no controle da disseminação da resistência bacteriana. O enfrentamento desse problema envolve a atuação integrada de médicos-veterinários e zootecnistas, associada ao diagnóstico adequado, à biossegurança, ao bem-estar animal, ao manejo nutricional, à prevenção de enfermidades e à sustentabilidade dos sistemas produtivos. Como resposta a esse cenário, o Brasil estruturou o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos (PAN-BR), articulado a iniciativas setoriais como o PAN-BR Agro, coordenado pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA). Essas estratégias seguem recomendações internacionais da OPAS/OMS e da WOA, reforçando que o enfrentamento da resistência antimicrobiana exige ações integradas entre saúde humana, saúde animal, produção agropecuária, alimentos e ambiente (Brasil, 2026; Ministério da Agricultura e Pecuária, 2023; Pan American Health Organization, 2025; World Organisation for Animal Health, 2025).

No setor agropecuário, o uso de antimicrobianos permanece necessário para o tratamento de infecções bacterianas em animais de produção e, em situações específicas e tecnicamente justificadas, para o controle de enfermidades sob supervisão profissional. Entretanto, o uso excessivo, inadequado ou sem critérios técnicos favorece a seleção de bactérias resistentes, que podem circular entre animais, seres humanos, alimentos e ambientes associados às cadeias produtivas. Nesse contexto, o MAPA desempenha papel central por meio do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária (AgroPrevine), instituído pela Instrução Normativa MAPA nº 41/2017, do PAN-BR Agro, atualmente em sua segunda etapa para o período de 2023 a 2027, e do Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária. Essas iniciativas buscam fortalecer a vigilância, a geração de dados, a análise

de risco, o uso prudente de antimicrobianos e a adoção de boas práticas de manejo, nutrição, bem-estar animal, biosseguridade e controle sanitário nas cadeias produtivas, envolvendo médicos-veterinários, zootecnistas, produtores, indústria e serviços oficiais de defesa agropecuária (Brasil, 2017; Brasil, 2023; MAPA, 2023).

No contexto de Minas Gerais, a vigilância da resistência antimicrobiana assume relevância estratégica devido à importância do estado na agropecuária brasileira e à diversidade de cadeias produtivas nele estabelecidas. Minas Gerais destaca-se como o maior produtor nacional de leite, com 9,8 bilhões de litros produzidos em 2024, correspondendo a 27,4% da produção brasileira, além de apresentar expressiva participação na bovinocultura, suinocultura, avicultura, equideocultura e aquicultura. A intensidade das atividades pecuárias, associada à circulação de animais, insumos, trabalhadores, alimentos e resíduos da produção, torna o estado um cenário relevante para ações de vigilância, monitoramento e pesquisa sobre microrganismos resistentes e determinantes genéticos de resistência (IBGE, 2024; Minas Gerais, 2025).

No Triângulo Mineiro, importante polo agropecuário do estado, a elevada intensidade das atividades pecuárias e a forte integração entre produção animal, cadeia de alimentos e ambiente tornam a região particularmente relevante para ações de vigilância microbiológica e monitoramento da resistência antimicrobiana sob a perspectiva de Saúde Única. A interação constante entre animais, pessoas, alimentos e recursos ambientais favorece a circulação de microrganismos e genes de resistência, destacando a importância de estudos voltados à compreensão da dinâmica desses agentes na região (SEAPA, 2025).

Evidências regionais demonstram que a RAM está presente em diferentes contextos relacionados à medicina veterinária e à produção de alimentos. Ferreira (2022), ao avaliar bactérias isoladas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, identificou a presença de microrganismos resistentes e multirresistentes em diferentes setores hospitalares, reforçando a necessidade de vigilância microbiológica, higienização ambiental e medidas de biossegurança em serviços veterinários. No Triângulo Mineiro, estudos com alimentos de origem animal também indicam a ocorrência de bactérias resistentes, como observado em isolados de *Salmonella* spp. provenientes de carcaças de frangos comercializadas na região (Moura, 2018). Esses achados indicam que a RAM não representa um desafio restrito à saúde humana, mas também à saúde animal, aos serviços veterinários, à segurança dos alimentos e aos sistemas produtivos regionais.

Entre os diversos grupos bacterianos monitorados em programas de vigilância da resistência antimicrobiana, destacam-se as bactérias da ordem *Enterobacteriales*. Esse grupo inclui microrganismos capazes de circular entre animais, seres humanos, alimentos e ambientes associados às cadeias produtivas, além de abrigar genes de resistência frequentemente relacionados à produção de beta-lactamases, carbapenemases e outros mecanismos de multirresistência (Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019; Yeh et al., 2022).

Entre esses microrganismos, *Enterobacter hormaechei*, integrante do complexo *Enterobacter cloacae*, merece destaque por sua capacidade de adquirir, manter e disseminar determinantes genéticos de resistência. Embora seja amplamente reconhecida como patógeno oportunista em ambientes hospitalares, a espécie também tem sido descrita em contextos de interesse veterinário e de Saúde Única. No Brasil, Cardoso et al. (2022) relataram uma cepa multirresistente de *E. hormaechei* produtora de CTX-M-15, pertencente ao ST78, isolada de um bezerro com onfalite, reforçando a importância da vigilância genômica de linhagens resistentes em animais de produção. Dessa forma, a caracterização fenotípica e molecular de *E. hormaechei* contribui para ampliar o conhecimento sobre a circulação de genes de resistência, a presença de linhagens multirresistentes e os riscos associados à interface entre saúde animal, saúde pública, alimentos e ambiente.

2.4. Custos do aumento da resistência antimicrobiana para criação de animais

A produção animal vem sofrendo impactos significativos provocados pela RAM, e consequentemente afetando diretamente a saúde dos rebanhos, a queda na eficiência produtiva e a rentabilidade dos sistemas de criação. Com o desenvolvimento de bactérias resistentes a eficácia dos antimicrobianos utilizados no tratamento de enfermidades é reduzida, fazendo assim que as infecções se tornam mais difíceis de combater e aumentando a necessidade de prolongar ou abordagem diferente de tratamento, podendo também necessitar de medicamentos com um custo maior. Consequentemente, se observa o aumento nos custos com medicamentos, assistência veterinária, exames laboratoriais, sem esquecer de altos índices na mortalidade e precoce descarte dos animais (Chaves et al., 2024; Zanutelli, 2023).

Os prejuízos econômicos que foram resultados da resistência antimicrobiana vão além dos custos diretos com tratamentos. Animais que foram acometidos por infecções causadas por microrganismos resistentes frequentemente evidenciam uma redução no ganho de peso diário, pior conversão alimentar, diminuição na produção de leite e ovos, queda no desempenho reprodutivo e maior tempo para atingir o peso ideal de abate. Todos esses fatores

reduzem a produtividade geral da propriedade e aumentam os custos de produção, em especial nos sistemas intensivos, onde a alta densidade de animais acaba favorecendo a disseminação de agentes infecciosos (Wiśniewski *et al.*, 2024; Zanutelli, 2023).

Em adição as perdas produtivas, a resistência antimicrobiana acaba exigindo um certo investimento em medidas preventivas, como programa de biossegurança, vacinação, diagnóstico precoce, monitoramento microbiológico e capacitação técnica. Mesmo que estas estratégias apresentem como custos adicionais aos produtores, elas auxiliam para a redução de enfermidades, diminuem a necessidade do uso de antimicrobianos e preservam a eficácia destes medicamentos. O MAPA destaca que uma eficaz adoção de boas práticas e do uso racional de antimicrobianos auxiliam em uma das principais estratégias para a redução na seleção de bactérias resistentes e consequentemente garantem que a sustentabilidade na produção pecuária brasileira aconteça (Brasil, 2019).

Outro ponto relevante sobre os impactos da resistência antimicrobiana é sobre a competitividade do agronegócio. O aumento da preocupação dos consumidores e dos mercados internacionais com a segurança dos alimentos tem caminhado para que haja um estabelecimento de normas rigorosas relacionadas ao uso de antimicrobianos na produção animal. Fazendo que as propriedades e cadeias produtivas que não adotaram programa de controle e monitoramento podem enfrentar restrições comerciais, como uma redução da competitividade e uma certa dificuldade no acesso aos mercados importadores, que consequentemente resultará em prejuízos econômicos para o setor pecuário (Wiśniewski *et al.*, 2024).

As projeções econômicas apresentam a necessidade de uma adoção de medidas preventivas. De acordo com a FAO, se as tendências atuais de uso de antimicrobianos estiverem mantidas, que foram impulsionadas pelo aumento da demanda por alimentos de origem animal e pela intensificação dos sistemas produtivos, as perdas acumuladas na produção mundial poderão atingir cerca de U\$318 bilhões até 2040. Por outro lado, a implementação de estratégias voltadas ao uso racional de antimicrobianos, melhoria das condições de manejo, biossegurança e ao fortalecimento da vigilância sanitária pode reduzir substancialmente esses prejuízos, demonstrando que os custos da prevenção são inferiores aos custos decorrentes da disseminação da resistência antimicrobiana (Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2026).

Nesse sentido, a resistência antimicrobiana não deve ser apenas compreendida como um problema sanitário, mas também como um desafio econômico para a produção animal. Os investimentos em programas de vigilância, monitoramento microbiológico, biossegurança e uso racional de antimicrobianos são essenciais para a preservação da eficiência destes medicamentos, redução nas perdas produtivas e garantia na sustentabilidade da pecuária. Ademais, essas medidas contribuem para proteger a saúde animal, a saúde pública e a segurança dos alimentos, seguindo os princípios da abordagem Saúde Única (Chaves *et al.*, 2024; Wiśniewski *et al.*, 2024).

2.5. Resistência antimicrobiana e Saúde Única

A RAM é reconhecida como uma das maiores ameaças à saúde global, afetando de maneira direta a eficácia dos tratamentos e aumentando as taxas de morbidade e mortalidade. Segundo a OPAS, observa-se uma disseminação crescente de microrganismos resistentes a antibióticos de uso comum em diversas regiões do mundo, evidenciando ainda mais a magnitude do problema.

Nesse contexto, a abordagem de Saúde Única torna-se essencial, pois considera a interconexão entre a saúde humana, animal e ambiental. O uso indiscriminado de antimicrobianos em sistemas de produção animal contribui significativamente para a seleção de microrganismos resistentes, que podem ser disseminados ao longo da cadeia produtiva e alcançar o ambiente e os seres humanos (Gatica Eguiguren; Rojas, 2018).

Além disso, diretrizes da Organização Mundial da Saúde reforçam a necessidade do uso racional de antimicrobianos em animais destinados à produção de alimentos, destacando a importância de medidas que reduzam a pressão seletiva e a disseminação da resistência (World Health Organization, 2017). Estratégias interdisciplinares, incluindo aspectos sociais e econômicos, também são fundamentais para reduzir o uso indiscriminado e a dependência de antimicrobianos na produção animal (Baudoin; Hogeveen; Wauters, 2021).

2.6. *Enterobacter* spp., resistência antimicrobiana e genômica comparativa em Saúde Única

Bactérias do gênero *Enterobacter* apresentam ampla distribuição em ambientes naturais, agropecuários e modificados pelo ser humano, podendo ser encontradas no solo, na água, em alimentos, em animais, em plantas e em seres humanos. Embora algumas espécies possam integrar microbiotas ou estar associadas a ambientes diversos, o gênero também reúne

importantes patógenos oportunistas, especialmente em contextos hospitalares e em indivíduos ou animais imunocomprometidos. Essa relevância se intensifica pela capacidade dessas bactérias de adquirir, manter e disseminar determinantes genéticos de resistência antimicrobiana, o que favorece a emergência de linhagens multirresistentes e dificulta a escolha terapêutica em infecções bacterianas (Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019).

O CEC reúne espécies geneticamente próximas e de difícil diferenciação por métodos fenotípicos convencionais. Essa limitação taxonômica torna a identificação baseada apenas em provas bioquímicas pouco precisa, especialmente quando há necessidade de distinguir espécies e subespécies com relevância epidemiológica. Nesse contexto, ferramentas genômicas, como o sequenciamento de genoma completo, a identidade média de nucleotídeos (ANI), a análise do genoma central e abordagens de tipagem molecular de alta resolução, tornam-se fundamentais para a identificação correta dos isolados, para a definição de linhagens e para a interpretação da diversidade genética do grupo (Jain *et al.*, 2018; Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019; De Maayer *et al.*, 2025).

A resistência antimicrobiana em *Enterobacter* spp. está frequentemente associada à produção de β -lactamases, incluindo *AmpC*, β -lactamases de espectro estendido e carbapenemases, além de outros mecanismos relacionados à multirresistência. Genes como *blaKPC* e *blaNDM* podem estar localizados em plasmídeos e outros elementos genéticos móveis, favorecendo sua transferência horizontal entre bactérias e sua disseminação em diferentes ambientes. No Brasil, já foi descrita a coprodução de NDM-1 e KPC-2 em *E. hormaechei*, evidenciando a relevância epidemiológica dessa espécie no cenário nacional (Pereira *et al.*, 2015). Estudos mais recentes também demonstraram a coexistência de plasmídeos portadores de *blaKPC-2*, *blaNDM-1* e *mcr-9* em isolados de *E. hormaechei*, reforçando o papel dessa espécie como reservatório de genes de resistência de importância crítica (Yuan *et al.*, 2023).

Enterobacter spp. podem circular entre seres humanos, animais, alimentos, resíduos, água, solo e ambientes associados à produção agropecuária, atuando como indicadores relevantes da interface entre saúde humana, saúde animal, segurança dos alimentos e ambiente. A presença de genes de resistência em isolados provenientes de diferentes compartimentos reforça a necessidade de vigilância integrada, especialmente em regiões com intensa atividade agropecuária e circulação de animais, produtos de origem animal, trabalhadores, efluentes e resíduos da produção.

Com isso a genômica comparativa tem se consolidado como ferramenta essencial para compreender a diversidade, a evolução e a disseminação de *Enterobacter* spp. O sequenciamento de genoma completo permite investigar simultaneamente a identificação taxonômica, o perfil de resistência, os genes de virulência, os plasmídeos, os elementos genéticos móveis e as relações filogenômicas entre isolados. Além disso, análises de pangenoma permitem diferenciar o conjunto de genes conservados, compartilhados pela maioria dos isolados, do conjunto de genes acessórios, frequentemente associado à adaptação ecológica, virulência, resistência antimicrobiana e plasticidade genômica. Em *E. hormaechei*, estudos recentes de pangenoma demonstram elevada flexibilidade genômica, diversidade de genes acessórios e ampla distribuição de genes relacionados à resistência, reforçando a importância da vigilância genômica para o acompanhamento de linhagens multirresistentes e para a compreensão das rotas de disseminação em diferentes contextos epidemiológicos (De Maayer *et al.*, 2025).

Assim, o estudo genômico de *E. hormaechei*, contribui para ampliar o conhecimento sobre a circulação de genes de resistência, a diversidade de linhagens e os possíveis vínculos entre isolados de origem humana, animal, alimentar e ambiental. Essas informações são fundamentais para subsidiar programas de vigilância epidemiológica, biossegurança, controle de infecções, uso prudente de antimicrobianos e políticas públicas alinhadas ao conceito de Saúde Única.

2.7. Como as novas ferramentas de sequenciamento e análises de genomas podem contribuir para reduzir perdas na produção animal

As tecnologias de sequenciamento de DNA e ferramentas de análise genômica transformaram a pesquisa em saúde animal e nos sistemas de produção pecuária. Essas tecnologias auxiliam na compreensão com uma maior precisão a composição genética dos animais e microbiológica associada às enfermidades, contribuindo nos programas de melhoramento genético, vigilância epidemiológica, diagnóstico de doenças e monitoramento da resistência aos antimicrobianos. Consequentemente, na redução dos custos do sequenciamento e o aumento da capacidade de processamento de dados tem se tornado uma ferramenta cada vez mais acessível para aplicações na medicina veterinária e na produção animal (Goodwin; McPherson; McCombie, 2016).

As primeiras análises de DNA utilizavam o método de Sanger, que foi considerado um marco na biologia molecular por sua elevada precisão. Porém, essa metodologia possuía

limitações ao rendimento baixo e ao tempo elevado para o sequenciamento de grandes genomas. A partir do desenvolvimento do Sequenciamento da Nova Geração (Next-Generation Sequencing - NGS), se tornou possível analisar milhões de fragmentos de DNA ao mesmo tempo, reduzindo assim o tempo de processamento e os custos das análises. Logo após, surgiram as tecnologias de terceira geração, como as plataformas Pacíficas Biosciences (PacBio) e Oxford Nanopore Technologies (ONT), que são capazes de realizar leituras longas e facilitar montagem de genomas completos, incluindo cromossomos e plasmídeos bacterianos (Goodwin; McPherson; McCombie, 2016).

Atualmente, diferentes plataformas de sequenciamento são utilizadas em pesquisas envolvendo animais de produção e microrganismos de interesse veterinário. A plataforma Illumina se destaca por apresentar uma elevada precisão na identificação de variantes genéticas e pelo grande volume de dados gerados, sendo utilizada no sequenciamento de genomas bacterianos e em estudos populacionais. As tecnologias de terceira geração apresentam vantagens na reconstrução de regiões repetitivas e na caracterização de plasmídeos, elementos frequentemente associados à disseminação de genes de resistência antimicrobiana (Goodwin; McPherson; McCombie, 2016).

Entre os repositórios e bancos de dados, destacam-se o NCBI, utilizado para depósito, recuperação e comparação de sequências genômicas; o Comprehensive Antibiotic Resistance Database (CARD), voltado à curadoria de genes, mutações e mecanismos associados à resistência antimicrobiana (Alcock et al., 2023); o ResFinder, empregado na identificação de genes adquiridos e mutações relacionadas à resistência (Florensa et al., 2022); o Virulence Factor Database (VFDB), destinado à consulta de fatores de virulência bacterianos (Liu et al., 2022); o PlasmidFinder, utilizado para identificação e tipagem de replicons plasmidiais (Carattoli et al., 2014); e o PubMLST, que reúne esquemas de tipagem molecular e dados populacionais de diferentes espécies bacterianas (Jolley; Bray; Maiden, 2018). Em paralelo, softwares como AMRFinderPlus (Feldgarden et al., 2021), Bakta (Schwengers et al., 2021), Prokka (Seemann, 2014), IQ-TREE (Minh et al., 2020) e iTOL (Letunic; Bork, 2024) permitem, respectivamente, detectar genes de resistência, resposta ao estresse e virulência; realizar a anotação funcional de genomas bacterianos; inferir relações filogenéticas por máxima verossimilhança; e visualizar, editar e anotar árvores filogenéticas. Dessa forma, a integração entre bancos de dados e softwares de análise genômica possibilita a identificação de espécies bacterianas, genes de resistência aos antimicrobianos, fatores de virulência, plasmídeos, perfis clonais e relações filogenéticas entre isolados. Essas abordagens são

amplamente empregadas em estudos de vigilância microbiológica, epidemiologia molecular e Saúde Única, pois fornecem informações essenciais para compreender a disseminação de bactérias resistentes e orientar estratégias de prevenção, controle e uso prudente de antimicrobianos.

Na produção animal, o uso de tecnologias genômicas e ferramentas bioinformáticas tem ampliado a capacidade de identificação, caracterização e rastreamento de patógenos bacterianos de interesse veterinário e agroalimentar. Essas abordagens permitem a identificação mais rápida e precisa de bactérias envolvidas em surtos, infecções clínicas ou contaminações na cadeia produtiva, auxiliando a tomada de decisão sobre medidas de controle, biossegurança e escolha terapêutica, sempre de forma complementar aos testes microbiológicos e fenotípicos convencionais. A caracterização genômica também possibilita detectar genes de resistência, fatores de virulência, plasmídeos e outros elementos genéticos móveis, contribuindo para o uso prudente de antimicrobianos e para a redução da pressão seletiva sobre bactérias resistentes. Além disso, a comparação entre genomas permite rastrear a disseminação de clones bacterianos e determinantes de resistência entre propriedades rurais, hospitais veterinários, frigoríficos, alimentos e ambientes associados à produção. Dessa forma, a integração entre sequenciamento genômico, vigilância epidemiológica e dados produtivos fortalece programas de monitoramento baseados na abordagem de Saúde Única, conectando saúde animal, saúde pública, segurança dos alimentos e ambiente (Centers for Disease Control and Prevention, 2024; World Health Organization, 2024; World Organisation for Animal Health, 2024).

As aplicações da genômica não se limitam ao estudo de microrganismos. Na produção animal, essas ferramentas são utilizadas para programas de melhoramento através da identificação de marcadores moleculares, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e regiões do genoma associados às características de interesse econômico, ganho de peso por exemplo. Essas informações nos programas de seleção permitem o aumento na produtividade do rebanho, reduz perdas reprodutivas e acelera o progresso genético dos animais (Torres, 2025).

Apesar dos avanços no sequenciamento genômico e nas ferramentas bioinformáticas, a aplicação rotineira dessas tecnologias diretamente nas propriedades rurais ainda enfrenta importantes limitações. Entre os principais entraves estão a falta de informação técnica acessível aos produtores, a escassez de empresas e serviços especializados, o custo de

equipamentos, reagentes e análises, a necessidade de laboratórios estruturados, a complexidade da interpretação bioinformática e a carência de profissionais capacitados para integrar dados microbiológicos, genômicos, clínicos e produtivos. Essas barreiras são ainda mais evidentes para pequenos e médios produtores, que muitas vezes dependem do envio de amostras para universidades, centros de pesquisa ou laboratórios de referência. Como consequência, pode haver um intervalo prolongado entre a coleta do material, o processamento laboratorial, a análise dos dados e a emissão dos resultados, limitando o uso dessas ferramentas em situações que exigem decisões rápidas, como surtos, falhas terapêuticas ou agravamento clínico dos animais. Assim, embora o sequenciamento genômico seja uma ferramenta estratégica para vigilância, rastreamento de patógenos e monitoramento da resistência antimicrobiana, sua incorporação efetiva à produção animal requer redes laboratoriais regionalizadas, capacitação de médicos-veterinários e zootecnistas, serviços de apoio técnico, redução de custos, padronização dos fluxos analíticos e integração com métodos microbiológicos e fenotípicos convencionais (Apruzzese et al., 2019; World Health Organization, 2023; World Organisation for Animal Health, 2024; Zanotelli, 2023).

Contudo, nos últimos anos, novas soluções têm sido desenvolvidas para aproximar o sequenciamento genômico das demandas do campo e dos sistemas de produção animal. O equipamento MinION, baseado na tecnologia de sequenciamento por nanoporo da Oxford Nanopore Technologies, representa um exemplo importante desse avanço, por ser um sequenciador portátil, capaz de gerar leituras longas e dados em tempo real, com menor custo relativo de implantação quando comparado a plataformas genômicas convencionais. Essas características ampliam seu potencial de uso em situações que exigem respostas mais rápidas, como investigação de surtos, identificação de patógenos bacterianos, detecção de genes de resistência e vigilância em saúde animal, segurança dos alimentos e Saúde Única. Além disso, a integração entre sequenciamento portátil, automação laboratorial, inteligência artificial, algoritmos de análise genômica e bancos de dados especializados tende a tornar os diagnósticos microbiológicos mais rápidos, precisos e acessíveis. Ainda assim, sua aplicação rotineira na medicina veterinária e na produção animal depende de validação dos protocolos, capacitação profissional, infraestrutura mínima de laboratório, controle de qualidade das amostras e integração com métodos microbiológicos e fenotípicos convencionais (Goodwin, McPherson e McCombie, 2016; Jain et al., 2016; Tyler *et al.*, 2018).

Desse modo, é observado que as ferramentas de sequenciamento e análise genômica representam uma significância nas estratégias para redução de perdas na produtividade na

produção animal. Além dessas tecnologias que auxiliam no melhoramento genético, elas se mostram presentes em outras perspectivas como detecção de patógenos e monitoramento de resistência antimicrobiana, por exemplo. Embora que o seu uso ainda encontra entraves relacionados a custo, infraestrutura e capacitação técnica, a tendência é que estas tecnologias passem a se tornar cada vez mais acessíveis para que fortaleçam programas da vigilância sanitária para a promoção de uso racional de antimicrobianos que consequentemente gerará um sistema produtivo mais eficiente e sustentável se baseando ainda mais com as diretrizes da Saúde Única (Wiśniewski et al., 2024; World Health Organization, 2024).

3 METODOLOGIA

O sequenciamento genômico foi realizado utilizando a plataforma Illumina MiSeq, com geração de leituras pareadas e cobertura de 75×. As leituras brutas foram avaliadas com o FastQC (Andrews, 2010), com relatórios integrados por meio do MultiQC (Ewels et al., 2016). A remoção de adaptadores e bases de baixa qualidade foi realizada utilizando Trim Galore/Cutadapt e Trimmomatic (Martin, 2011; Bolger et al., 2014). A montagem do genoma foi conduzida com o software Unicycler (versão 0.5.0), em modo conservador, visando maior confiabilidade estrutural da montagem (Wick et al., 2017).

A qualidade da montagem foi avaliada por meio de métricas de contiguidade e completude, incluindo número de contigs, tamanho total do genoma, N50, L50 e conteúdo GC, utilizando as ferramentas QUAST e assembly-stats, complementadas pelo mapeamento das leituras contra a montagem final (Gurevich et al., 2013). A integridade genômica e a ocorrência de eventuais eventos de contaminação foram avaliadas com CheckM e BUSCO, considerando marcadores conservados esperados para genomas bacterianos (Parks et al., 2015; Manni et al., 2021).

A cepa HOVB2, uma das integrantes dos 51 genomas selecionados para o estudo, teve sua anotação genômica inicialmente realizada com o NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline (PGAP) (Tatusova et al., 2016). Para padronização das análises comparativas entre os 51 genomas, foi utilizado o software Bakta (Schwengers et al., 2021), cujos resultados serviram como base para as análises subsequentes.

Para esta análise comparativa, foram selecionados 51 genomas públicos disponíveis nas bases GenBank/Assembly e NCBI Pathogen Detection. A seleção considerou critérios taxonômicos, epidemiológicos e técnicos, incluindo classificação como membros do complexo *Enterobacter cloacae*, disponibilidade de metadados, origem da amostra, país e ano de isolamento, nível de montagem, tamanho genômico, número de contigs, N50, completude e ausência de contaminação excessiva. Os metadados foram organizados em planilha padronizada, permitindo a classificação dos isolados de acordo com a origem humana, animal, ambiental ou alimentar, bem como sua estratificação em diferentes interfaces epidemiológicas sob a perspectiva de Saúde Única.

A caracterização do resistoma foi realizada por meio da identificação de genes e mutações associados à resistência antimicrobiana utilizando o AMRFinderPlus (Feldgarden et al., 2021), o CARD-RGI (Alcock et al., 2023) e a ferramenta Abricate, empregando a base de dados ResFinder (Zankari et al., 2012). Os resultados foram filtrados de acordo com critérios de identidade, cobertura e classe antimicrobiana, com atenção especial para genes associados a beta-lactamases, carbapenemases, aminoglicosídeos, quinolonas, sulfonamidas e tetraciclina.

A análise do viruloma foi realizada por meio da identificação de genes associados a fatores de virulência utilizando a Virulence Factor Database (VFDB) (Liu et al., 2022).

A análise do plasmidoma foi conduzida utilizando o MOB-suite (Robertson; Nash, 2018) e o PlasmidFinder (Carattoli et al., 2014), visando identificar contigs de provável origem plasmidial, replicons plasmidiais e grupos de mobilização. A identificação de elementos genéticos móveis foi complementada pela busca de profagos, ilhas genômicas e regiões adquiridas horizontalmente utilizando o PHASTEST (Wishart et al., 2023), o mobileOG-db (Brown et al., 2022) e a plataforma PhaBox, com seus módulos PhaMer, PhaTYP e PhaGCN, utilizada para a identificação e caracterização de bacteriófagos (Shang et al., 2023). A análise de regiões gênicas específicas, incluindo aquelas associadas ao gene *ampC* e a genes de resistência adjacentes a elementos móveis, foi realizada com o auxílio do software clinker (Gilchrist; Chooi, 2021).

A análise taxonômica refinada foi conduzida por meio do cálculo da Identidade Nucleotídica Média (ANI), utilizando o software FastANI (Jain et al., 2018), e pela comparação com cepas de referência por meio da plataforma TYGS (Meier-Kolthoff; Göker, 2019). Para a investigação das relações evolutivas entre os isolados, foi realizada uma análise de pangenoma utilizando o software Panaroo (Tonkin-Hill et al., 2020), sendo o Roary empregado como ferramenta complementar para comparação das matrizes de presença e ausência gênica (Page et al., 2015; Lamkiewicz et al., 2023). A partir do alinhamento do genoma central (*core genome*) obtido nessa etapa, foi realizada a inferência filogenética utilizando o IQ-TREE 2 (Minh et al., 2020; Nguyen et al., 2015), com seleção automática do modelo evolutivo por meio do ModelFinder (Kalyaanamoorthy et al., 2017) e suporte estatístico estimado por 1.000 réplicas de ultrafast bootstrap (UFBoot) (Hoang et al., 2018) e pelo teste de razão de verossimilhança aproximada SH-aLRT. A visualização e anotação das árvores filogenéticas foram realizadas utilizando a plataforma iTOL (Letunic; Bork, 2024).

As análises estatísticas e a estruturação de dados foram realizadas no ambiente R (R Core Team, 2026), com o objetivo de avaliar possíveis associações entre a origem dos isolados e a presença de determinantes genéticos de interesse, incluindo genes de resistência antimicrobiana, fatores de virulência, replicons plasmidiais e elementos genéticos móveis. Para a manipulação, mineração de textos brutos e tratamento das tabelas genômicas, utilizou-se o ecossistema de pacotes tidyverse (Wickham et al., 2019), empregando os pacotes dplyr, stringr e purrr na padronização de identificadores e cruzamento com os metadados epidemiológicos. Para variáveis categóricas, foram aplicados o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado de Pearson, conforme o tamanho amostral e a distribuição esperada das frequências. O ambiente R também foi empregado na construção de matrizes binárias de presença e ausência com o pacote tidyr, bem como na confecção de gráficos de distribuição, mapas de calor (heatmaps) e figuras comparativas estratificadas por interface ecológico-epidemiológica geradas via ggplot2 e scales.

4 RESULTADOS

4.1. Caracterização geral do conjunto de genomas de *Enterobacter hormaechei* incluídos no estudo

O banco de dados foi formado por 51 genomas públicos de *Enterobacter hormaechei*, recuperados do repositório NCBI, entre os quais está incluída a cepa HOVB2, obtida de um caso de onfalite bovina e utilizada como genoma de referência nas análises comparativas realizadas neste estudo. Observou-se uma variação de tamanho dos genomas selecionados de 4,76 a 5,46 Mb, e N50 entre 35.007 e 4.887.670 pb, evidenciando diferentes níveis de contiguidade entre as montagens analisadas.

Quanto à origem dos isolados, observou-se predomínio de amostras humanas (n = 37; 72,5%). Os demais genomas foram provenientes de fontes ambientais (n = 5; 9,8%), bovinos (n = 3; 5,9% — incluindo a cepa HOVB2), animais de companhia (n = 3; 5,9%), animais silvestres (n = 2; 3,9%) e alimentos (n = 1; 2,0%).

A distribuição epidemiológica dos isolados e os principais parâmetros de qualidade das montagens genômicas encontram-se apresentados na Tabela 1, enquanto os metadados completos de cada genoma analisado estão disponíveis na Tabela Suplementar S1.

Tabela 1 – Resumo da distribuição epidemiológica e dos parâmetros qualitativos de montagem dos 51 genomas de *Enterobacter hormaechei* incorporados ao estudo, estratificados por origem do isolado. A relação completa dos metadados encontra-se na Tabela Suplementar S1, em anexo.

Quantitativo de Amostras	Hospedeiro (Origem)	Fonte de Isolamento	Extensão (Mb) (Média)	N50 (Média)	CDS (Média)	Período de Referência
37	Humano	Matrizes biológicas (sangue, urina e tecidos)	5,16	285.999	5.091*	Dez/2014 a Mar/2025
5	Ambiental	Efluente hospitalar, dreno cirúrgico, superfícies de hospital veterinário, amostra associada a toninha	5,03		4.952	Ago/2022 a Nov/2025
3	Bovino	Umbílico (onfalite), leite mastítico	4,94	220.625	4.784	Nov/2021 a Mar/2023
3	Animal de companhia	Ferida cirúrgica, glândula adrenal, osso	4,88	255.291	4.769	Ago/2022 a Jul/2024

Quantitativo de Amostras	Hospedeiro (Origem)	Fonte de Isolamento	Extensão (Mb) (Média)	N50 (Média)	CDS (Média)	Período de Referência
2	Silvestre/ réptil	Lesão bucal, sangue	5,07	157.027	5.132	Mai/2018 a Ago/2018
1	Alimento	Não especificada	5,36	169.051	5.338	Out/2024

Nota: (*) A média de CDS do grupo Humano foi calculada com base em 36 dos 37 genomas, uma vez que o isolado mais antigo do conjunto (submetido em 2014) não apresenta essa informação disponível nos metadados do NCBI, o que inviabiliza sua inclusão no cálculo sem comprometer a precisão da média. O isolado classificado como "Ambiental" associado à toninha (*Pontoporia blainvillei*) não possui hospedeiro determinado nos metadados oficiais do NCBI (Host: N.D.); sua classificação nesta categoria considerou a fonte de isolamento declarada (associação com o animal), adotando-se critério conservador diante da ausência de confirmação formal do hospedeiro, de modo a evitar inferências não sustentadas pelos dados disponíveis.

4.2 Anotação genômica e caracterização funcional dos isolados

A anotação genômica global foi realizada utilizando o software Bakta, permitindo a caracterização da arquitetura estrutural e do repertório funcional dos genomas de *E. hormaechei*. Entre os 51 genomas analisados, destaca-se o isolado HOVB2, obtido de um bezerro com onfalite, cuja colônia foi recuperada por sedimentação em placa de ágar sangue exposta em ambiente aberto, sendo posteriormente isolada e utilizada como genoma de referência para as análises comparativas realizadas neste estudo. Com base nos metadados de origem, os isolados foram estratificados em três interfaces epidemiológicas da Saúde Única: Clínica (Humana), Animal (Produção/Pet) e Ambiental/Silvestre (Tabela 2).

Os genomas analisados mostraram uma estabilidade nas características estruturais básicas. O tamanho total dos genomas variou entre 4,76 a 5,46 Mb, com médias aproximadas entre as Interfaces Clínica (5,13 Mb), Ambiental/Silvestre (5,07 Mb) e Animal (4,98 Mb). O conteúdo guanina + citosina (GC) apresentou conservado na faixa de 54 a 55%, uma assinatura taxonômica de certa forma esperada por se tratar de uma bactéria do CEC. A alta densidade codificada observada possui a média geral de 89%, indicando alta proporção de regiões genômicas destinadas à codificação de proteínas.

A anotação realizada pelo Bakta identificou diferenças discretas no número médio de sequências codificadoras de proteínas (CDSs) entre as interfaces epidemiológicas avaliadas. Os isolados pertencentes à interface Clínica apresentaram média de 4.876,1 CDSs, enquanto os isolados da interface Ambiental/Silvestre apresentaram média de 4.778,2 CDSs e os da interface Animal, média de 4.704,1 CDSs. O isolado HOVB2 apresentou um total de 4.778 CDSs, permanecendo dentro da variação observada entre os genomas analisados.

Em relação aos elementos funcionais identificados pelo Bakta, os genomas apresentaram médias semelhantes de tRNAs, tmRNAs, ncRNAs e pseudogenes entre as diferentes interfaces epidemiológicas. A interface Clínica apresentou média de 70,3 tRNAs, 1 tmRNA, 75,5 ncRNAs e 13,8 pseudogenes, enquanto a interface Animal apresentou médias de 65,4 tRNAs, 1 tmRNA, 72,1 ncRNAs e 13,1 pseudogenes. A interface Ambiental/Silvestre apresentou média de 63,0 tRNAs, 1 tmRNA, 74,7 ncRNAs e 13,5 pseudogenes.

De maneira geral, os resultados demonstram que os genomas analisados apresentam características estruturais e funcionais conservadas, incluindo o isolado HOVB2, que apresentou perfil genômico compatível com os demais membros do conjunto avaliado. A distribuição dos parâmetros de anotação funcional entre as diferentes interfaces epidemiológicas está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição epidemiológica e caracterização funcional dos 51 genomas de *Enterobacter hormaechei* incorporados ao estudo, conforme as interfaces da Saúde Única.

Interface Epidemiológica	Nº de Isolados	Regiões do Brasil	Média de CDS (Proteínas)	Média de tRNAs	Média de tmRNAs	Média de ncRNAs	Média de Pseudogenes
Interface Clínica (Humana)	37	SE (25), CO (7), N (2), N.D. (3)	4.876,1	70,3	1	75,5	13,8
Interface Animal (Produção/Pet)	7	SE (4), S (2), N.D. (1)	4.704,1	65,4	1	72,1	13,1
Interface Ambiental / Silvestre	7	SE (3), S (4)	4.778,2	63,0	1	74,7	13,5

Fonte: Elaborada nos dados gerados pelo software Bakta.

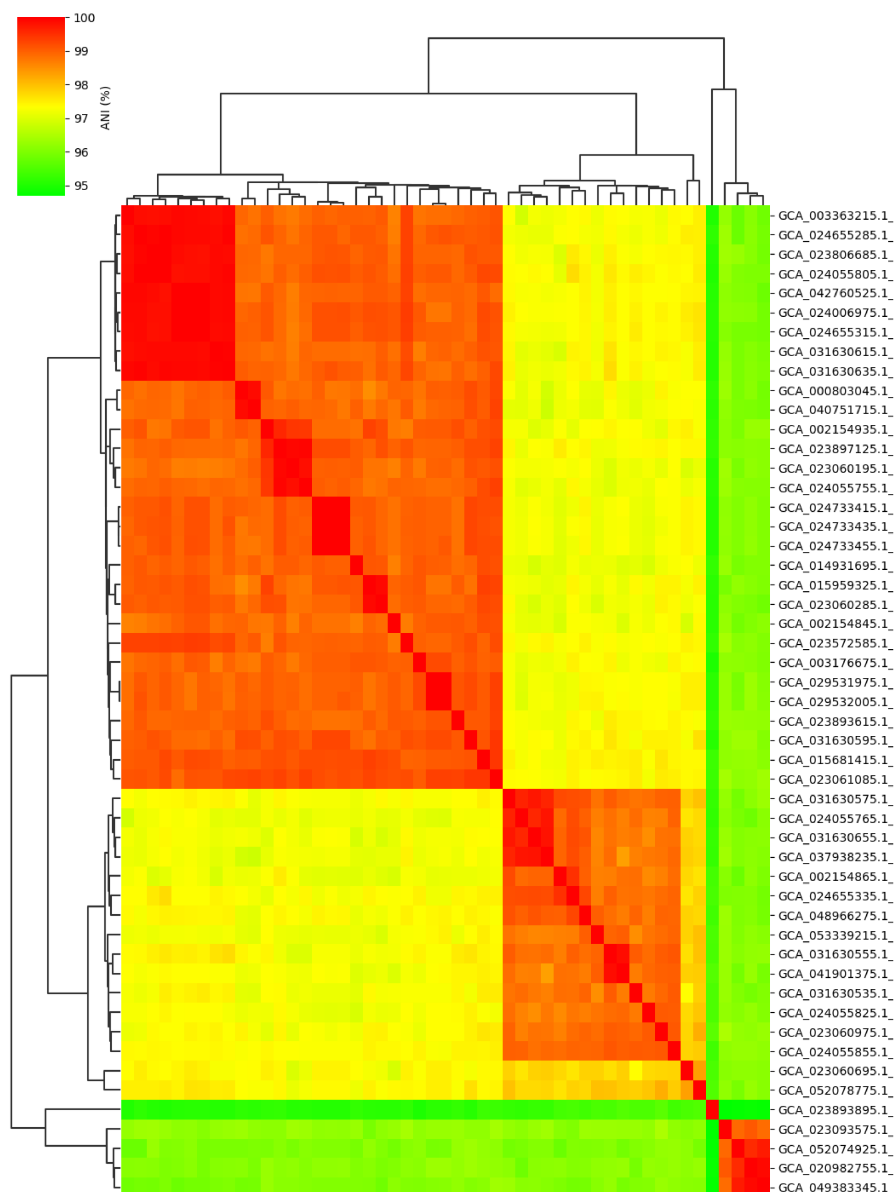
Nota: CDS: sequências codificadoras de proteínas (coding sequences); tRNA: RNA transportador; tmRNA: RNA transportador-mensageiro (transfer-messenger RNA); ncRNA: RNA não codificante. Regiões do Brasil: N = Norte; CO = Centro-Oeste; SE = Sudeste; S = Sul; N.D. = região não determinada nos metadados do isolado. As médias da Interface Clínica foram calculadas com base em

32 dos 37 isolados, e as da Interface Ambiental/Silvestre com base em 6 dos 7 isolados, uma vez que os demais não apresentaram dados de anotação disponíveis na saída do Bakta.

4.3 Confirmação taxonômica e proximidade genômica por Identidade Nucleotídica Média (ANI)

A taxonomia e a avaliação de proximidade genômica dos isolados em escala global foram confirmadas por meio da análise de Identidade Nucleotídica Média (ANI) no modo *all-to-all* (todos contra todos), abrangendo os genomas estruturados no estudo. Os resultados que foram gerados por meio da matriz de identidade foram plotados na forma de mapa de calor com acompanhamento hierárquico (clustermap) (Figura 1).

Figura 1 – *Clustermap* de ANI dos 51 genomas de *E. hormaechei* com destaque para a cepa HOVB2.



Fonte: Elaborada com base em dados do NCBI GenBank.

A interpretação visual da Figura 1 foi realizada com base no gradiente de cores da matriz de ANI, no qual os valores mais próximos de 100% indicam maior identidade nucleotídica entre os genomas comparados. O ponto de corte de aproximadamente 95-96% de ANI foi utilizado como referência para delimitação de espécies bacterianas, permitindo avaliar a consistência taxonômica dos isolados incluídos na análise. De modo geral, observou-se que os 51 genomas avaliados apresentaram valores elevados de ANI entre si, superiores ao limite utilizado para separação de espécies, o que reforça a adequação da triagem inicial e a

identidade taxonômica dos genomas públicos recuperados do NCBI GenBank/Assembly como pertencentes a *E. hormaechei*. A diagonal principal da matriz representa a autocomparação de cada genoma consigo mesmo, com valores equivalentes a 100% de identidade.

No contexto da integração entre o isolado local e os genomas públicos disponíveis em bases internacionais, destaca-se a cepa HOVB2. O dendrograma indica que esse isolado não se separou como um grupo isolado em relação aos demais genomas analisados, mas se agrupou junto a um pequeno subclado de linhagens públicas de *E. hormaechei*, compartilhando elevados coeficientes de ANI. O genoma mais próximo geneticamente foi o GCA_049383345.1, com ANI de 99,90%, sugerindo elevada similaridade clonal entre os dois isolados. Além disso, outros dois genomas apresentaram $ANI \geq 99,0\%$ em relação ao HOVB2 (GCA_052074925.1, com 99,56%, e GCA_023093575.1, com 99,08%), enquanto o restante do conjunto apresentou valores mais moderados, entre 94,77% e 96,33%. O valor mínimo de ANI observado em todo o conjunto (94,77%, frente ao genoma GCA_023893895.1) ficou discretamente abaixo do limiar de 95% comumente utilizado para delimitação de espécies bacterianas, ponto que merece atenção e verificação adicional quanto à identidade taxonômica desse genoma específico. Esse resultado sugere elevada proximidade genômica entre a cepa HOVB2 e um subgrupo restrito de isolados previamente depositados em repositórios públicos internacionais, notadamente os genomas GCA_049383345.1 e GCA_052074925.1.

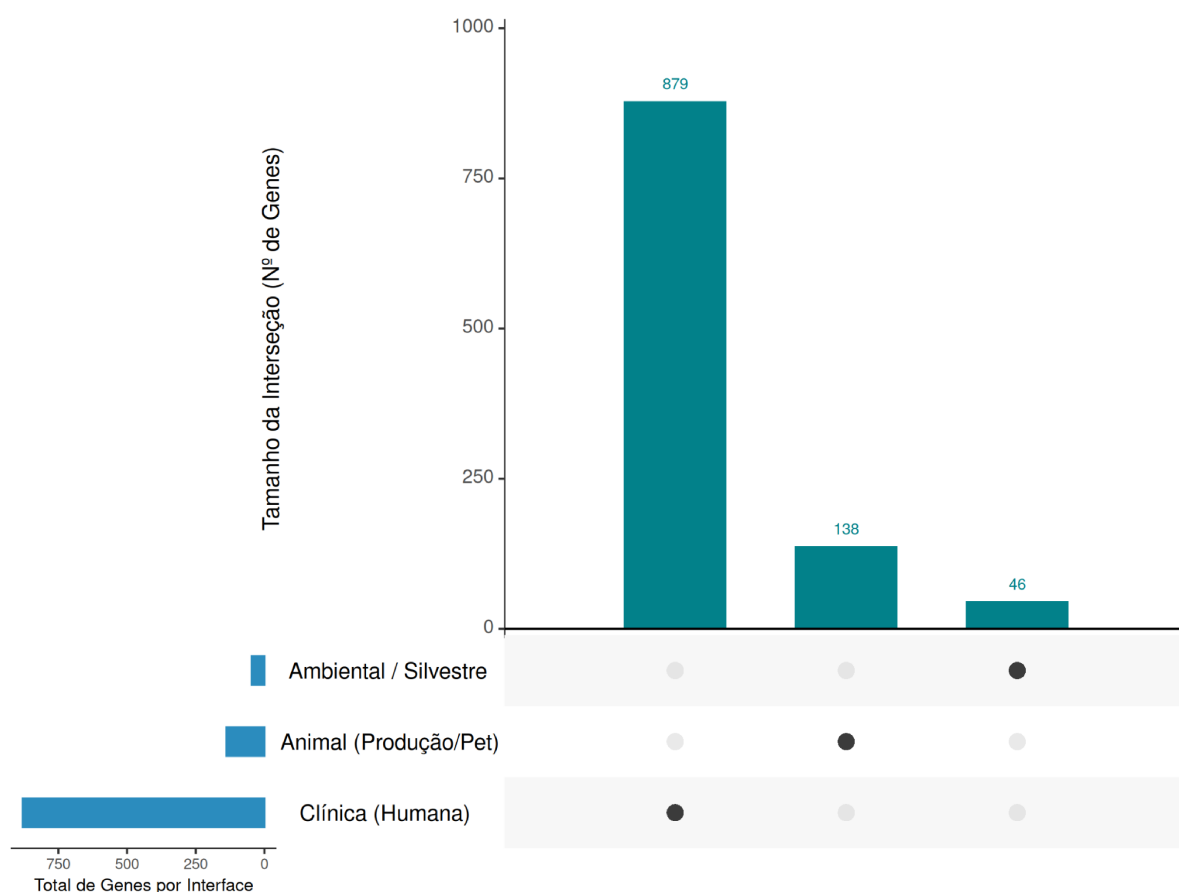
A formação de blocos de maior similaridade na matriz indica a existência de grupos de genomas mais próximos entre si, possivelmente relacionados a linhagens ou subconjuntos genômicos dentro de *E. hormaechei*. Apesar da diversidade de origens epidemiológicas, hospedeiros e localizações geográficas representadas nos metadados disponíveis, os altos valores de ANI demonstram conservação genômica global entre os isolados avaliados. Assim, a análise confirma que o conjunto de genomas selecionado é taxonomicamente coerente e adequado para as etapas posteriores de comparação genômica, incluindo análises de pangenoma, resistoma, viruloma, plasmidoma e filogenia.

4.4 Resistoma Global por Interface Epidemiológica

A triagem dos determinantes genéticos de resistência antimicrobiana, realizada por alinhamento dos genomas contra o banco de dados *Comprehensive Antibiotic Resistance Database* (CARD), permitiu caracterizar o resistoma dos 51 genomas de *Enterobacter hormaechei* analisados neste estudo (incluindo o isolado local HOVB2) (Tabela 3; Figura 2).

O diagrama de interseções do tipo UpSet Plot evidenciou que a interface Clínica Humana apresentou o maior número absoluto de ocorrências de genes de resistência, seguida pelas interfaces Animal (Produção/Pet) e Ambiental/Silvestre. Esse padrão indica maior concentração de determinantes associados à resistência nos isolados de origem clínica humana; entretanto, deve ser interpretado considerando o maior número de genomas nesse grupo em relação às demais interfaces. Por isso, a avaliação conjunta da Figura 2 com a Tabela 3 é importante para diferenciar a abundância absoluta da ocorrência proporcional dos genes entre os grupos epidemiológicos.

Figura 2 - Genes de Resistência por Interface Epidemiológica.



Fonte: Elaborada com base nos resultados das análises bioinformáticas (2026).

Nota: Genes de resistência antimicrobiana identificados por triagem de homologia molecular contra o banco de dados *Comprehensive Antibiotic Resistance Database* - CARD.

Apesar da diferença quantitativa observada entre as interfaces epidemiológicas, identificou-se um conjunto de determinantes de resistência amplamente distribuído entre os genomas avaliados, sugerindo a presença de um repertório basal de resistência conservado em *E. hormaechei*. Entre esses mecanismos compartilhados, destacou-se o sistema de efluxo multidrogas da família RND (Resistance-Nodulation-Division) AcrAB-TolC, constituído pelos genes estruturais *acrA*, *acrB* e *tolC*. Esse sistema está associado à extrusão de diferentes compostos antimicrobianos, incluindo fluoroquinolonas, tetraciclina, fenicóis, macrolídeos e alguns beta-lactâmicos, além de compostos tóxicos não antibióticos, como corantes, detergentes, sais biliares e desinfetantes. Em *E. hormaechei*, a presença do sistema AcrAB-TolC pode contribuir para a redução da susceptibilidade a múltiplas classes de antimicrobianos, especialmente quando associada a outros mecanismos de resistência, como beta-lactamases AmpC, alterações de permeabilidade da membrana externa, mutações em alvos terapêuticos e aquisição de genes de resistência por elementos genéticos móveis. Além dos genes estruturais, também foi identificado o regulador transcricional *marA*, associado ao controle da resposta ao estresse e à modulação da expressão de sistemas de efluxo, reforçando a presença de mecanismos intrínsecos e regulatórios de resistência nos isolados analisados.

No que se refere à resistência aos beta-lactâmicos, observou-se a presença recorrente de genes cromossômicos relacionados à beta-lactamase AmpC, pertencentes à família ACT, em todas as interfaces avaliadas (100%), independentemente da origem epidemiológica dos isolados. Esse achado indica que parte importante do resistoma de *E. hormaechei* está associada a características intrínsecas da espécie. Em relação aos determinantes adquiridos de maior impacto clínico, as carbapenemases dos grupos blaKPC e blaNDM foram predominantes na interface Clínica Humana (81,1%), mas não exclusivas dela: também foram detectadas na interface Animal — Produção/Pet (33,3%; isolados de gato e cão) e na interface Ambiental/Silvestre (25,0%; isolados de dreno cirúrgico e de alimento). Esse padrão indica que a circulação de carbapenemases não está restrita ao ambiente assistencial humano, constituindo evidência de disseminação desses determinantes entre diferentes interfaces epidemiológicas, compatível com a perspectiva de Saúde Única.

Tabela 3 – Perfil comparativo de ocorrência e frequência percentual dos principais determinantes do resistoma global de *Enterobacter hormaechei* por interface epidemiológica.

Classe / Mecanismo Molecular	Genes Principais	Interface Clínica (Humana) (n=37)	Interface Animal (Produção/Pet) (n=6)	Interface Ambiental / Silvestre (n=8)
Efluxo Multidrogas RND (Core)	<i>acrA, acrB, tolC</i>	100%	100%	100%
Reguladores de Efluxo (Core)	<i>marA, marR, sdiA</i>	100%	100%	100%
Beta-lactamase Intrínseca	<i>ampC (Família ACT)</i>	100%	100%	100%
Carbapenemases (Adquirida)	<i>blaKPC / blaNDM</i>	81,1%	33,4%	25%
Efluxo Acessório Amplo	<i>mdtEF-tolC</i>	100%	100%	100%
Resistência Adquirida Adicional	<i>Aminoglicosídeos / Fluoroquinolonas</i>	91,9%	66,7%	100%

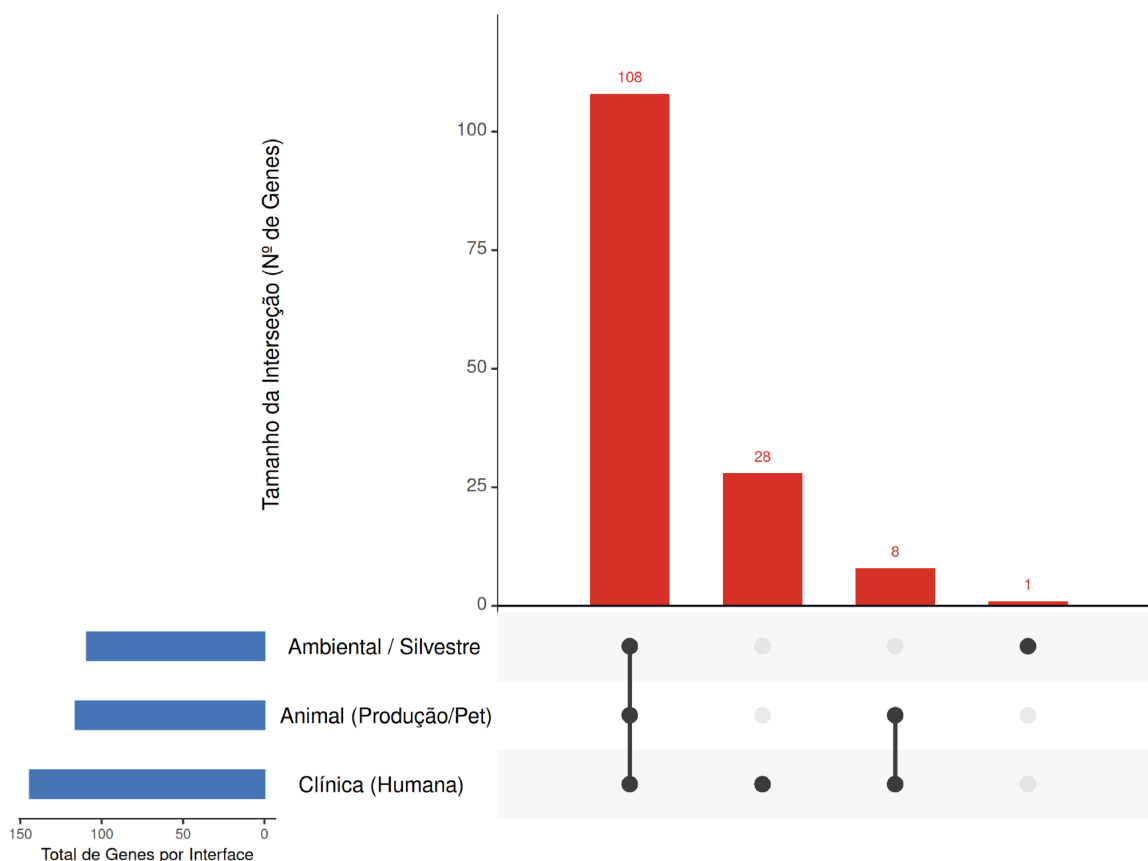
Fonte: Elaborada pelo perfil consolidado mediante a triagem de homologia molecular frente ao banco de dados CARD.

O perfil de resistência adquirida apresentou distribuição mais concentrada, mas não exclusiva, na interface Clínica Humana, na qual foi observado maior acúmulo proporcional de determinantes associados a antimicrobianos de importância crítica, incluindo carbapenemases e genes relacionados à resistência a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas. Nesse contexto, a cepa local HOVB2 não apresentou genes de carbapenemase, distinguindo-se do perfil predominante da própria interface Clínica nesse aspecto; entretanto, exibiu um repertório de resistência adquirida relevante, incluindo a beta-lactamase de espectro estendido CTX-M-15, a beta-lactamase TEM-1, o determinante plasmidial de resistência a fluoroquinolonas QnrB17, além de genes associados à resistência a aminoglicosídeos, sulfonamidas, trimetoprima e tetraciclina. Notavelmente, a detecção de carbapenemases em isolados das interfaces Animal (gato e cão) e Ambiental/Silvestre (dreno cirúrgico e alimento) indica que esses determinantes não estão confinados ao ambiente assistencial humano, reforçando a hipótese de disseminação de resistência entre interfaces epidemiológicas distintas. Esse padrão sugere que, no conjunto analisado, o repertório basal de resistência de *E. hormaechei* é amplamente conservado entre todas as interfaces, enquanto o componente acessório de maior impacto clínico embora mais concentrado nos isolados humanos não é exclusivo, evidenciando a relevância da abordagem de Saúde Única para a vigilância da resistência antimicrobiana nessa espécie.

4.5. Viruloma Global por Interface Epidemiológica

O mapeamento dos fatores de virulência preditos, realizado por triagem de homologia molecular dos genomas contra o banco de dados Virulence Factor Database (VFDB), permitiu caracterizar o viruloma global de *E. hormaechei* por interface epidemiológica (Figura 3; Tabela 4). A Figura 3 evidenciou um conjunto expressivo de 108 determinantes compartilhados entre as interfaces Clínica Humana, Animal (Produção/Pet) e Ambiental/Silvestre, indicando a presença de um repertório basal de virulência conservado entre os genomas avaliados. Além desse conjunto comum, foram observados 28 determinantes exclusivos da interface Clínica Humana, oito compartilhados entre as interfaces Clínica Humana e Animal, e um determinante exclusivo da interface Ambiental/Silvestre. Esse padrão demonstra que, embora exista um núcleo de genes de virulência amplamente distribuído na espécie, há também um componente acessório mais evidente nos isolados clínicos humanos, possivelmente relacionado à adaptação a ambientes assistenciais, colonização, persistência bacteriana e aquisição de elementos genéticos adicionais.

Figura 3 - Diagrama de interseções dos determinantes do viruloma global de *Enterobacter hormaechei* por interface epidemiológica.



Fonte: Elaborada com base nos resultados das análises bioinformáticas (2026).

Nota: A triagem dos fatores de virulência foi realizada por homologia molecular contra o banco de dados Virulence Factor Database – VFDB. As barras verticais superiores representam o número de determinantes de virulência presentes em cada interseção entre as interfaces epidemiológicas. Os pontos pretos indicam quais interfaces compõem cada interseção, enquanto as barras horizontais à esquerda representam o total de determinantes identificados em cada interface. Dos 51 genomas avaliados no estudo, 46 apresentaram host identificado com resolução suficiente para inclusão nesta análise, distribuídos nas interfaces clínica humana (n = 37), animal em produção ou de companhia (n = 7) e ambiental/silvestre (n = 2). Cinco isolados de origem ambiental confirmada, porém sem identificação do hospedeiro nos metadados públicos (GCA_024733415.1, GCA_049383345.1, GCA_052074925.1, GCA_052078775.1 e GCA_053339215.1), não foram incluídos nesta estratificação e, portanto, não estão representados no diagrama.

Entre os componentes compartilhados, destacou-se a presença do operon *csg* (*csgA*–*csgG*), associado à síntese de fímbrias do tipo curli. Essas estruturas participam da adesão bacteriana, agregação celular e formação de biofilme, favorecendo a persistência em superfícies biológicas e abióticas, como tecidos, equipamentos, instalações hospitalares, ambientes produtivos e superfícies relacionadas à cadeia agroalimentar. Também foram

identificados genes relacionados à aquisição de ferro, incluindo componentes da biossíntese e captação do sideróforo enterobactina, como *entB*, *entC*, *entE*, *fepA* e *fepB*, além do regulador *fur* e do gene *chuA*, associado à captação de heme.

A Tabela 4 também demonstrou ampla distribuição de genes relacionados ao Sistema de Secreção do Tipo VI (T6SS), incluindo componentes estruturais e genes associados ao funcionamento do sistema, como *clpV/tssH* e *hcp*. O T6SS é um sistema multiproteico presente em bactérias Gram-negativas, responsável pela entrega de efetores contra células bacterianas ou eucarióticas, participando de competição microbiana, adaptação ambiental e interação com o hospedeiro.

Já no componente acessório do viruloma, os genes associados aos sideróforos salmochelina (*iroB*, *iroC*, *iroD*, *iroE* e *iroN*) e yersiniabactina (*ybtA*, *ybtE*, *irp1* e *irp2*) foram detectados exclusivamente na interface Clínica Humana. Esse padrão é consistente com o fenômeno de imunidade nutricional, no qual o hospedeiro restringe ativamente a disponibilidade de ferro livre como mecanismo de defesa antimicrobiana, por meio de proteínas como transferrina, lactoferrina e hepcidina. A presença de múltiplos sistemas de sideróforos nos isolados clínicos humanos pode conferir maior capacidade de competição por ferro em sítios de infecção invasiva, onde essa restrição é mais pronunciada, além de possíveis funções acessórias na evasão da resposta imune do hospedeiro, como já descrito para sideróforos homólogos em outras Enterobacteriaceae patogênicas.

Em conjunto, esses resultados indicam que *E. hormaechei* apresenta um viruloma basal compartilhado composto por genes relacionados à adesão, biofilme, aquisição de ferro e secreção bacteriana associado a um componente acessório mais concentrado na interface clínica humana.

Tabela 4 – Caracterização do repertório e prevalência dos componentes do viruloma de *Enterobacter hormaechei* nos genomas com interface epidemiológica identificada.

Classe / Fator de Virulência	Genes Principais	Interface Clínica (Humana) (n=37)	Interface Animal (Produção/Pet) (n=7)	Interface Ambiental / Silvestre (n=2)
Adesão e Biofilme (Core)	<i>csgA, csgB, csgC, csgD, csgE, csgF, csgG</i>	100%	100%	100%
Sideróforo Enterobactina (Core)	<i>entB, entC, entE, fepA, fepB, fur</i>	100%	100%	100%
Captação de Heme (Core)	<i>chuA</i>	100%	100%	100%
Sistema de Secreção Tipo VI (T6SS)	<i>Cluster principal (tss1 / clpV1 / hcp1)</i>	91,89%	100%	100%
Sideróforo Adicional Salmochelin	<i>iroB, iroC, iroD, iroE, iroN</i>	35,14%	0%	0%
Sideróforo Adicional Yersiniabactina	<i>ybtA, ybtE, irp1, irp2</i>	5,41%	0%	0%

Fonte: Elaborada com base no perfil consolidado mediante a triagem de homologia molecular frente ao banco de dados VFDB.

Nota: Dos 51 genomas avaliados, 46 apresentaram host identificado com resolução suficiente para inclusão nesta análise de viruloma, distribuídos nas interfaces clínica humana (n = 37), animal em produção ou de companhia (n = 7) e ambiental/silvestre (n = 2). Os isolados GCA_024733415.1 (ES1), GCA_049383345.1 (ES5), GCA_052074925.1 (ES6), GCA_052078775.1 (ES7) e GCA_053339215.1 (ES8), de origem ambiental confirmada mas sem identificação do hospedeiro nos metadados públicos, não foram incluídos nesta estratificação específica. Os percentuais foram calculados utilizando como denominador o número de genomas classificados em cada interface.

4.6. Distribuição e Mobilidade do Plasmidoma (MOB-suite e PlasmidFinder).

A caracterização do plasmidoma global dos 51 genomas de *E. hormaechei* apresentou uma distribuição de elementos genéticos móveis entre as três interfaces epidemiológicas avaliadas: Clínica Humana, Animal (Produção/Pet) e Ambiental/Silvestre. A integração das ferramentas PlasmidFinder, para identificação de replicons, e MOB-suite, para predição de mobilidade, permitiu mapear o perfil de resistência potencial e a capacidade de transferência horizontal desses elementos genéticos móveis (Tabela 5).

Foram identificados 229 elementos plasmidiais no conjunto de genomas avaliados, evidenciando desigualdade quantitativa possivelmente associada à pressão seletiva do ambiente hospitalar. A interface Clínica (Humana) concentrou a maior parte desses elementos, com um total de 197 plasmídeos, dos quais 63 foram classificados pelo MOB-suite como conjugativos (alta mobilidade) e 64 como mobilizáveis (média mobilidade). A elevada

proporção de plasmídeos autotransferíveis ou passíveis de mobilização em ambiente clínico indica que o plasmidoma hospitalar de *E. hormaechei* funciona como um reservatório dinâmico para a disseminação de genes de resistência a antimicrobianos de última linha, como as carbapenemases.

Na interface Animal (Produção/Pet), observou-se um cenário intermediário relevante, com um total de 26 plasmídeos detectados, dos quais 9 foram preditos como conjugativos e 11 como mobilizáveis. A presença dessas plataformas de alta e média mobilidade em isolados de origem animal constitui um alerta epidemiológico, sugerindo que esses hospedeiros atuam como elos ativos na persistência e circulação de plasmídeos com perfil semelhante ao observado em isolados humanos. Em contrapartida, a interface Ambiental/Silvestre exibiu o perfil mais restrito, com apenas 6 elementos identificados; contudo, destaca-se que metade desses plasmídeos (3) foi caracterizada como conjugativa, demonstrando que, mesmo em nichos com menor pressão antimicrobiana direta, a capacidade de transferência horizontal autônoma é preservada.

Tabela 5 - Quantificação absoluta da classe de mobilidade de plasmídeos por interface ecológica.

Interface Ecológica	Conjugativo (Alta Mobilidade)	Mobilizável (Média Mobilidade)	Não-mobilizável	Total Geral
Interface Clínica (Humana)	63	64	70	197
Interface Animal (Produção/Pet)	9	11	6	26
Interface Ambiental / Silvestre	3	3	0	6

Fonte: Elaborada com base nos resultados das análises de predição molecular via pipeline MOB-suite.

Nota: A classificação de mobilidade foi realizada pelo MOB-suite, que categoriza os elementos plasmidiais preditos em três classes: conjugativos (alta mobilidade), que possuem maquinaria completa de conjugação e podem se autotransferir entre células bacterianas; mobilizáveis (média mobilidade), que dependem da maquinaria de conjugação de outro elemento presente na mesma célula para serem transferidos; e não-mobilizáveis, que não apresentam determinantes genéticos associados à transferência horizontal. A quantificação apresentada refere-se ao total de elementos plasmidiais preditos nos 51 genomas avaliados, distribuídos conforme a interface epidemiológica de origem do isolado.

Os dados do PlasmidFinder, cruzados por interface, evidenciaram que os replicons da família IncF e o grupo IncHI2 foram predominantes entre os isolados avaliados, totalizando

52 ocorrências distribuídas de forma desigual entre as interfaces (Tabela 6). O replicon IncHI2 foi o mais frequente do conjunto (24 ocorrências), seguido por IncFIB (17 ocorrências) - o IncHI2, notavelmente, foi o único replicon identificado na interface Ambiental/Silvestre (2 ocorrências), o que sugere ampla distribuição ecológica desse grupo de incompatibilidade. Já a variante IncFIA mostrou-se pouco representada (2 ocorrências), restrita exclusivamente à interface Clínica Humana. Esses grupos de incompatibilidade são classicamente reconhecidos na literatura por sua estabilidade metabólica e capacidade de rearranjo genômico, carreando frequentemente cassetes multirresistentes.

Tabela 6 - Distribuição quantitativa dos replicons plasmidiais identificados pelo PlasmidFinder por interface epidemiológica.

Interface Ecológica	IncFIA	IncFIB	IncFII	IncHI2	Total Geral
Interface Clínica (Humana)	2	14	7	19	42
Interface Animal (Produção/Pet)	0	3	2	3	8
Interface Ambiental / Silvestre	0	0	0	2	2

Fonte: Elaborada com base nos resultados das análises de identificação de replicons via PlasmidFinder.

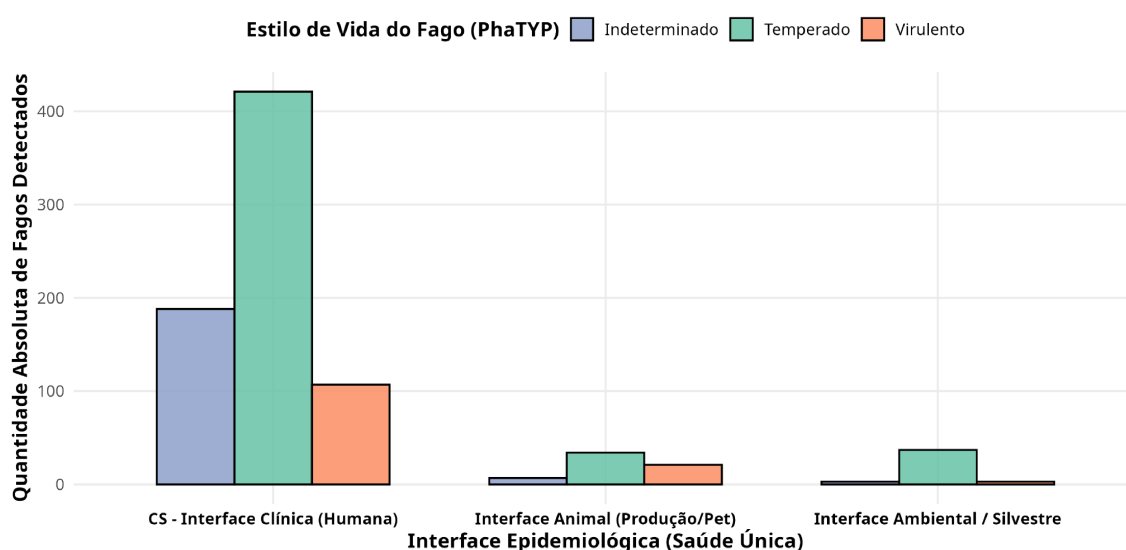
Nota: Os valores representam o número absoluto de ocorrências de cada replicon identificado nos genomas de cada interface epidemiológica. Um mesmo isolado pode carrear mais de um replicon simultaneamente, de modo que o total geral não corresponde necessariamente ao número de isolados da interface. IncFIA, IncFIB e IncFII são variantes do grupo de incompatibilidade IncF; IncHI2 constitui grupo de incompatibilidade distinto, classicamente associado a plasmídeos de grande porte e à disseminação de cassetes multirresistentes.

A detecção desses mesmos perfis de replicons circulando entre isolados de origem animal e humana reforça o conceito de Saúde Única, ao evidenciar a ausência de barreiras rígidas entre os ambientes clínico, animal e ambiental. Os resultados indicam que essas três esferas não operam de forma isolada; ao contrário, os plasmídeos de *E. hormaechei* parecem atuar como elementos de conexão entre elas, favorecendo a disseminação de genes de resistência entre interfaces epidemiológicas distintas.

4.7. Caracterização de elementos fágicos preditos por interface epidemiológica

A triagem realizada com a plataforma PhaBox identificou 821 sequências com características fágicas nos genomas de *E. hormaechei*. A predição do estilo de vida, realizada pelo módulo PhaTYP, classificou 492 elementos como temperados (59,9% das detecções), 131 como virulentos (16,0%) e 198 como indeterminados (24,1%), evidenciando o predomínio de elementos temperados no conjunto analisado (Figura 4; Tabela 7).

Figura 4 - Distribuição dos estilos de vida preditos pelo PhaTYP para os elementos fágicos identificados pelo PhaBox, segundo as interfaces epidemiológicas de Saúde Única.



Fonte: Elaborado com base nas predições realizadas pelo PhaBox e pelo PhaTYP.

Por interface epidemiológica, a Clínica (Humana) concentrou a maior parte dos elementos identificados, com 716 sequências fágicas, das quais 421 (58,8%) foram classificadas como temperadas, 107 (14,9%) como virulentas e 188 (26,3%) como indeterminadas. Na interface Animal (Produção/Pet), foram identificados 62 elementos, sendo 34 (54,8%) temperados, 21 (33,9%) virulentos e 7 (11,3%) indeterminados. Já a interface Ambiental/Silvestre apresentou 43 elementos, dos quais 37 (86,0%) foram classificados como temperados, 3 (7,0%) como virulentos e 3 (7,0%) como indeterminados.

O predomínio de elementos temperados foi consistente nas três interfaces, sendo particularmente acentuado na interface Ambiental/Silvestre. Ainda assim, as diferenças nas contagens absolutas devem ser interpretadas com cautela, uma vez que refletem, em parte, o número desigual de genomas representados em cada interface, e não necessariamente uma

diferença biológica proporcional entre elas. Adicionalmente, os resultados correspondem a predições bioinformáticas do estilo de vida dos elementos fágicos, não constituindo confirmação experimental de integração cromossômica, atividade viral ou participação efetiva na transferência horizontal de genes.

Tabela 7 – Distribuição dos estilos de vida preditos pelo PhaTYP para os elementos fágicos identificados pelo PhaBox, por interface epidemiológica.

Interface Epidemiológica	Temperado	Virulento	Indeterminado	Total
Interface Clínica (Humana)	421 (58,8%)	107 (14,9%)	188 (26,3%)	716
Interface Animal (Produção/Pet)	34 (54,8%)	21 (33,9%)	7 (11,3%)	62
Interface Ambiental / Silvestre	37 (86,0%)	3 (7,0%)	3 (7,0%)	43
Total Geral	492 (59,9%)	131 (16,0%)	198 (24,1%)	821

Fonte: Elaborada com base nas predições realizadas pelo PhaBox e pelo PhaTYP.

Em relação à classificação taxonômica dos elementos identificados, o PhaBox atribuiu gênero viral a 267 das 821 sequências (32,5%), destacando-se Biavirus (44 ocorrências), Cobrasixvirus (22), Punavirus (21), Lambdavirus (20) e Eganvirus (18) como os gêneros mais representados, refletindo a ampla diversidade taxonômica de elementos fágicos associados a *E. hormaechei* (Tabela 8). Quanto ao hospedeiro predito, 610 sequências (74,3%) apresentaram indicação de hospedeiro bacteriano, das quais 433 (52,7%) corresponderam a gêneros pertencentes à ordem Enterobacterales - incluindo *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Atlantibacter* e *Pectobacterium* -, resultado consistente com a origem taxonômica dos genomas avaliados e reforçando a plausibilidade biológica das predições realizadas pelo PhaBox. A relação completa de gêneros virais e hospedeiros preditos está disponível na Tabela Suplementar S2.

Tabela 8 – Sumário da sistematização taxonômica dos elementos fágicos via PhaBox, estruturada por gênero viral e hospedeiro bacteriano predito.

Categoria	N	%
Classificação por Gênero Viral		
<i>Biavirus</i>	44	5,4%
<i>Cobrasixvirus</i>	22	2,7%
<i>Punavirus</i>	21	2,6%
<i>Lambdavirus</i>	20	2,4%
<i>Eganvirus</i>	18	2,2%
Demais gêneros (47 grupos adicionais)	142	17,3%
Subtotal — gênero definido	267	32,5%
Gênero não identificado	554	67,5%
Total absoluto	821	100%
Classificação por Hospedeiro Bacteriano Predito		
Gêneros vinculados à ordem Enterobacterales	433	52,7%
Diferentes táxons (não Enterobacterales)	177	21,6%
Subtotal — hospedeiro determinado	610	74,3%
Hospedeiro não identificado	211	25,7%
Total absoluto	821	100%

Fonte: Elaborada com base nas inferências geradas via PhaBox.

Nota: O cálculo percentual tomou como base a amostragem de 821 elementos fágicos. As somas parciais refletem a agregação de sequências com classificação definida antes da inserção do contingente não determinado. O agrupamento "Gêneros vinculados à ordem Enterobacterales" abrange hospedeiros potenciais dos gêneros *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Atlantibacter*, *Pectobacterium*, *Cronobacter*, *Serratia*, *Raoultella*, entre outros. O detalhamento integral de gêneros e hospedeiros preditos encontra-se sistematizado na Tabela Suplementar S2 (Apêndice B).

4.8. Caracterização do genoma central e acessório de *E. hormaechei* por interface epidemiológica.

A análise do pangenoma de *E. hormaechei*, realizada com o software Panaroo, permitiu caracterizar a distribuição dos genes entre os componentes do genoma central (core genome) e do genoma acessório dos 51 genomas avaliados, incluindo o isolado HOVB2 (Figura 5).

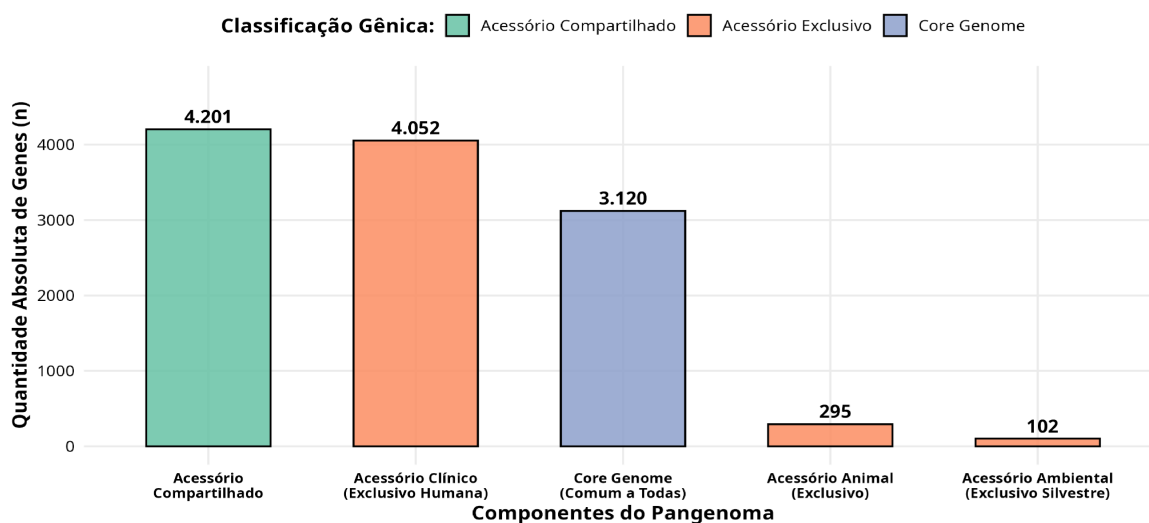
O pangenoma foi composto por 11.770 grupos gênicos, dos quais 3.120 (26,5%) foram classificados como pertencentes ao core genome. Esse conjunto corresponde aos genes compartilhados por todos os isolados analisados, incluindo o HOVB2, representando a fração mais conservada do repertório genético da espécie no conjunto avaliado.

O genoma acessório compreendeu 8.650 grupos gênicos (73,5% do pangenoma), sendo constituído por 4.201 genes compartilhados entre duas ou mais interfaces epidemiológicas (35,7%) e por 4.449 genes exclusivos de uma única interface. Entre estes, a interface Clínica (Humana) apresentou o maior número de genes exclusivos (4.052; 34,4%), seguida pela interface Animal (Produção/Pet), com 295 genes (2,5%), e pela interface Ambiental/Silvestre, com 102 genes (0,9%).

A Figura 5 evidencia que a maior parcela do pangenoma corresponde ao genoma acessório, representado pelos genes compartilhados entre interfaces epidemiológicas e pelos genes exclusivos de cada grupo. Observa-se que a interface Clínica concentrou o maior número de genes exclusivos, enquanto as interfaces Animal e Ambiental/Silvestre apresentaram conjuntos exclusivos de menor magnitude. Entretanto, esse padrão deve ser interpretado considerando o maior número de genomas humanos incluídos na análise, o que aumenta a probabilidade de identificação de genes exclusivos nessa interface.

O isolado HOVB2, pertencente à interface Animal, compartilha os 3.120 genes do core genome com os demais genomas analisados, evidenciando sua inserção no repertório genético conservado da espécie. Além disso, a presença de 4.201 genes acessórios compartilhados entre mais de uma interface demonstra que parcela expressiva da variabilidade genômica de *E. hormaechei* é comum a diferentes origens epidemiológicas. Em conjunto, esses resultados caracterizam a espécie como portadora de um pangenoma predominantemente acessório, evidenciando a elevada diversidade do conteúdo gênico entre os isolados avaliados.

Figura 5 - Distribuição quantitativa dos componentes do pangenoma de *Enterobacter hormaechei* por interface epidemiológica.



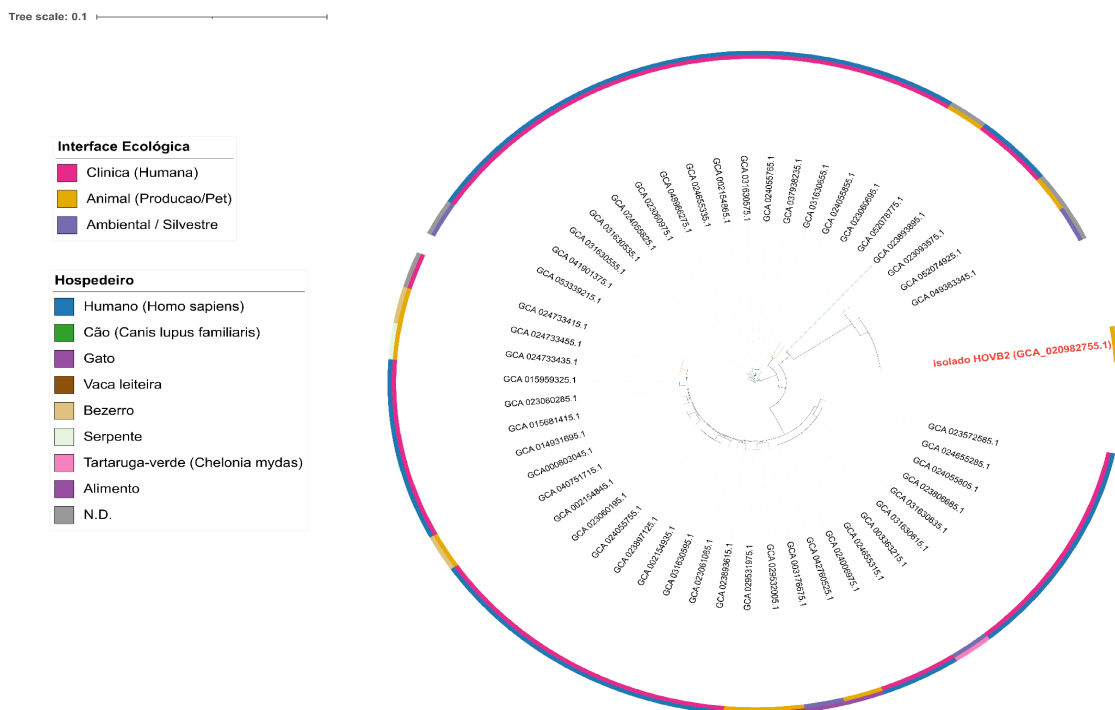
Fonte: Elaborada conforme análise realizada com o software Panaroo.

Nota: As barras representam a quantidade absoluta de genes classificados como genoma central (core genome), acessório compartilhado ou acessório exclusivo por interface epidemiológica, conforme análise realizada com o software Panaroo.

4.9. Análise filogenômica baseada no genoma central

A análise filogenômica baseada no genoma central permitiu reconstruir as relações filogenômicas entre os 51 genomas de *Enterobacter hormaechei* incluídos no estudo. O alinhamento do core genome compreendeu 3.482.160 posições nucleotídicas compartilhadas, fornecendo elevada resolução para a inferência filogenética. A árvore foi reconstruída pelo método de máxima verossimilhança utilizando o IQ-TREE 2, com suporte estatístico obtido por 1.000 réplicas de ultrafast bootstrap, e posteriormente visualizada e anotada no iTOL (Figura 6).

Figura 6 – Reconstrução filogenômica de máxima verossimilhança dos 51 genomas de *Enterobacter hormaechei* com base no alinhamento do genoma central, evidenciando a distribuição das interfaces epidemiológicas e dos hospedeiros de origem.



Fonte: Elaborada com base na árvore filogenética gerada pelo IQ-TREE 2 e visualizada/anotada na plataforma iTOL.

Nota: A reconstrução filogenética foi executada via IQ-TREE 2 empregando o alinhamento do genoma central fornecido pelo software Panaroo, com posterior edição gráfica e anotação na plataforma iTOL. Os metadados externos discriminam a respectiva interface epidemiológica e a natureza do hospedeiro para todos os isolados.

A árvore revelou a formação de múltiplos clados compostos por isolados provenientes de diferentes interfaces epidemiológicas, sem segregação consistente em função da origem humana, animal ou ambiental. Em diversos clados, isolados clínicos agruparam-se com genomas de origem animal e ambiental, indicando elevada conservação do genoma central entre linhagens provenientes de diferentes hospedeiros e fontes de isolamento.

O isolado HOVB2 (GCA_020982755.1) agrupou-se com linhagens públicas de *E. hormaechei*, notadamente com os genomas GCA_049383345.1 e GCA_052074925.1, não formando um ramo filogenético isolado — resultado compatível com a elevada identidade nucleotídica observada na análise de Identidade Nucleotídica Média (ANI). A integração das anotações referentes à interface epidemiológica e ao hospedeiro de origem permitiu visualizar

a distribuição desses atributos ao longo da árvore filogenética, sem evidenciar segregação consistente entre esses atributos e os clados formados.

Em conjunto, os resultados demonstram que os isolados analisados compartilham um genoma central altamente conservado, enquanto a variabilidade entre as linhagens está associada principalmente ao conteúdo gênico acessório e aos elementos genéticos móveis, conforme observado nas análises de pangenoma, resistoma e plasmidoma.

5 DISCUSSÃO

De forma geral, a análise comparativa dos 51 genomas de *E. hormaechei*, incluindo a cepa HOVB2 (GCA_020982755.1) e isolados das interfaces clínica, animal e ambiental/silvestre, revelou uma espécie taxonomicamente coesa, porém dotada de expressiva plasticidade genômica. A integração dos resultados de ANI, pangenoma, resistoma, plasmidoma, viroma e filogenômica demonstrou que, embora os isolados compartilhem elevada identidade nucleotídica e não apresentem segregação filogenética estrita segundo a origem epidemiológica, existe ampla diversidade no componente acessório e nos elementos genéticos móveis. Esses achados evidenciam a capacidade de adaptação de *E. hormaechei* a diferentes nichos e reforçam sua relevância para a circulação de determinantes de resistência antimicrobiana na perspectiva de Saúde Única, considerando-se, contudo, a distribuição desigual dos genomas entre as interfaces analisadas.

A confirmação taxonômica por Identidade Nucleotídica Média (ANI) configurou-se como uma etapa central e indispensável para garantir a consistência das análises comparativas realizadas neste estudo. A elevada identidade nucleotídica (variando entre 94,68% e 100% no modo all-to-all) observada entre os 51 genomas avaliados confirmou sua pertença à espécie *E. hormaechei*, mitigando as incertezas e os obstáculos historicamente associados à classificação de membros do complexo *Enterobacter cloacae* (CEC), um grupo reconhecidamente heterogêneo e de difícil resolução por métodos fenotípicos convencionais (Jain et al., 2018; Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019). Ressalva-se que um genoma (GCA_023893895.1) apresentou valor de ANI próximo ao limiar de 95% comumente utilizado para delimitação de espécies bacterianas, merecendo atenção específica quanto à sua identidade taxonômica. Essa homogeneidade taxonômica de base conferiu robustez metodológica às etapas subsequentes, permitindo inferir que as variações observadas no pangenoma e no fluxo horizontal de determinantes adaptativos refletem pressões microevolutivas e ecológicas reais das interfaces amostradas, e não ruídos decorrentes de erros de especiação.

Sob a perspectiva da arquitetura genômica, a análise pangenômica revelou um caráter marcadamente aberto e uma expressiva plasticidade evolutiva em *E. hormaechei*. O pangenoma total foi composto por 11.743 genes, dos quais apenas 26,5% (3.109 genes) compuseram o *core genome*, um padrão condizente com o comportamento de enterobactérias generalistas com alta capacidade de transição entre nichos (Tettelin et al., 2005; De Maayer et al., 2025). Enquanto os genes constituintes do genoma central asseguram a homeostase

metabólica basal e a sobrevivência celular frente aos estresses físicos e químicos ubiqüitários, o contingente acessório confere adaptabilidade local.

Nesse contexto, os genes acessórios exclusivos mapeados nas interfaces epidemiológicas traduzem diferentes pressões seletivas locais, sendo que o repertório mais amplo na Interface Clínica Humana sugere intensa pressão do ambiente hospitalar, enquanto os repertórios exclusivos mais enxutos nas interfaces animal e ambiental sugerem especializações metabólicas otimizadas para nichos com pressões seletivas menos direcionadas. A detecção de genes acessórios compartilhados entre duas ou mais interfaces emerge como evidência genômica direta de conectividade molecular, atuando como pontes adaptativas dentro do arcabouço de Saúde Única (Tonkin-Hill et al., 2020; Djordjevic et al., 2024).

No resistoma, observou-se a presença de um arcabouço basal e conservado de resistência amplamente distribuído entre todas as interfaces, independentemente do nicho, contemplando o operon estrutural do sistema de efluxo multidrogas da família RND *acrAB-tolC*, o regulador transcricional *marA* e a beta-lactamase cromossômica intrínseca *AmpC* (família ACT). Esses mecanismos basais funcionam em sinergia com alterações de permeabilidade e por regulação de efluxo para limitar a ação antimicrobiana (Partridge et al., 2018; Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019).

Por outro lado, os determinantes adquiridos de maior impacto crítico na saúde pública, representados pelas carbapenemases (*blaKPC* e *blaNDM*), foram predominantes na Interface Clínica Humana (81,1% dos isolados), mas não exclusivos dela — também foram detectados em isolados das interfaces Animal (33,3%; gato e cão) e Ambiental/Silvestre (25,0%; dreno cirúrgico e alimento). Esse gradiente epidemiológico, mais do que restrição a um único compartimento, reflete o papel das famílias de replicons *IncF* e *IncHI2*, que predominaram de maneira marcante nas linhagens humanas e animais. Plasmídeos conjugativos e mobilizáveis dessas famílias são extensamente descritos na literatura global como os principais veículos de rearranjo e disseminação de cassetes de multirresistência (MDR) e metais pesados em *Enterobacteriaceae* (Carattoli et al., 2014; Algarni et al., 2024).

Paralelamente à dinâmica plasmidial, a caracterização *in silico* de elementos fágicos revelou um viroma celular altamente povoado. A acentuada predominância de fagos com estilo de vida temperado (lisogênicos) integrados aos isolados de interface clínica e ambiental sugere que a transdução especializada opera como uma força evolutiva complementar ágil para o trânsito silencioso de genes no ecossistema (Colavecchio et al., 2017; Shang et al., 2023a). Contudo, convém destacar com cautela que a análise computacional puramente

preditiva não assume atividade viral e indução profágica efetiva sem ensaios wet-lab e validação experimental complementar.

A alta prevalência desses fagos temperados carrega grande relevância epidemiológica, uma vez que, ao integrarem seu material genético ao cromossomo ou plasmidoma bacteriano, eles atuam como vetores silenciosos para a transferência horizontal de genes de virulência e cassetes de resistência a antimicrobianos (AMR) por transdução especializada (Colavecchio et al., 2017). Por outro lado, fagos com estilo de vida virulento somaram 63 detecções na interface clínica, enquanto 32 elementos foram classificados como indeterminados pelo algoritmo.

A presença de fagos na interface ambiental reflete a ecologia dos isolados provenientes de matrizes de esgoto e águas superficiais. O esgoto doméstico e hospitalar funciona como um ponto crítico de convergência ecológica, onde a alta densidade bacteriana e a pressão seletiva residual por sanitizantes e antibióticos favorecem eventos de indução de profagos, moldando a evolução e a plasticidade genômica do complexo *Enterobacter cloacae*. Ressalta-se a detecção de fagos na amostra isolada de um mamífero marinho silvestre (*Pontoporia blainvillei* / toninha-franciscana), o que evidencia a dispersão antrópica desses elementos até a interface marinha.

A interpretação funcional do viruloma acrescenta relevância ecológica aos resultados, mapeando atributos necessários à persistência e à colonização em superfícies abióticas e tecidos biológicos. A ampla distribuição de fatores associados ao operon *csg* (fímbrias curli mediadoras de adesão inicial e formação de biofilme), sistemas eficientes de biossíntese e captação de sideróforos (enterobactina e receptores de heme para aquisição de ferro em ambientes de restrição) e o Sistema de Secreção do Tipo VI (T6SS, voltado para competição interbacteriana e injeção de efetores) demonstra um forte potencial de aptidão biológica compartilhado pela espécie (Kim et al., 2012; Coulthurst, 2019; Liu et al., 2022). Embora estes genes não assegurem de forma isolada uma manifestação virulenta fenotípica — dada a dependência de intrincadas redes regulatórias e estímulos ambientais —, o seu repertório genômico confere vantagens adaptativas ubiquitárias vitais para a colonização de fazendas, efluentes urbanos ou o trato urinário humano.

A árvore filogenômica baseada no alinhamento de alta resolução do genoma central (composto por mais de 3,4 milhões de posições nucleotídicas sob o modelo evolutivo GTR+F+R5) corroborou a premissa de Saúde Única ao revelar a ausência de segregação clonal rígida ou isolamento filogenético por nicho ecológico, região geográfica ou hospedeiro (Nguyen et al., 2015; Minh et al., 2020). Isolados de origem animal, incluindo o isolado

HOVB2 (GCA_020982755.1), apresentaram nós filogenéticos ancestrais imediatos compartilhados com cepas provenientes de efluentes sanitários e de ambiente hospitalar veterinário. Essa estreita proximidade e interconexão topológica sinaliza a permeabilidade das barreiras entre nichos e corrobora relatos globais e nacionais recentes que identificaram clones portadores de carbapenemases e genes acessórios circulando fora das unidades de terapia intensiva (Cardoso et al., 2022; Halder et al., 2024). Entre estes, destaca-se a detecção de elementos adaptativos no isolado proveniente do mamífero marinho silvestre (*Pontoporia blainvillei*), evidenciando que resíduos antrópicos estendem o fluxo da resistência antimicrobiana até as interfaces marinhas.

Por se tratar de uma abordagem fundamentada em dados genômicos públicos e predições computacionais, é indispensável reconhecer as limitações metodológicas inerentes. O conjunto amostral de 51 genomas apresenta um marcante desbalanceamento, com 72,5% (37 isolados) concentrados na Interface Clínica Humana, enquanto as frentes animal (11,8%; 6 isolados) e ambiental (15,7%; 8 isolados) exibem representatividade inferior, cenário decorrente do histórico viés de depósito em bancos públicos voltados primordialmente à vigilância epidemiológica hospitalar humana (Feldgarden et al., 2021). Esse desequilíbrio afeta a comparação direta de frequências absolutas e infla a detecção de genes exclusivos no grupo majoritário, demandando cautela na generalização de contrastes e reforçando o caráter desses achados como hipóteses moleculares robustas a serem validadas futuramente por ensaios fenotípicos *in vitro*.

Sob a ótica da Zootecnia, da Medicina Veterinária e da produção animal, os resultados deste trabalho assumem um papel estratégico. A demonstração de que isolados de *E. hormaechei* em sistemas de produção pecuária, instalações veterinárias e efluentes compartilham determinantes moleculares e proximidade clonal com patógenos hospitalares reitera que o ambiente produtivo agropecuário e a cadeia de alimentos de origem animal não estão isolados. O monitoramento genômico comparativo integrado desponta como uma ferramenta auxiliar indispensável, capaz de rastrear precocemente falhas terapêuticas e desenhar rotas de biossegurança. Os dados consolidados demonstram a urgência de manter programas contínuos de vigilância sanitária agropecuária em consonância com as metas do PAN-BR e do PAN-BR AGRO, consolidando o controle da resistência antimicrobiana por meio de intervenções integradas e preventivas na base produtiva nacional (Brasil, 2018; WOA, 2024).

6 CONCLUSÃO

A abordagem genômica comparativa fundamentada em ANI confirmou que os 51 isolados pertencem à espécie *Enterobacter hormaechei*, incluindo a cepa HOVB2, estabelecendo uma base taxonômica sólida para revelar um pangenoma de arquitetura aberta e alta plasticidade evolutiva. Os resultados demonstram que a espécie compartilha um resistoma basal conservado entre todas as interfaces estudadas, composto pelo sistema de efluxo *acrAB-tolC*, seu regulador *marA* e a beta-lactamase cromossômica *AmpC*. Em contrapartida, os determinantes de resistência de última linha, com destaque para as carbapenemases (*blaKPC* e *blaNDM*), embora predominantes na Interface Clínica Humana, não se restringiram a ela, sendo também detectados em isolados das interfaces Animal e Ambiental/Silvestre. Esse perfil acessório crítico, associado à assimetria na distribuição de plasmídeos das famílias *IncF* e *IncHI2* e de elementos fágicos preditos com estilo de vida temperado, evidencia que a pressão seletiva do ecossistema hospitalar favorece, mas não isola, a aquisição dos mecanismos de maior impacto na saúde pública, os quais também circulam entre as demais interfaces epidemiológicas.

Por fim, a topologia da árvore filogenômica baseada no *core genome* evidenciou uma ampla interconexão clonal e a ausência de segregação rígida por nicho ecológico, sugerindo a permeabilidade das fronteiras entre os ambientes humano, animal e ambiental. Embora o desbalanceamento amostral histórico dos bancos de dados públicos recomende cautela na generalização absoluta desses contrastes, as evidências moleculares integradas sustentam de forma consistente o conceito de Saúde Única. Em síntese, este trabalho reitera que a mitigação e o monitoramento da resistência antimicrobiana dependem do fortalecimento de políticas de vigilância genômica integradas e contínuas entre as frentes médica, veterinária e ambiental, em estrita consonância com as diretrizes nacionais do PAN-BR e do PAN-BR AGRO.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, A. et al. Antimicrobial use in livestock: the economic cost of action or inaction. *Journal of Agricultural Economics*, v. 77, n. 1, p. 1-22, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1111/1477-9552.70041>. Acesso em: 8 jul. 2026.

ALCOCK, B. P. et al. CARD 2023: expanded curation, support for machine learning, and resistome surveillance and prediction. *Nucleic Acids Research*, v. 51, n. D1, p. D690-D699, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac920>. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/51/D1/D690/6764414>. Acesso em: 8 jul. 2026.

ALGARNI, S.; GUDETA, D. D.; HAN, J.; NAYAK, R.; FOLEY, S. L. Genotypic analyses of IncHI2 plasmids from enteric bacteria. *Scientific Reports*, v. 14, e9802, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59870-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-59870-2>. Acesso em: 5 jul. 2026.

ANDREWS, S. FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. Cambridge: Babraham Bioinformatics, 2010. Disponível em: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>. Acesso em: 14 jul. 2026.

APRUZZESE, I. et al. Investing in food safety for developing countries: opportunities and challenges in applying whole-genome sequencing for food safety management. *Foodborne Pathogens and Disease*, v. 16, n. 7, p. 463-473, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2599>. Acesso em: 8 jul. 2026.

BAUDOIN, F.; HOGEVEEN, H.; WAUTERS, E. Reducing antimicrobial use and dependence in livestock production systems: a social and economic sciences perspective on an interdisciplinary approach. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, e584593, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.584593>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/veterinary-science/articles/10.3389/fvets.2021.584593/full>. Acesso em: 10 abr. 2026.

BOLGER, A. M.; LOHSE, M.; USADEL, B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*, v. 30, n. 15, p. 2114-2120, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>. Disponível em: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/30/15/2114/2390096>. Acesso em: 8 jul. 2026.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. O futuro dos antimicrobianos na produção animal. Brasília, DF: MAPA, 2019. Apresentação na 39ª Reunião Ordinária da Câmara Setorial da Cadeia Produtiva de Aves e Suínos. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-setoriais/aves-e-suinos/2019/39deg-ro/3-sut-apres-csas-futuro-antimicrobianos-23jul2019-convertido.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2026.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária: PAN-BR Agro, 2ª etapa 2023-2027. Brasília, DF: MAPA, 2023. Disponível em:

<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro>. Acesso em: 7 jul. 2026.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 41, de 23 de outubro de 2017. Institui o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária - AgroPrevine. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 154, n. 204, p. 7-9, 24 out. 2017. Disponível em: <https://www.in.gov.br>. Acesso em: 7 jul. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Saúde Única (PAN-BR). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/antimicrobianos/plano-nacional-antimicrobianos-pan-br-14fev19-isbn.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito de Uma Só Saúde: PAN-BR 2026-2030. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/antimicrobianos>. Acesso em: 7 jul. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resistência aos antimicrobianos (RAM) no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/ram/ram-no-brasil>. Acesso em: 13 jun. 2026.

BROWN, C. L. et al. mobileOG-db: a manually curated database of protein families mediating the life cycle of bacterial mobile genetic elements. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 88, n. 18, e00991-22, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.00991-22>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aem.00991-22>. Acesso em: 8 jul. 2026.

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. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02412-14>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02412-14>. Acesso em: 8 jul. 2026.

CARDOSO, B. et al. Phylogenomic analysis of CTX-M-15-producing *Enterobacter hormaechei* belonging to the high-risk ST78 from animal infection: another successful One Health clone? *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 29, p. 113-115, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.02.015>. Acesso em: 8 jul. 2026.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antimicrobial resistance in the environment and the food supply: causes and how it spreads. Atlanta: CDC, 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/causes/environmental-food.html>. Acesso em: 13 jun. 2026.

CHAVES, L. K. M. et al. Impacto da resistência antimicrobiana em animais de produção: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 9, e11413946963, 2024. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i9.46963>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/46963>. Acesso em: 14 jul. 2026.

COLAVECCHIO, A.; CADIEUX, B.; LO, A.; GOODRIDGE, L. D. Bacteriophages contribute to the spread of antibiotic resistance genes among foodborne pathogens of the

Enterobacteriaceae family: a review. *Frontiers in Microbiology*, v. 8, e1108, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01108>. Acesso em: 8 jul. 2026.

COULTHURST, S. The type VI secretion system: a versatile bacterial weapon. *Microbiology*, v. 165, n. 5, p. 503-515, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1099/mic.0.000789>. Acesso em: 8 jul. 2026.

DAVIN-REGLI, A.; LAVIGNE, J.-P.; PAGÈS, J.-M. *Enterobacter* spp.: update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 32, n. 4, e00002-19, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-19>. Acesso em: 8 jul. 2026.

DE MAAYER, P. et al. Pan-genome analysis of the *Enterobacter hormaechei* complex highlights its genomic flexibility and pertinence as a multidrug resistant pathogen. *BMC Genomics*, v. 26, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-025-11590-1>. Acesso em: 8 jul. 2026.

DJORDJEVIC, S. P. et al. Genomic surveillance for antimicrobial resistance: a One Health perspective. *Nature Reviews Genetics*, v. 25, n. 2, p. 142-157, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00649-y>. Acesso em: 8 jul. 2026.

EWELS, P. et al. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics*, v. 32, n. 19, p. 3047-3048, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw354>. Acesso em: 8 jul. 2026.

FELDGARDEN, M. et al. Validating the AMRFinder tool and resistance gene database by using antimicrobial resistance genotype-phenotype correlations in a collection of NCBI genomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 65, n. 3, e01443-20, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01443-20>. Acesso em: 8 jul. 2026.

FERNÁNDEZ-TRAPOTE, E. et al. The resistome of the food chain: a One Health perspective. *Environmental Microbiology*, v. 26, n. 4, e16624, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.16624>. Acesso em: 8 jul. 2026.

FERREIRA, G. C. Perfil de resistência antimicrobiana de bactérias isoladas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/36643>. Acesso em: 13 jun. 2026.

FLORENSA, A. F.; KAAS, R. S.; CLAUSEN, P. T. L. C.; AYTAN-AKTUG, D.; AARESTRUP, F. M. ResFinder: an open online resource for identification of antimicrobial resistance genes in next-generation sequencing data and prediction of phenotypes from genotypes. *Microbial Genomics*, v. 8, n. 1, e000748, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000748>. Acesso em: 8 jul. 2026.

FONTENELE, R. D.; COSTA, C. L. Resistência antimicrobiana: os desafios nas infecções bacterianas multirresistentes no Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 3, p. 11347-11357, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n3-234>. Acesso em: 8 jul. 2026.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. Antimicrobial resistance: food safety. Rome: FAO, 2025. Disponível em: <https://www.fao.org/food-safety/en/>. Acesso em: 7 jul. 2026.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2021-2025. Rome: FAO, 2021. Disponível em: <https://www.fao.org/documents/card/en/c/cb7494en/>. Acesso em: 7 jul. 2026.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. FAO report highlights long-term economic case for tackling antimicrobial resistance in livestock. Rome: FAO, 2026. Disponível em: <https://www.fao.org/newsroom/detail/fao-report-highlights-long-term-economic-case-for-tackling-antimicrobial-resistance-in-livestock/en>. Acesso em: 13 jun. 2026.

GATICA EGUIGUREN, M. A.; ROJAS, H. Gestión sanitaria y resistencia a los antimicrobianos en animales de producción. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 35, n. 1, p. 118-125, 2018. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.351.3571>. Acesso em: 8 jul. 2026.

GILCHRIST, C. L. M.; CHOOI, Y.-H. clinker & clustermap.js: automatic generation of gene cluster comparison figures. *Bioinformatics*, v. 37, n. 16, p. 2473-2475, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab007>. Acesso em: 8 jul. 2026.

GOODWIN, S.; MCPHERSON, J. D.; MCCOMBIE, W. R. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*, v. 17, n. 6, p. 333-351, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>. Acesso em: 8 jul. 2026.

GUREVICH, A. et al. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. *Bioinformatics*, v. 29, n. 8, p. 1072-1075, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt086>. Acesso em: 8 jul. 2026.

HALDER, G. et al. Whole genome sequence-based molecular characterization of blood isolates of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex from ICU patients in Kolkata, India, during 2017-2022: emergence of phylogenetically heterogeneous *Enterobacter hormaechei* subsp. *xiangfangensis*. *Microbiology Spectrum*, v. 12, n. 4, e03529-23, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.03529-23>. Acesso em: 8 jul. 2026.

HOANG, D. T. et al. UFBoot2: improving the efficiency of ultrafast bootstrap approximation. *Molecular Biology and Evolution*, v. 35, n. 2, p. 518-522, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msx281>. Acesso em: 8 jul. 2026.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa da Pecuária Municipal. Rio de Janeiro: IBGE, 2024. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9107-producao-da-pecuaria-municipal.html>. Acesso em: 13 jun. 2026.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Innovative nuclear and related molecular approaches for detection and characterization of antimicrobial resistance in animal production environment. Vienna: IAEA, 2023. Disponível em: <https://www.iaea.org/projects/crp/d32043>. Acesso em: 7 jul. 2026.

JAIN, C. et al. High throughput ANI analysis of 90K prokaryotic genomes reveals clear species boundaries. *Nature Communications*, v. 9, e5114, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07641-9>. Acesso em: 8 jul. 2026.

JAIN, M.; OLSEN, H. E.; PATEN, B.; AKESON, M. The Oxford Nanopore MinION: delivery of nanopore sequencing to the genomics community. *Genome Biology*, v. 17, e239, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1103-0>. Acesso em: 8 jul. 2026.

JOLLEY, K. A.; BRAY, J. E.; MAIDEN, M. C. J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Research*, v. 3, e124, 2018. DOI: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1>. Acesso em: 8 jul. 2026.

KALYAANAMOORTHY, S. et al. ModelFinder: fast model selection for accurate phylogenetic estimates. *Nature Methods*, v. 14, n. 6, p. 587-589, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth.4285>. Acesso em: 8 jul. 2026.

KIM, S. M. et al. Involvement of curli fimbriae in the biofilm formation of *Enterobacter cloacae*. *The Journal of Microbiology*, v. 50, n. 1, p. 175-178, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12275-012-1447-0>. Acesso em: 8 jul. 2026.

LETUNIC, I.; BORK, P. Interactive Tree Of Life (iTOL) v6: recent updates to the phylogenetic tree display and annotation tool. *Nucleic Acids Research*, v. 52, n. W1, p. W78-W82, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae268>. Acesso em: 8 jul. 2026.

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. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1107>. Acesso em: 8 jul. 2026.

MANNI, M. et al. BUSCO update: novel and streamlined workflows along with broader and deeper phylogenetic coverage for scoring of eukaryotic, prokaryotic, and viral genomes. *Molecular Biology and Evolution*, v. 38, n. 10, p. 4647-4654, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msab199>. Acesso em: 8 jul. 2026.

MARTIN, M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet.journal*, v. 17, n. 1, p. 10-12, 2011. DOI: <https://doi.org/10.14806/ej.17.1.200>. Acesso em: 8 jul. 2026.

MEIER-KOLTHOFF, J. P.; GÖKER, M. TYGS is an automated high-throughput platform for state-of-the-art genome-based taxonomy. *Nature Communications*, v. 10, e2182, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10210-3>. Acesso em: 7 jul. 2026.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Balanço do Agronegócio de Minas Gerais 2024. Belo Horizonte: SEAPA, 2025. Disponível em: <https://www.agricultura.mg.gov.br>. Acesso em: 7 jul. 2026.

MINH, B. Q. et al. IQ-TREE 2: new models and efficient methods for phylogenetic inference in the genomic era. *Molecular Biology and Evolution*, v. 37, n. 5, p. 1530-1534, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015>. Acesso em: 7 jul. 2026.

MOURA, A. O. Ocorrência e resistência antimicrobiana de *Salmonella* spp. em carcaças de frangos caipira, semicaipira e industrial na região do Triângulo Mineiro. 2018. 27 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/24181>. Acesso em: 14 jul. 2026.

MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0). Acesso em: 7 jul. 2026.

NGUYEN, L.-T. et al. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Molecular Biology and Evolution*, v. 32, n. 1, p. 268-274, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msu300>. Acesso em: 7 jul. 2026.

ODEY, T. O. J. et al. Antimicrobial use and resistance in food animal production: food safety and associated concerns in Sub-Saharan Africa. *International Microbiology*, v. 27, n. 1, p. 1-23, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10123-023-00462-x>. Acesso em: 7 jul. 2026.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. OMS adverte sobre resistência generalizada em todo o mundo a antibióticos de uso comum. Washington, DC: OPAS/OMS, 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-10-2025-oms-adverte-sobre-resistencia-generalizada-em-todo-mundo-antibioticos-uso-comum>. Acesso em: 14 jul. 2026.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Trabalhando juntos para combater a resistência aos antimicrobianos. Washington, DC: OPAS, 2024. Disponível em: <https://iris.paho.org>. Acesso em: 7 jul. 2026.

PAGE, A. J. et al. Roary: rapid large-scale prokaryote pan genome analysis. *Bioinformatics*, v. 31, n. 22, p. 3691-3693, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv421>. Acesso em: 7 jul. 2026.

PARKS, D. H. et al. CheckM: assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes. *Genome Research*, v. 25, n. 7, p. 1043-1055, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.186072.114>. Acesso em: 7 jul. 2026.

PARLAMENTO EUROPEU; CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA. Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários. *Jornal Oficial da União Europeia*, L 4, p. 43-167, 7 jan. 2019. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32019R0006>. Acesso em: 7 jul. 2026.

PARTRIDGE, S. R. et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 31, n. 4, e00088-17, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>. Acesso em: 7 jul. 2026.

PEREIRA, P. S. et al. Coproduction of NDM-1 and KPC-2 in *Enterobacter hormaechei* from Brazil. *Microbial Drug Resistance*, v. 21, n. 2, p. 234-236, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0163>. Acesso em: 7 jul. 2026.

R CORE TEAM. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2026. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 14 jul. 2026.

RABELLO, R. F. et al. Antimicrobial resistance in farm animals in Brazil: an update overview. *Animals*, v. 10, n. 4, e552, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani10040552>. Acesso em: 7 jul. 2026.

RAMÍREZ-CASTILLO, F. Y. et al. An overview of carbapenem-resistant organisms from food-producing animals, seafood, companion animals, and wildlife. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 10, e1195616, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1195616>. Acesso em: 7 jul. 2026.

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, e000206, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000206>. Acesso em: 7 jul. 2026.

SCHWENGERS, O. et al. Bakta: rapid and standardized annotation of bacterial genomes via alignment-free sequence identification. *Microbial Genomics*, v. 7, n. 11, e000685, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000685>. Acesso em: 7 jul. 2026.

SEEMANN, T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics*, v. 30, n. 14, p. 2068-2069, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu153>. Acesso em: 7 jul. 2026.

SHANG, J. et al. PhaBOX: a web server for identifying and characterizing phage contigs in metagenomic data. *Bioinformatics Advances*, v. 3, n. 1, vbad101, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioadv/vbad101>. Acesso em: 7 jul. 2026.

SHIFOTOKA, M. Multi-disciplinary approaches to combat antimicrobial resistance in food and agricultural systems. *IAEA Bulletin*, v. 65, n. 4, 2024. Disponível em: <https://www.iaea.org/bulletin/multi-disciplinary-approaches-to-combat-antimicrobial-resistance-in-food-and-agricultural-systems>. Acesso em: 14 jul. 2026.

TATUSOVA, T. et al. NCBI prokaryotic genome annotation pipeline. *Nucleic Acids Research*, v. 44, n. 14, p. 6614-6624, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw569>. Acesso em: 14 jul. 2026.

TETTELIN, H. et al. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial pan-genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 102, n. 39, p. 13950-13955, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0506758102>. Acesso em: 14 jul. 2026.

TONKIN-HILL, G. et al. Producing polished prokaryotic pangenomes with the Panaroo pipeline. *Genome Biology*, v. 21, e180, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02090-4>. Acesso em: 14 jul. 2026.

TORRES, M. C. Explorando a resistência antimicrobiana na produção animal intensiva: uma abordagem metagenômica. 2025. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2025. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/292887>. Acesso em: 15 jun. 2026.

TYLER, A. D. et al. Evaluation of Oxford Nanopore's MinION sequencing device for microbial whole genome sequencing applications. *Scientific Reports*, v. 8, e10931, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29334-5>. Acesso em: 14 jul. 2026.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. Bracing for superbugs: strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. Geneva: UNEP, 2023. Disponível em: <https://www.unep.org/resources/report/bracing-superbugs-strengthening-environmental-action-one-health-response>. Acesso em: 7 jul. 2026.

UNIÃO EUROPEIA. Regulamento de Execução (UE) 2026/1189 da Comissão, de 4 de junho de 2026, que estabelece a lista de antimicrobianos ou grupos de antimicrobianos reservados exclusivamente para o tratamento de determinadas infecções em seres humanos. Jornal Oficial da União Europeia, L 142, p. 1-28, 5 jun. 2026. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32026R1189>. Acesso em: 7 jul. 2026.

UNIÃO EUROPEIA. Regulamento Delegado (UE) 2023/905 da Comissão, de 27 de fevereiro de 2023, que completa o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia, L 115, p. 11-17, 4 maio 2023. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32023R0905>. Acesso em: 7 jul. 2026.

VAN BOECKEL, T. P. et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science*, v. 365, n. 6459, eaaw1944, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw1944>. Acesso em: 14 jul. 2026.

WICK, R. R.; JUDD, L. M.; GORRIE, C. L.; HOLT, K. E. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLOS Computational Biology*, v. 13, n. 6, e1005595, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005595>. Acesso em: 14 jul. 2026.

WICKHAM, Hadley et al. Welcome to the Tidyverse. *Journal of Open Source Software*, v. 4, n. 43, p. 1686, 2019. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.01686>. Acesso em: 13 jul. 2026.

WISHART, D. S. et al. PHASTEST: faster than PHASTER, better than PHAST. *Nucleic Acids Research*, v. 51, n. W1, p. W443-W450, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad382>. Acesso em: 14 jul. 2026.

WIŚNIEWSKI, P. et al. Antimicrobial resistance in the context of animal production and meat products in Poland: a critical review and future perspective. *Pathogens*, v. 13, n. 12, e1123, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens13121123>. Acesso em: 14 jul. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. One Health. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/one-health>. Acesso em: 7 jul. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://iris.who.int/items/b6a20419-f956-4c94-84ba-e0bf5f21e074>. Acesso em: 14 abr. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Whole genome sequencing as a tool to strengthen foodborne disease surveillance and response: module 1: introductory module. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021228>. Acesso em: 14 jul. 2026.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. Antimicrobial resistance. Paris: WOAH, 2025. Disponível em: <https://www.woah.org/en/what-we-do/global-initiatives/antimicrobial-resistance/>. Acesso em: 7 jul. 2026.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. Tackling antimicrobial resistance using the One Health approach. Paris: WOAH, 2024. Disponível em: <https://www.woah.org>. Acesso em: 7 jul. 2026.

YEH, T. K. et al. Antibiotic resistance in *Enterobacter hormaechei*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 60, n. 4, e106650, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106650>. Acesso em: 14 jul. 2026.

YUAN, Q. et al. First report of coexistence of blaKPC-2-, blaNDM-1- and mcr-9-carrying plasmids in a clinical carbapenem-resistant *Enterobacter hormaechei* isolate. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, e1153366, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1153366>. Acesso em: 14 jul. 2026.

ZAITSSEV, S. S. et al. First case report of detection of multidrug-resistant *Enterobacter hormaechei* in animals. *Antibiotics*, v. 11, n. 11, e1495, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111495>. Acesso em: 14 jul. 2026.

ZANKARI, E. et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 67, n. 11, p. 2640-2644, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dks261>. Acesso em: 14 jul. 2026.

ZANOTELLI, J. M. O impacto da produção animal na resistência antimicrobiana. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/item/003191403>. Acesso em: 13 jun. 2026.

APÊNDICE A – QUADRO GERAL DE METADADOS DOS GENOMAS

Tabela Suplementar S1 – Compilado de metadados referentes aos 51 isolados genômicos de *Enterobacter hormaechei* integrados à análise comparativa.

ID	Acesso (GenBank)	Subespécie	Hospedeiro	Fonte de Isolamento	Localização	Extensão (Mb)	N50 (pb)	Status	Data de Depósito
CS1	GCA_000803045.1	<i>oharae</i>	<i>Homo sapiens</i>	swab retal	Brasil	5,37	277.989	Contig	17/12/2014
CS2	GCA_002154845.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: São José do Rio Preto	5,46	114.263	Contig	22/05/2017
CS3	GCA_002154865.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: São José do Rio Preto	5,34	155.140	Contig	22/05/2017
CS4	GCA_002154935.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: São José do Rio Preto	5,17	166.449	Contig	22/05/2017
CS5	GCA_003176675.1	<i>hormaechei</i>	<i>Serpentes</i>	lesão bucal	Brasil: São Paulo	4,97	119.979	Contig	29/05/2018
CS6	GCA_003363215.1	<i>hormaechei</i>	<i>Chelonia mydas</i>	sangue	Brasil: Ubatuba	5,16	194.075	Scaffold	05/08/2018
CS7	GCA_014931695.1	<i>xiangfangensis</i>	<i>Homo sapiens</i>	aspirado traqueal	Brasil: São Paulo	5,12	4.887.670	Completo	26/10/2020
CS8	GCA_015681415.1	<i>xiangfangensis</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil	5,27	83.748	Contig	24/11/2020
CS9	GCA_015959325.1	<i>xiangfangensis</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil	5,32	117.497	Contig	11/12/2020
CS10	GCA_020982755.1	<i>hormaechei</i>	<i>Bovino</i>	umbigo	Brasil: Pirassununga	4,90	156.904	Contig	24/11/2021
CS11	GCA_023060195.1	<i>xiangfangensis</i>	<i>Homo sapiens</i>	swab retal	Brasil: Vila Rica	5,39	151.991	Contig	19/04/2022
CS12	GCA_023060285.1	<i>xiangfangensis</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: Vila Rica	5,25	383.053	Contig	19/04/2022
CS13	GCA_023060695.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	N.D.	Brasil: Vila Rica	4,78	136.828	Contig	19/04/2022
CS14	GCA_023060975.1	<i>steigerwaltii</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: Vila Rica	5,11	170.080	Contig	19/04/2022

ID	Acesso (GenBank)	Subespécie	Hospedeiro	Fonte de Isolamento	Localização	Extensão (Mb)	N50 (pb)	Status	Data de Depósito
CS15	GCA_023061085.1	<i>xiangfangensis</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: Vila Rica	5,08	217.425	Contig	19/04/2022
CS16	GCA_023093575.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: Vila Rica	4,79	149.866	Contig	23/04/2022
CS17	GCA_023572585.1	<i>xiangfangensis</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: Vila Rica	5,18	182.243	Contig	28/05/2022
CS18	GCA_023806685.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: São José do Rio Preto	5,24	168.248	Contig	19/06/2022
CS19	GCA_023893615.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	pólipo nasal	Brasil: São José do Rio Preto	5,19	35.007	Contig	23/06/2022
CS20	GCA_023893895.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	lavado broncoalveolar	Brasil: São José do Rio Preto	4,83	73.675	Contig	23/06/2022
CS21	GCA_023897125.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: Rio de Janeiro	5,41	145.324	Contig	23/06/2022
CS22	GCA_024006975.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	fluido ascítico	Brasil: São José do Rio Preto	5,14	110.322	Contig	28/06/2022
CS23	GCA_024055755.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	osso	Brasil: São José do Rio Preto	5,27	123.131	Contig	29/06/2022
CS24	GCA_024055765.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	aspirado traqueal	Brasil: São José do Rio Preto	5,23	128.304	Contig	29/06/2022
CS25	GCA_024055805.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: São José do Rio Preto	5,22	42.813	Contig	29/06/2022
CS26	GCA_024055825.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	fluido ascítico	Brasil: São José do Rio Preto	4,76	145.312	Contig	29/06/2022
CS27	GCA_024055855.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: São José do Rio Preto	5,00	67.273	Contig	29/06/2022
CS28	GCA_024655285.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	bile	Brasil: São José do Rio Preto	4,94	239.731	Contig	14/08/2022
CS29	GCA_024655315.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	aspirado traqueal	Brasil: São José do Rio Preto	5,15	111.605	Contig	14/08/2022

ID	Acesso (GenBank)	Subespécie	Hospedeiro	Fonte de Isolamento	Localização	Extensão (Mb)	N50 (pb)	Status	Data de Depósito
CS30	GCA_024655335.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	tecido desvitalizado	Brasil: São José do Rio Preto	5,41	69.378	Contig	14/08/2022
CS31	GCA_029531975.1	<i>hormaechei</i>	<i>Bovino</i>	leite mastítico	Brasil: São Paulo	4,96	252.485	Contig	31/03/2023
CS32	GCA_029532005.1	<i>hormaechei</i>	<i>Bovino</i>	leite mastítico	Brasil: São Paulo	4,96	252.485	Contig	31/03/2023
CS33	GCA_031630535.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: Belém	5,16	163.584	Scaffold	18/09/2023
CS34	GCA_031630555.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	swab de vigilância	Brasil: São Paulo	5,15	160.490	Scaffold	18/09/2023
CS35	GCA_031630575.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	secreção traqueal	Brasil: São Paulo	5,15	153.566	Scaffold	18/09/2023
CS36	GCA_031630595.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	swab de vigilância	Brasil: São Paulo	5,16	125.758	Scaffold	18/09/2023
CS37	GCA_031630615.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: São Paulo	5,23	144.750	Scaffold	18/09/2023
CS38	GCA_031630635.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: São Paulo	5,24	148.947	Scaffold	18/09/2023
CS39	GCA_031630655.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	outras fontes clínicas	Brasil: São Paulo	5,23	134.950	Scaffold	18/09/2023
CS40	GCA_037938235.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	urina	Brasil: Manaus	5,17	388.880	Contig	02/04/2024
CS41	GCA_040751715.1	<i>hormaechei</i>	<i>Canis familiaris</i>	ferida	Brasil: Belo Horizonte	4,94	498.305	Contig	17/07/2024
CS42	GCA_041901375.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: São Paulo	5,03	204.252	Scaffold	11/09/2024
CS43	GCA_048966275.1	<i>hormaechei</i>	<i>Homo sapiens</i>	sangue	Brasil: Ribeirão Preto	4,82	302.419	Scaffold	25/03/2025
ES1	GCA_024733415.1	<i>hormaechei</i>	<i>N.D.</i>	dreno cirúrgico	Brasil: São Francisco do Sul	4,88	119.925	Scaffold	22/08/2022
ES2	GCA_024733435.1	<i>hormaechei</i>	<i>Felino</i>	glândula adrenal	Brasil: São Francisco do Sul	4,83	147.629	Scaffold	22/08/2022
ES3	GCA_024733455.1	<i>hormaechei</i>	<i>Canino</i>	osso	Brasil: São Francisco do Sul	4,88	119.940	Scaffold	22/08/2022

ID	Acesso (GenBank)	Subespécie	Hospedeiro	Fonte de Isolamento	Localização	Extensão (Mb)	N50 (pb)	Status	Data de Depósito
ES4	GCA_042760525.1	<i>hormaechei</i>	<i>Alimento</i>	N.D.	Brasil	5,36	169.051	Contig	08/10/2024
ES5	GCA_049383345.1	<i>hoffmannii</i>	<i>N.D.</i>	efluente hospitalar	Brasil: Curitiba	5,08	83.309	Scaffold	08/04/2025
ES6	GCA_052074925.1	<i>hormaechei</i>	<i>N.D.</i>	mesa hospitalar vet.	Brasil: Rio Grande do Sul	5,02	195.602	Contig	16/08/2025
ES7	GCA_052078775.1	<i>hormaechei</i>	<i>N.D.</i>	torneira hospitalar vet.	Brasil: Rio Grande do Sul	5,15	149.253	Contig	17/08/2025
ES8	GCA_053339215.1	<i>steigerwaltii</i>	<i>N.D.</i>	toninha-franciscana	Brasil: Cananeia	5,02	242.564	Contig	05/11/2025

Fonte: Elaborada a partir de dados obtidos dos repositórios NCBI GenBank/Assembly e NCBI Pathogen Detection.

Nota: A designação de subespécie "hormaechei (sensu lato)" refere-se a isolados identificados taxonomicamente como Enterobacter hormaechei, porém sem especificação de subespécie nos registros públicos originais. As métricas de N50 e extensão genômica correspondem aos dados brutos das montagens depositadas previamente às etapas de processamento bioinformático deste estudo.

APÊNDICE B – RELAÇÃO COMPLETA DE GÊNEROS VIRAIS E HOSPEDEIROS BACTERIANOS PREDITOS PELO PHABOX (TABELA SUPLEMENTAR S2)

Tabela Suplementar S2.1 – Detalhamento taxonômico dos gêneros virais preditos (n = 267 elementos com gênero atribuído; 554 elementos com gênero não determinado).

Gênero Viral Predito	N	%
<i>Biavirus</i>	44	5,36%
<i>Cobrasixvirus</i>	22	2,68%
<i>Punavirus</i>	21	2,56%
<i>Lambdavirus</i>	20	2,44%
<i>Eganvirus</i>	18	2,19%
<i>Oceanusvirus</i>	10	1,22%
<i>Wadgaonvirus</i>	10	1,22%

Gênero Viral Predito	N	%
<i>Gemsvirus</i>	8	0,97%
<i>Huanghaivirus</i>	8	0,97%
<i>Chlorovirus</i>	8	0,97%
<i>Immutovirus</i>	7	0,85%
<i>Gegevirus</i>	6	0,73%
<i>Kwaitsingvirus</i>	6	0,73%
<i>Arsenicumvirus</i>	5	0,61%
<i>Traversvirus</i>	5	0,61%
<i>Stanholtvirus</i>	4	0,49%
<i>Tupanvirus</i>	4	0,49%
<i>Fadolivirus</i>	4	0,49%
<i>Kayeltresvirus</i>	4	0,49%
<i>Eneladusvirus</i>	3	0,37%
<i>Varunavirus</i>	3	0,37%
<i>Novemvirus</i>	3	0,37%
<i>Nochtlivirus</i>	3	0,37%
<i>Pankowvirus</i>	3	0,37%
<i>Brunovirus</i>	3	0,37%
<i>Brussowvirus</i>	2	0,24%
<i>Kisquattuordecimvirus</i>	2	0,24%
<i>Jouyvirus</i>	2	0,24%
<i>Prasinovirus</i>	2	0,24%
<i>Uetakevirus</i>	2	0,24%
<i>Peduovirus</i>	2	0,24%
<i>Irrigativovirus</i>	2	0,24%
<i>Bcepnavirus</i>	2	0,24%
<i>Colossusvirus</i>	1	0,12%
<i>Casadabanvirus</i>	1	0,12%

Gênero Viral Predito	N	%
<i>Metrivirus</i>	1	0,12%
<i>Aokuangvirus</i>	1	0,12%
<i>Brigitvirus</i>	1	0,12%
<i>Reginaelenavirus</i>	1	0,12%
<i>Infulavirus</i>	1	0,12%
<i>Felsduovirus</i>	1	0,12%
<i>Alcyoneusvirus</i>	1	0,12%
<i>Cecivirus</i>	1	0,12%
<i>Quadrageintavirus</i>	1	0,12%
<i>Seongnamvirus</i>	1	0,12%
<i>Phapecoctavirus</i>	1	0,12%
<i>Parlovirus</i>	1	0,12%
<i>Arsyunavirus</i>	1	0,12%
<i>Thornevirus</i>	1	0,12%
<i>Ravinivirus</i>	1	0,12%
<i>Muvirus</i>	1	0,12%
<i>Tunavirus</i>	1	0,12%

Fonte: Elaborada com base nas predições moleculares integradas pela plataforma PhaBox.

Tabela Suplementar S2.2 – Distribuição e prevalência taxonômica dos hospedeiros bacterianos preditos (n = 610 com atribuição definida; 211 não determinados).

Hospedeiro Bacteriano Predito	N	%
<i>Escherichia coli</i>	59	7,19%
<i>Enterobacter cloacae</i>	47	5,72%
<i>Prymnesium kappa</i>	44	5,36%

<i>Enterobacter genomsp. S</i>	25	3,05%
<i>Atlantibacter subterranea</i>	23	2,80%
<i>Escherichia</i> (gênero)	22	2,68%
<i>Salmonella</i> (gênero)	20	2,44%
<i>Enterobacter cancerogenus</i>	16	1,95%
<i>Pectobacterium aquaticum</i>	16	1,95%
<i>Bordetella genomsp. 13</i>	13	1,58%
<i>Pectobacterium brasiliense</i>	12	1,46%
<i>Vibrio ruber</i>	12	1,46%
<i>Enterobacter bugandensis</i>	11	1,34%
<i>Atlantibacter hermannii</i>	11	1,34%
<i>Salmonella enterica</i>	11	1,34%
<i>Tetraselmis sp.</i>	10	1,22%
<i>Enterobacter hormaechei</i>	10	1,22%
<i>Enterobacter roggenkampii</i>	9	1,10%
<i>Citrobacter koseri</i>	9	1,10%
<i>Escherichia albertii</i>	8	0,97%
<i>Synechococcus sp. MW02</i>	8	0,97%
<i>Chlorella</i> (gênero)	8	0,97%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	0,85%
<i>Cronobacter sakazakii</i>	7	0,85%
<i>Flavobacterium sp. LMO8</i>	7	0,85%
<i>Streptomyces galbus</i>	7	0,85%
<i>Dickeya chrysanthemi</i>	6	0,73%
<i>Burkholderia</i> (gênero)	6	0,73%
<i>Dickeya dianthicola</i>	6	0,73%
<i>Salmonella bongori</i>	6	0,73%
<i>Serratia marcescens</i>	6	0,73%
<i>Enterobacter sp. BIGb0359</i>	6	0,73%

<i>Shewanella</i> sp. M16	5	0,61%
<i>Marinobacter</i> sp. C1S70	5	0,61%
<i>Pluralibacter gergoviae</i>	5	0,61%
<i>Shewanella algae</i>	5	0,61%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	0,61%
<i>Enterobacter kobei</i>	4	0,49%
<i>Acanthamoeba polyphaga</i>	4	0,49%
<i>Enterobacter</i> sp. RC4	4	0,49%
<i>Vermamoeba vermiformis</i>	4	0,49%
<i>Bupleurum</i> (gênero)	4	0,49%
<i>Klebsiella michiganensis</i>	4	0,49%
<i>Pseudocitrobacter</i> sp. RIT 415	4	0,49%
<i>Vibrio alginolyticus</i>	3	0,37%
<i>Raoultella planticola</i>	3	0,37%
<i>Enterobacter oligotrophica</i>	2	0,24%
<i>Cedecea lapagei</i>	2	0,24%
<i>Pectobacterium parmentieri</i>	2	0,24%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0,24%
<i>Brenneria alni</i>	2	0,24%
<i>Erwinia amylovora</i>	2	0,24%
<i>Streptococcus thermophilus</i>	2	0,24%
<i>Ostreococcus</i> (gênero)	2	0,24%
<i>Enterobacter</i> (gênero)	2	0,24%
<i>Photobacterium</i> sp. LAM9072	2	0,24%
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	2	0,24%
<i>Klebsiella</i> (gênero)	2	0,24%
<i>Halomonas hydrothermalis</i>	2	0,24%

<i>Enterobacter sp. LU1</i>	2	0,24%
<i>Salmonella sp.</i>	2	0,24%
<i>Pseudomonas composti</i>	2	0,24%
<i>Dolichospermum compactum</i>	2	0,24%
<i>Burkholderia thailandensis</i>	2	0,24%
<i>Nissabacter archeti</i>	2	0,24%
<i>Shigella (gênero)</i>	2	0,24%
<i>Photorhabdus thracensis</i>	1	0,12%
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1	0,12%
<i>Sphingomonas parapaucimobilis</i>	1	0,12%
<i>Aeromonas sp. CA23</i>	1	0,12%
<i>Caulobacter vibrioides</i>	1	0,12%
<i>Klebsiella sp. D-Nf1</i>	1	0,12%
<i>Izhakiella sp. KSNA2</i>	1	0,12%
<i>Klebsiella sp. 2680</i>	1	0,12%
<i>Klebsiella sp. NFIX27</i>	1	0,12%
<i>Enterobacter mori</i>	1	0,12%
<i>Raoultella terrigena</i>	1	0,12%
<i>Necropsobacter massiliensis</i>	1	0,12%
<i>Cronobacter dublinensis</i>	1	0,12%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,12%
<i>Enterobacteriaceae bacterium ENNIH3</i>	1	0,12%
<i>Mixta theicola</i>	1	0,12%
<i>Escherichia sp. E4742</i>	1	0,12%
<i>Enterobacter sp. WCHEs120003</i>	1	0,12%
<i>Lactobacillus allii</i>	1	0,12%

<i>Dickeya</i> sp. Secpp 1600	1	0,12%
<i>Synechococcus</i> sp. CBW1002	1	0,12%
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1	0,12%
<i>Mixta</i> sp. BIT-26	1	0,12%
<i>Izhakiella capsodis</i>	1	0,12%
<i>Cedecea neteri</i>	1	0,12%
<i>Serratia</i> sp. Ag2	1	0,12%
<i>Edwardsiella piscicida</i>	1	0,12%
<i>Riemerella anatipestifer</i>	1	0,12%
<i>Klebsiella</i> sp. G-Nf4	1	0,12%
<i>Bacillus</i> (gênero)	1	0,12%
<i>Aquisalimonas asiatica</i>	1	0,12%
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	1	0,12%
<i>Columba</i> (gênero)	1	0,12%
<i>Ralstonia solanacearum</i>	1	0,12%
<i>Enterobacter timonensis</i>	1	0,12%
<i>Xenorhabdus miraniensis</i>	1	0,12%
<i>Bacillus subtilis</i>	1	0,12%
<i>Streptomyces phaeoluteigriseus</i>	1	0,12%
<i>Dickeya zeae</i>	1	0,12%
<i>Izhakiella australiensis</i>	1	0,12%
<i>Raoultella</i> sp. BIGb0149	1	0,12%
<i>Klebsiella quasipneumoniae</i>	1	0,12%
<i>Kosakonia cowanii</i>	1	0,12%

Fonte: Elaborada com base nas inferências geradas pela plataforma PhaBox.