



DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR MULTIRRESISTENTE PREVALENTES EM SALVADOR, BAHIA, BRASIL NO PERÍODO DE 2008 A 2011 E SUA RELAÇÃO COM OS PERFS FILOGENÉTICOS DOS ISOLADOS

Rita Terezinha Carneiro¹, Erivelton de Oliveira Sousa², Emilyn Costa Conceição³, Marcio Natividade⁴, Andrea Cabibbe⁵, Taane Clark⁶, Grant Hill-Cawthorne⁷, Renato Barbosa Reis⁸, Maurício Barreto^{9,10}, Ricardo Soares Magalhães¹¹, Daniela Cirillo⁵, Eliana Matos¹², Theolis Barbosa Bessa¹

¹Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia, Instituto de Pesquisa Gonçalo Moniz, Salvador, Bahia, Brazil; ²Laboratório Central de Saúde Pública Professor Gonçalo Moniz, Salvador, Bahia, Brazil; ³Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ⁴Emerging Bacterial Pathogens Unit, San Raffaele Scientific Institute, Milão, Itália; ⁵Department of Pathogen Molecular Biology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Inglaterra; ⁶Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Sydney, Austrália; ⁷Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Regional e Urbano, Universidade Salvador, Salvador, Bahia, Brasil; ⁸Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil; ⁹Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde, Instituto de Pesquisa Gonçalo Moniz, Salvador, Bahia, Brasil; ¹⁰School of Veterinary Science Faculty of Science, The University of Queensland, Queensland, Austrália; ¹¹Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Hospital Octávio Mangabeira, Salvador, Bahia, Brasil

CONTEXTUALIZAÇÃO

A genotipagem e a análise de distribuição espacial dos isolados de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) possibilitam discriminar sua origem e descrever sua dinâmica em determinada população, portanto, são importantes ferramentas na epidemiologia da tuberculose (TB). Neste trabalho, investigamos os grupos filogenéticos de Mtb multirresistente em Salvador, Bahia entre 2008 a 2011, a partir de análise da coleção biológica desses isolados pertencente ao laboratório de referência desta cidade. Nosso objetivo foi verificar a frequência dos grupos filogenéticos de Mtb, sua distribuição em Salvador, e identificar grupos majoritários associados ao maior fitness biológico. Utilizamos como métodos principais de genotipagem o MIRU-VNTR de 12 loci e o spoligotyping, e adicionalmente análises por cg-MSLT e de polimorfismos de única base (SNPs), a partir do sequenciamento completo do genoma.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo descritivo de uma coleção de isolados obtidos para teste de sensibilidade no Laboratório Central Prof. Gonçalo Moniz, dos pacientes prevalentes para TBMR entre 2008 e 2011, atendidos no serviço de referência para tratamento da tuberculose multirresistente no Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM). A confirmação do perfil de resistência aos fármacos anti-TB de 1ª e 2ª linha ocorreu, respectivamente, pelo método de proporção e pelo sistema MGIT. A genotipagem foi realizada pela amplificação dos 12 loci de MIRU-VNTR segundo os parâmetros de Supply e colaboradores (2005), com adaptações de van Soolingen e equipe (2010) e, pela amplificação dos padrões binários de spoligotyping conforme recomendações de Kamerbeek e equipe (1997) com adaptações de Parwati e colaboradores (2003). Dados de SNPs dos isolados foram submetidos ao software Ridon SeqShere+, para obtenção de árvore de máxima diferença, adotando o valor de cutoff ≥ 6 alelos diferentes. As famílias foram confirmadas através da análise por similaridade dos padrões binários de spoligo pertencentes aos isolados, submetidos ao site do SITVIT. Os endereços dos casos de TB (todas as formas) foram geocodificados e analisadas nos programas: QGIS e R.

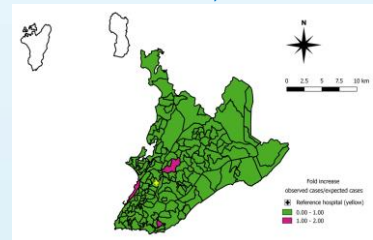
APOIO



RESULTADOS E DISCUSSÃO

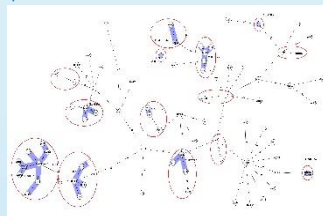
Os casos de TBMR prevalentes entre 2008 a 2011 concentraram-se nos bairros da Calçada, Comércio, Liberdade e Pau Miúdo, e apresentaram dependência espacial.

Distribuição geográfica dos casos de tuberculose multirresistente em Salvador, 2008-2011.



Os resultados de genotipagem revelam que a família/subfamília predominante entre os isolados foi a LAM 9 (24/121), como descrito na Tabela a seguir. Nessa família foi identificado um cluster genético com 10 isolados de no máximo 6 SNPs divergentes, originários de pacientes sem relação epidemiológica entre eles. O cluster genético encontrado não tem distribuição geográfica compatível com cluster espacial

Árvore de máxima diferença obtidas a partir dos SNPs dos isolados.



Family and subfamily	SIT	Octal number	MIRU pattern	Nº of isolates (%)
LAM9	42	777777607760771	224422515332	24 (19,8)
LAM-CAMEROON	61	77777743760771	223432515332	15 (12,3)
LAM3	378	378177607760771	224322515332	13 (10,7)
	33	778177607760771	224422515331	11 (8,0)
T1	158	777740017760771	123432515332	11 (8,0)
LAM1	20	877777607760771	221412515332	7 (5,7)
Other LAM subfamilies	---	---	---	3 (2,5)
H3	50	7777777720771	213532515332	18 (14,8)
U	534	77777697400000	223431814332	5 (4,1)
X	119	77777677760771	225422515331	2 (1,6)
Other families	---	---	---	4 (3,3)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A concentração dos casos de TB nos bairros supracitados corroboram com a literatura no tocante a distribuição da doença nos chamados "bolsões de pobreza". Um estudo aprofundado do cluster genético poderá determinar padrões de transmissão relevantes na adoção de medidas de controle da TB, e uma possível associação com fitness que o diferencia dos demais grupos filogenéticos.

REFERÊNCIAS

BRITES, D.; GAGNEUX, S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunological Reviews*, 264:6-24, 2015.

COSCOLLA, M.; GAGNEUX, S. Consequences of genomic diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Seminars in Immunology* 26: 431-444, 2014

ERAZO, C.; PEREIRA, S. M.; COSTA, M. C. N.; EVANGELISTA-FILHO, D.; BRAGA, J. U.; BARRETO, M. L. Tuberculosis and living conditions in Salvador, Brazil: a spatial analysis. *Revista Panamericana de Salud Publica* 36(1), 2014.

ZHANG, Y.; YEW, W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 19(11):1276-1289, 2015