

Distribuição Geográfica de DTUs do *Trypanosoma cruzi* Isolado de Infecções Humanas no Brasil: Revisão Sistemática

Geographical Distribution of DTUs from *Trypanosoma cruzi* Isolated from Human Infections in Brazil: Systematic Review

DOI:10.34117/bjdv8n2-324

Recebimento dos originais: 07/01/2022

Aceitação para publicação: 21/02/2022

Marcela Lemes Marquez da Cunha

Graduanda em Medicina

Universidade Federal de Jataí

Campus Jatobá (cidade universitária) todos BR 364 Km 195 Setor Parque Industrial
3800, Jataí-GO, CEP. 75801-615

E-mail: marcelalemes@discente.ufj.edu.br

Luís Henrique da Silva Lima

Graduando em Medicina

Universidade Federal de Jataí

Campus Jatobá (cidade universitária) todos BR 364 Km 195 Setor Parque Industrial
3800, Jataí-GO, CEP. 75801-615

E-mail: luishslima@discente.ufj.edu.br

Luana Oliveira Ribeiro

Graduanda em Medicina

Universidade Federal de Jataí

Campus Jatobá (cidade universitária) todos BR 364 Km 195 Setor Parque Industrial
3800, Jataí-GO, CEP. 75801-615

E-mail: luanaoliveirar@discente.ufj.edu.br

Thaisla Mendes Pires

Graduanda em Medicina

Universidade Federal de Jataí

Campus Jatobá (cidade universitária) todos BR 364 Km 195 Setor Parque Industrial
3800, Jataí-GO, CEP. 75801-615

E-mail: thaisla@discente.ufj.edu.br

Sibeli Bonafé Santos Cembranelli

Doutora em Medicina Tropical e Infectologia pela UFTM

Faculdade Dom Alberto

R. Ramiro Barcelos, 892, Centro, Santa Cruz do Sul - RS, Brasil, CEP.: 96810-054

E-mail: sibelibs@hotmail.com

Poliana Lucena Nunes

Doutora em Ciências - Medicina Tropical e Infectologia pela UFTM

Faculdade Evangélica de Ceres

Av. Brasil, S/N, Qd.13, Setor Morada Verde, Ceres- GO, Brasil, CEP 763000-000

E-mail: polianalucena1@gmail.com

Sandra Maria Alkmim Oliveira

Doutora em Medicina Tropical e Infectologia pela UFTM
Universidade Federal de Jataí-UFJ

Campus Jatobá (cidade universitária) todos BR 364 Km 195 Setor Parque Industrial
3800, Jataí-GO, CEP. 75801-615
E-mail: sandra_alkmim@ufj.edu.br

RESUMO

O *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da Doença de Chagas possui elevada heterogeneidade biológica e genética. A classificação mais recente agrupa esse protozoário em unidades discretas de tipagens, conhecidas pela sigla DTU (do inglês discrete typing units), classificando as cepas do *T. cruzi* em seis DTUs, nomeadas de TcI a TcVI. As DTUs do *T. cruzi* apresentam distribuição geográfica distinta e parecem estar correlacionadas às diversas manifestações clínicas da doença de Chagas, incluindo a resistência ao tratamento com o benznidazol e podem predominar em determinadas regiões geográficas. Esta revisão sistemática avaliou artigos que identificaram as DTUs do *T. cruzi* associadas à infecção humana nas diferentes regiões do Brasil. A seleção dos artigos se deu por meio da busca nas plataformas PubMed, Lilacs, Cochrane Library e Embase utilizando vários descritores específicos como “*Trypanosoma cruzi*”, “Chagas disease”, “discrete typing units”, “DTU”, “Molecular Typing”, “Genotyping Techniques”, “Genotype”, “Classification”, entre outros. Foram selecionados 49 artigos que analisaram um total de 936 cepas de *T. cruzi* isoladas de pacientes, sendo 149 provenientes da região Norte, 242 da região Nordeste, 38 da região Centro-Oeste, 449 da região Sudeste e 58 da região Sul. Houve predomínio de TcII nas regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul e o TcIV predominou no norte. O Nordeste foi a região que apresentou o maior número de cepas mistas. O menor número de pacientes estudados provenientes das regiões Centro-Oeste e Sul, indicam a necessidade de mais estudos genéticos com cepas isoladas dessas regiões.

Palavras-chave: Doença de Chagas, DTU, Brasil.

ABSTRACT

Trypanosoma cruzi, the etiologic agent of Chagas disease, has high biological and genetic heterogeneity. The most recent classification groups this protozoan into discrete typing units (DTU), classifying *T. cruzi* strains into six DTUs, named TcI to TcVI. *T. cruzi* DTUs have a distinct geographic distribution and appear to be correlated with various clinical manifestations of Chagas disease, including resistance to benznidazole treatment, and may predominate in certain geographic regions. This systematic review evaluated articles that identified *T. cruzi* DTUs associated with human infection in different regions of Brazil. The articles were selected by searching in PubMed, Lilacs, Cochrane Library and Embase using several specific descriptors such as “*Trypanosoma cruzi*”, “Chagas disease”, “discrete typing units”, “DTU”, “Molecular Typing”, “Genotyping Techniques”, “Genotype”, “Classification”, among others. We selected 49 articles that analyzed a total of 936 *T. cruzi* strains isolated from patients, 149 from the North region, 242 from the Northeast region, 38 from the Midwest region, 449 from the Southeast region and 58 from the South region. There was a predominance of TcII in the Northeast, Southeast, Midwest and South regions and TcIV predominated in the North. The Northeast was the region that presented the highest number of mixed strains. The smallest number of patients studied came from the Midwest and South regions, indicating the need for further genetic studies with strains isolated from these regions.

Keywords: Chagas disease, DTU, Brazil

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, representa um sério problema de saúde pública que afeta de 6 a 7 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2020). A região endêmica para a doença de Chagas abrange desde o sul dos Estados Unidos até o sul da América do Sul. Mas, nas últimas décadas, a doença tem sido relatada em outros continentes decorrente de processos migratórios de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* (Schmunis e Yadon, 2010).

A transmissão da doença de Chagas pode ocorrer por vários mecanismos. A via vetorial é decorrente do contato da pele ou mucosa dos hospedeiros vertebrados com formas tripomastigotas metacíclicas provenientes das fezes e/ou urina de hemípteros hematófagos da família Reduviidae, subfamília Triatominae. A infecção pelo *T. cruzi* também pode ocorrer pela via oral após a ingestão de alimentos contaminados pelo parasito, pela via congênita, transfusional sanguínea e pelo transplante de órgãos de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* (Rassi et al., 2012; Cunha et al., 2021).

A doença de Chagas manifesta-se em uma fase aguda e uma fase crônica. A fase aguda, quando sintomática, pode apresentar febre prolongada, edemas, linfonodomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia e miocardite reversível. Ao evoluir para a fase crônica, o indivíduo pode desenvolver diferentes manifestações clínicas da doença com acometimento do sistema digestivo, cardíaco e, mais raramente, cerebral (Rassi et al., 2012).

O *T. cruzi* apresenta uma ampla variedade biológica e genética detectada por meio de marcadores biológicos, bioquímicos, imunológicos e genéticos (ZINGALES et al., 2018). Devido à heterogeneidade das populações do *T. cruzi*, várias classificações deste parasito têm sido propostas: biodemas, zimodemas, esquizodemas, ribodemas, clonets, linhagens, grupos e unidades discretas de tipagem (DTUs-discrete typing units).

Atualmente, a classificação em DTUs tem sido a que melhor abrange a necessidade de agrupar populações de *T. cruzi* geneticamente semelhantes. Essa classificação foi definida durante a Segunda Reunião Satélite, em 2009, e divide as cepas do *T. cruzi* em seis DTUs denominadas TcI, TcII, TcIII, TcIV, TcV e TcVI (Zingales et al., 2009).

As DTUs do *T. cruzi* podem estar correlacionadas a fatores específicos de virulência e patogenicidade determinando as diversas manifestações clínicas da doença de Chagas, à resistência ao tratamento da doença e podem predominar em determinadas regiões geográficas. Portanto, a identificação da distribuição das cepas do *T. cruzi* no Brasil pode auxiliar nos estudos sobre as características genéticas e biológicas associada à cada DTU permitindo um conhecimento mais aprofundado do perfil clínico-epidemiológico da doença de Chagas no Brasil.

Esta revisão sistemática teve como objetivo a análise de artigos publicados que abordassem as diferentes DTUs de *T. cruzi* isoladas de cepas humanas encontradas em todo o território do Brasil.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A busca por publicações científicas ocorreu de junho a dezembro de 2021, por quatro examinadores, nas seguintes plataformas: PubMed, LILACS, Embase, Cochrane e Library, não havendo limitação de idioma e de ano de publicação. Os descritores utilizados na busca em todas as bases foram selecionados baseados na pergunta: “Quais as DTUs do *T. cruzi*, associadas à infecção humana, já foram identificadas em cada região do Brasil?”. Após a consulta ao site Descritores em Ciências da Saúde da biblioteca virtual em saúde foram definidos os seguintes termos para a busca: *Trypanosoma cruzi*, *Chagas Disease*, *Molecular Typing*, *Molecular Epidemiology*, *Genotype*, *Genotyping Techniques*, *Genetic Profile*, *Molecular Biology*, *Diagnostic Technique Molecular*, *Classification*, *DNA Protozoan*, *Epidemiology*, *Brazil*, *discrete typing units*, *DTU*, *Trypanosoma cruzi I*, *Trypanosoma cruzi II*, *Trypanosoma cruzi III*, *Trypanosoma cruzi IV*, *Trypanosoma cruzi V*, *Trypanosoma cruzi VI*, *TcI*, *TcII*, *TcIII*, *TcIV*, *TcV*, *TcVI*, *DTU I*, *DTU II*, *DTU III*, *DTU IV*, *DTU V* e *DTU VI*.

Inicialmente a seleção foi feita através da leitura dos títulos, posteriormente os artigos elegidos passaram por outra seleção que foi realizada através da leitura dos resumos e, por fim, a última seleção foi executada com a leitura dos artigos na íntegra. Os quatro examinadores realizaram a busca de forma independente e, ao final, os resultados foram pareados, excluindo-se os artigos repetidos.

Os critérios de elegibilidade foram: artigos que abordassem 1) a doença de Chagas em humanos, 2) pacientes provenientes do Brasil, 3) análise genética das cepas de *T. cruzi* isoladas dos pacientes que permitisse a identificação de DTUs.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 79 artigos foram selecionados por título na plataforma PubMed, 68 artigos na plataforma Lilacs, três artigos pela Cochrane Library e 25 na Embase. Após a leitura dos resumos, houve a seleção de 63 artigos para a leitura completa na plataforma PubMed, 14 artigos na Lilacs, quatro na Embase e nenhum foi selecionado da plataforma Cochrane Library.

Após a análise da leitura completa, foram selecionados 49 artigos para a revisão com ano de publicação variando de 1980 a 2021 (Tabela 01). Os anos de 2006, 2011, 2013, 2014 e 2015 foram os que apresentaram maior número de publicações anuais envolvendo cepas de *T. cruzi* isoladas de casos humanos com a DTU identificada, sendo 4 artigos publicados em cada um desses anos. Em 12 artigos, os autores não conseguiram definir a DTU das cepas isoladas e estas foram classificadas como inconclusivas. As regiões que apresentaram o maior número de estudos com cepas inconclusivas foram a Sudeste (35,9%) e Nordeste (20,2%). É importante relatar que, em alguns trabalhos, não foi possível identificar com certeza a região onde os pacientes foram infectados pelo *T. cruzi*, principalmente nos casos em que houve migração. Portanto, nesta revisão, consideramos a origem das cepas isoladas associadas ao local de moradia dos pacientes analisados (Tabela 01).

Tabela 1: Identificação das DTUs das cepas de *T. cruzi* isoladas de casos humanos da doença de Chagas, descritas nos artigos publicados, de acordo com a região geográfica

Região Norte			
Artigo	Estado	nº de pacientes	DTUs
Miles et al., 1981a Miles et al., 1981b*	Pará	7	Z1 (DTU TcI): 3 casos Z3 (DTU TcIV): 4 casos
Fernandes et al. 2001 Santos et al., 2002**	Amazonas	3	<i>T. cruzi</i> I (DTU TcI): 1 caso Z3 (DTU TcIII): 2 casos
Freitas et al., 2006	Amazonas	2	TcII
	Pará	3	TcII: 2 casos TcIIa (DTU TcIV): 1 caso
Valente et al., 2009	Amapá	8	<i>T. cruzi</i> I (DTU TcI): 2 casos TCIIa (DTU TcIV) ou TCIIc (DTU TcIII): 6 casos
Marcili et al., 2009	Amazonas	3	TcI: 2 casos TcIIa (DTU TcIV): 1 caso
	Amapá	5	TcI: 3 casos TcIIa (DTU TcIV): 2 casos
	Pará	13	TcI: 9 casos TcIIa (DTU TcIV): 4 casos
Monteiro et al., 2010	Amazonas	18	Z3 (DTU TcIII)
Monteiro et al., 2012 Teston et al., 2017 [□] Abegg et al., 2017 [□]	Amazonas	47	TcI: 3 casos TcIV: 44 casos
Teston et al., 2013	Amazonas	12	TcIV

Meza et al., 2014 ^o			
Santana et al., 2014	Amazonas	13	TcI
Teston et al., 2016	Amazonas	12	TcI: 1 caso TcIV: 11 casos
Santana et al., 2019	Amazonas	5	TcIV
Llewellyn et al., 2015	Tocantins	1	TcII + TcI (mista)
Freitas et al., 2021	Amazonas	2	TcIV
Região Nordeste			
Artigo	Estado	nº de pacientes	DTUs
Barret et al., 1980	Bahia	57	Z1 (DTU TcI): 12 casos Z2 (DTU TcII): 45 casos
Luquetti et al., 1986	Bahia	12	Z2 (DTU TcII)
Andrade e Magalhães, 1996	Bahia	3	Z2 (DTU TcII)
Murta et al., 1998	Bahia	1	Z2 (DTU TcII)
Santos et al., 2002	Piauí	5	<i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼
	Paraíba	2	<i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼
Barnabé et al., 2005	Paraíba	4	<i>T. cruzi</i> I (DTU TcI): 2 casos <i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼: 2 casos
Freitas et al., 2006	Piauí	2	TcII
Carranza et al., 2009	Bahia	3	TcIIb (DTU TcII)
Câmara et al., 2010	Rio Grande do Norte	12	TcI: 1 caso TcII: 11 casos
Araújo et al., 2011	Piauí	1	TcIIb (DTU TcII)
Câmara et al., 2013	Rio Grande do Norte	11	TcI: 3 isolados TcII: 8 isolados
Alkmim-Oliveira et al., 2014	Bahia	35	TcI: 1 caso <i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼: 34 casos
Baptista et al., 2014	Bahia	2	TcII
Llewellyn et al., 2015	Bahia	11	TcII: 4 casos TcII + (TcIII ou TcVI): 3 casos (mistos) TcII + TcI: 4 casos (mista)
Martins et al., 2015	Rio Grande do Norte	16	TcI: 6 casos TcII: 7 casos TcIII: 3 casos
Araújo et al., 2016	Piauí	2	TcII
Oliveira et al., 2017	Bahia	2	TcII: 1 caso TcVI: 1 caso
	Paraíba	1	TcI
	Pernambuco	2	TcII
Rodrigues-Dos-Santos et al., 2018	Alagoas	4	TcVI: 1 caso TcII-VI: 1 caso TcII ou TcV ou TcVI: 1 caso TcII + TcVI: 1 caso (mista)
	Bahia	7	TcV: 2 casos TcVI: 4 casos TcIII + TcVI: 1 caso (mista)
	Ceará	7	TcII: 2 casos TcVI: 1 caso TcII ou TcVI: 1 caso TcII ou TcV ou TcVI: 1 caso TcII + TcVI: 2 casos (mista)
	Paraíba	4	TcVI: 3 casos TcII ou TcVI: 1 caso
	Pernambuco	3	TcII: 1 caso TcVI: 1 caso TcII ou TcVI: 1 caso
	Sergipe	1	TcVI

Nielebock et al., 2020	Alagoas	1	TcII
	Bahia	13	TcII: 12 casos TcVI: 1 caso
	Paraíba	5	TcII
	Pernambuco	11	TcII
	Sergipe	2	TcII
Região Centro-Oeste			
Artigo	Estado	nº de pacientes	DTUs
Luquetti et al., 1986	Goiás	7	Z2 (DTU TcII)
Murta et al., 1998	Goiás	3	Z2 (DTU TcII): 2 casos ZB (DTU TcVI): 1 casos
Freitas et al., 2005	Goiás	1	<i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼
Freitas et al., 2006	Goiás	6	TcII
Llewellyn et al., 2015	Goiás	18	TcII: 10 casos TcII + TcI: 4 casos (mistas) TcII + (TcIII ou TcVI): 4 casos (mistas)
	Mato Grosso	1	TcII
Rodrigues-Dos-Santos, 2018	Goiás	1	TcVI
Nielebock et al., 2020	Mato Grosso do sul	1	TcII
Região Sudeste			
Artigo	Estado	nº de pacientes	DTUs
Luquetti et al., 1986	Minas Gerais	19	Z1 (DTU TcI): 12 casos Z2 (DTU TcII): 7 casos
Murta et al., 1998	Minas Gerais	6	Z1 (DTU TcI): 1 caso Z2 (DTU TcII): 2 casos ZB (DTU TcVI): 1 caso
	São Paulo	1	Z2 (DTU TcII)
Santos et al., 2002	Minas Gerais	5	<i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼
Freitas et al., 2005	Minas Gerais	24	<i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼
Silva et al., 2006	São Paulo	4	<i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼
Lages-Silva et al., 2006	Minas Gerais	127	<i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼
Freitas et al, 2006	Minas Gerais	27	TcII: 25 casos Híbridos: 2 casos
	São Paulo	1	TcII
Carranza et al., 2009	Minas Gerais	70	TcIIb (DTU TcII)
Abolis et al., 2011	Minas Gerais	8	TcII
	São Paulo	2	TcII
Teston et al., 2013	Minas Gerais	2	TcI: 1 caso TcII: 1 caso
Silva et al., 2013 Oliveira-Silva et al., 2015°	Minas Gerais	8	TcII
Meza et al., 2014	Minas Gerais	1	TcII
Baptista et al., 2014	Minas Gerais	58	TcII
Llewellyn et al., 2015	Minas Gerais	3	TcII: 2 casos TcII + TcI: 1 caso (mista)
Oliveira et al., 2015	Minas Gerais	63	TcII: 56 casos TcVI: 7 casos
Teston et al., 2016	Minas Gerais	2	TcI: 1 caso TcII: 1 caso
Dario et al., 2016	Espírito Santo	1	TcI + TcII + TcIII + TcIV (mista)
Abegg et al., 2017*	Minas Gerais	2	TcI: 1 caso TcII: 1 caso
	São Paulo	1	TcII
Oliveira et al., 2017	Minas Gerais	3	TcII

Rodrigues-Dos-Santos et al., 2018	Minas Gerais	5	TcII: 2 casos TcVI: 2 casos TcII + VI: 1 caso (mista)
	Rio de Janeiro	2	TcII ou TcV ou TcVI: 1 caso TcII + TcVI: 1 caso (mista)
Nielebock et al., 2020	Minas Gerais	6	TcII: 5 casos TcVI: 1 caso
	São Paulo	1	TcII
	Rio de Janeiro	1	TcII
Região Sul			
Artigo	Estado	n° de pacientes	DTUs
Fernandes et al., 1997	Rio Grande do Sul	29	Z2 (DTU TcII): 11 casos ZB (DTU TcVI): 18 casos
Bértoli et al., 2006 Zalloum et al., 2007▶	Paraná	4	<i>T. cruzi</i> II (anonymous) ▼
Steindel et al., 2008 Andrade et al., 2011◀	Santa Catarina	9	TcII + TcVI: 1 caso TcI + TcII: 1 caso TcII: 7 casos
Carranza et al., 2009	Paraná	2	TcIIb (DTU TcII)
Ostermayer et al., 2011	Rio Grande do Sul	-	TcV TcVI
Abolis et al., 2011 Meza et al., 2014▲ Abegg et al., 2017▲	Paraná	5	TcII
Teston et al., 2013	Paraná	3	TcII
Alkmim-Oliveira et al., 2013	Rio Grande do Sul	1	TcV
Teston et al., 2016	Paraná	3	TcII
Oliveira et al., 2017	Rio Grande do Sul	1	TcVI
Rodrigues-Dos-Santos et al., 2018	Rio Grande do Sul	1	TcII

* Esse artigo utilizou cepas isoladas no artigo de Miles et al., 1981^a

** Esse artigo utilizou cepas isoladas no artigo de Fernandes et al., 2001

□ Esses artigos utilizaram cepas isoladas no artigo de Monteiro et al., 2012

▲ Esses artigos utilizaram cepas isoladas no artigo de Abolis et al., 2011

◊ Esse artigo utilizou cepas isoladas no artigo de Teston et al., 2013

◦ Esse artigo utilizou cepas isoladas no artigo de Silva et al., 2013

• (2 cepas trabalhadas nesse artigo foram isoladas no artigo de Abolis et al., 2011)

▶ Esse artigo utilizou cepas isoladas no artigo de Bértoli et al., 2006

◀ Esse artigo utilizou cepas isoladas no artigo de Steindel et al., 2008

▼ *T. cruzi* II (anonymous): não distingue as sublinhagens do *T. cruzi* II (*T. cruzi* IIa, IIb, IIc, IId ou IIe)

Os artigos selecionados analisaram um total de 936 cepas de *T. cruzi* isoladas de pacientes, sendo 149 provenientes da região Norte, 242 da região Nordeste, 38 da região Centro-Oeste, 449 da região Sudeste e 58 da região Sul. As DTUs mais prevalentes foram o TcII, correspondendo a 48,1% das amostras, seguido por TcIV (9,2%) e TcI (8,4%). As cepas mistas, apresentando mais de uma DTU em uma mesma amostra analisada, corresponderam a 2,8% dos casos (Tabela 02).

Tabela 2: Distribuição geográfica das cepas de *T. cruzi* isoladas de pacientes com doença de Chagas de acordo com a DTU identificada

Região	Estado	DTUs das cepas de <i>T. cruzi</i> isoladas de pacientes com doença de Chagas									
		TcI	TcII	TcIII	TcIV	TcV	TcVI	Inconclusivas	Mistas	Híbridas	Total
Norte	AP	5	0	0	2	0	0	TcIV ou TcIII (1 caso)	0	0	8
	AM	20	2	20	75	0	0	0	0	0	117
	PA	12	2	0	9	0	0	0	0	0	23
	TO	0	0	0	0	0	0	0	TcII + TcI (1 caso)	0	1
	Total	37	4	20	86	0	0	1	1	0	149
Nordeste	AL	0	1	0	0	0	1	TcII-VI (1 caso) TcII ou TcV ou TcVI (1 caso)	TcII + TcVI (1 caso)	0	5
	BA	13	83	0	0	2	6	TcII-VI (34 casos)	TcII + (TcIII ou TcVI) (3 casos) TcII + TcI (4 casos) TcIII + TcVI (1 caso)	0	146
	CE	0	2	0	0	0	1	TcII ou TcVI (1 caso) TcII ou TcV ou TcVI (1 caso)	TcII + TcVI (2 casos)	0	7
	PB	3	5	0	0	0	3	TcII-VI (4 casos) TcII ou TcVI (1 caso)	0	0	16
	PE	0	14	0	0	0	1	TcII ou TcVI (1 caso)	0	0	16
	PI	0	5	0	0	0	5	TcII-VI (5 casos)	0	0	15
	RN	10	18	3	0	0	3	0	0	0	34
	SE	0	2	0	0	0	1	0	0	0	3
	Total	26	130	3	0	2	21	49	11	0	242
Sudeste	ES	0	0	0	0	0	0	0	TcI + TcII + TcIII + TcIV (1 caso)	0	1
	MG	15	249	0	0	0	11	TcII-VI (156 casos)	TcII + TcI (1 caso) TcII + TcVI (1 caso)	2	435
	RJ	0	1	0	0	0	0	TcII ou TcV ou TcVI (1 caso)	TcII + TcVI (1 caso)	0	3
	SP	0	6	0	0	0	0	4	0	0	10
	Total	15	256	0	0	0	11	161	4	2	449
Sul	PR	0	13	0	0	0	0	TcII-VI (4 casos)	0	0	17
	RS	0	12	0	0	1*	19	0	0	0	32
	SC	0	7	0	0	0	0	0	TcII + TcVI (1 caso) TcI + TcII	0	9

									(1 caso)		
	Total	0	32	0	0	1	19	4	2	0	58
Centro-Oeste	GO	0	25	0	0	0	2	TcII-VI (1 caso)	TcII + TcI (4 casos) TcII + (TcIII ou TcVI) (4 casos)	0	36
	MT	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	MS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	Total	0	27	0	0	0	2	1	8	0	38
BRASIL		78	449	23	86	3*	53	216	26	2	936

* Alguns autores têm relatado casos não quantificados e não publicados da DTU TcV no RS, principalmente associado a casos de transmissão congênita do *T. cruzi* (Ostermayer et al., 2011; Luquetti et al., 2015). Portanto, estima-se que a frequência dessa DTU no RS é mais elevada do que o observado nos dados analisados nesta revisão. AP: Amapá; AM: Amazonas; PA: Pará; TO: Tocantins; AL: Alagoas; BA: Bahia; CE: Ceará; PB: Paraíba; PE: Pernambuco; PI: Piauí; RN: Rio Grande do Norte; SE: Sergipe; ES: Espírito Santo; MG: Minas Gerais; RJ: rio de Janeiro; SP: São Paulo; PR: Paraná; RS: Rio Grande do Sul; SC: Santa Catarina; GO: Goiás; MT: Mato Grosso; MS: Mato Grosso do Sul.

Dezoito trabalhos, publicados entre os anos de 1981 a 2021, realizaram a caracterização genética, ou utilizaram cepas de *T. cruzi* previamente caracterizadas, isoladas de 149 pacientes com a doença de Chagas provenientes dos estados da região Norte do Brasil. Esses estudos envolveram pacientes do Amapá (AP), Amazonas (AM), Pará (PA) e Tocantins (TO), sendo a maioria dos pacientes estudados provenientes do AM, com 78,5% das cepas isoladas. Na região, foram identificadas cepas pertencentes às DTUs TcI (25,2%), TcII (2,7%), TcIII (13,6%) e TcIV (57,1%), com predominância de TcI no AP (71,4%), TcIV no AM (63,5%) e TcI (52,2%) e TcIV (39,1%) no PA. No TO foi isolada uma cepa mista correspondendo às DTUs TcI + TcII.

Na região Nordeste, 19 estudos realizados de 1980 a 2020, trabalharam com cepas isoladas de pacientes dos estados do Alagoas (AL), Bahia (BA), Ceará (CE), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Piauí (PI), Rio Grande do Norte (RN) e Sergipe (SE). A BA foi o estado com o maior número de pacientes analisados, correspondendo a 60,3% das cepas isoladas. Foram isoladas 242 cepas e as DTUs identificadas foram TcII (53,7%), TcI (10,7%), TcVI (8,7%), TcIII (1,2%), TcV (0,8%) e infecções mistas (4,5%) correspondendo a TcII + TcVI (3 casos), TcII + TcI (4 casos), TcII + (TcIII ou TcVI) (3 casos) e TcIII + TcVI (2 casos).

Vinte e dois estudos realizados, entre 1986 e 2020, com cepas isoladas de 449 pacientes da região Sudeste identificaram as DTUs TcII (57%), TcI (3,3%), TcVI (2,4%) e cepas mistas (0,9%): TcI + TcII + TcIII + TcIV (1 caso), TcII + TcI (1 caso) e TcII + TcVI (2 casos). O estado de MG se destacou com o maior número de trabalhos, correspondendo a 96,9% das cepas isoladas.

A região Sul contou com 15 trabalhos envolvendo cepas isoladas de 57 pacientes. Nessa região também predominou o TcII (55,2%) seguido pelo TcVI (32,8%) e o TcV (1,72%). Apesar de o TcV ter sido relatado em apenas um artigo publicado, autores têm relatado uma elevada prevalência dessa DTU no RS, principalmente associado a casos de transmissão congênita do *T. cruzi* (Ostermayer et al., 2011; Luquetti et al., 2015). Em SC, também foram relatados 2 casos de infecções mistas: TcII + TcVI e TcI + TcII.

Na região Centro-Oeste, foram avaliados 7 estudos que isolaram 38 cepas de *T. cruzi*, sendo 94,7% provenientes de pacientes de Goiás. As DTUs encontradas foram o TcII (71,1%), TcVI (5,3%) e 21,1% de infecções mistas: TcII + TcI e TcII + (TcIII ou TcVI).

A heterogeneidade da distribuição geográfica de cepas do *T. cruzi* já foi demonstrada em outros estudos analisando cepas isoladas de vetores, animais silvestres e de humanos. Foi observado maior frequência de TcI circulando do sul dos Estados Unidos da América ao norte da Argentina. Na Bolívia, Argentina, Chile, Paraguai, Uruguai e sul do estado do Rio Grande do Sul-Brasil, relatou-se o predomínio de TcII, TcV e TcVI. Além disso, as DTUs TcIII e TcIV têm sido associadas ao ciclo silvestre do *T. cruzi* (Breniere et al., 2016; Zingales et al., 2018).

No Brasil, a DTU relatada nas infecções humanas com mais frequência é a TcII (Breniere et al. 2018). Esse dado corrobora com os resultados desta revisão que detectou a predominância de TcII nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. No entanto com relação à região Norte, a principal DTU associada a infecções humanas foi o TcIV, estando o TcI presente em apenas 25,2% das infecções humanas.

4 CONCLUSÕES

Os resultados desta revisão confirmam a predominância do TcII na maioria das regiões do Brasil e o TcIV prevalecendo na região Norte, principalmente no estado do Amazonas. Um destaque importante dessa revisão foi a ocorrência de infecções mistas associadas à doença humana, isso pode contribuir para as diferentes manifestações clínicas e para as dificuldades no tratamento da doença. Além disso, o menor número de pacientes estudados provenientes das regiões Centro-Oeste e Sul, indicam a necessidade de mais estudos genéticos com cepas isoladas dessas regiões.

REFERÊNCIAS

- ABEGG, CP. et al. Polymorphisms of blood forms and in vitro metacyclogenesis of *Trypanosoma cruzi* I, II, and IV. *Experimental Parasitology*, 176: 8-15, 2017.
- ABOLIS, NG. et al. *Trypanosoma cruzi* I-III in southern Brazil causing individual and mixed infections in humans, sylvatic reservoirs and triatomines. *Acta Trop*; 120(3): 167–72, 2011.
- ALKMIM-OLIVEIRA, SM. et al. High similarity of *Trypanosoma cruzi* kDNA genetic profiles detected by LSSP-PCR within family groups in an endemic area of Chagas disease in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 47(5):653-656, 2014.
- ANDRADE, SG, et al. Biological, biochemical and molecular features of *Trypanosoma cruzi* strains isolated from patients infected through oral transmission during a 2005 outbreak in the state of Santa Catarina, Brazil: its correspondence with the new T. *cruzi* Taxonomy Consensus (2009). *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 106(8): 948–56, 2011.
- ANDRADE SG, MAGALHÃES JB. Biodemes and zymodemes of *Trypanosoma cruzi* strains: correlations with clinical data and experimental pathology. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30: 27-35, jan-fev, 1997.
- ARAÚJO, CAC. et al. Genotype variation of *Trypanosoma cruzi* isolates from different Brazilian biomes. *Experimental Parasitology* 127, 308–312, 2011.
- ARAÚJO, CAC. et al. Differentiation of *Trypanosoma cruzi* I (TcI) and T. *cruzi* II (TcII) genotypes using genes encoding serine carboxypeptidases. *Parasitol Res* 115:4211–4219, 2016.
- BAPTISTA, RP. et al. Evidence of substantial recombination among *Trypanosoma cruzi* II strains from Minas Gerais. *Infection, Genetics and Evolution* 22, 183–191, 2014.
- BARNABÉ, C, TIBAYRENC M, MARCONDES CB. Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* natural clones from the state of Paraíba, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100:273–275, 2005.
- BARRETT, TV. et al. Epidemiological aspects of three *Trypanosoma cruzi* zymodemes in Bahia State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 74(1): 84-90, 1980.
- BERTOLI, M. et al. Infectivity for mice of *Trypanosoma cruzi* I and II strains isolated from different hosts. *Parasitology Research*, 99(1): 7-13, 2006.
- CÂMARA, ACJ. et al. Homogeneity of *Trypanosoma cruzi* I, II, and III populations and the overlap of wild and domestic transmission cycles by *Triatoma brasiliensis* in northeastern Brazil. *Parasitol Res* 112:1543–1550, 2013.
- CÂMARA, ACJ. et al. Genetic analyses of *Trypanosoma cruzi* isolates from naturally infected triatomines and humans in northeastern Brazil. *Acta Tropica* 115: 205-211, 2010.
- CARRANZA, JC. et al. *Trypanosoma cruzi* maxicircle heterogeneity in Chagas disease patients from Brazil. *Int J Parasitol* 39: 963-973, 2009.

CUNHA, LNA. Et al. A ascendência da doença de Chagas aguda como uma doença veiculada por alimentos na região Norte do Brasil. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n.12, p.117507-117524, 2021.

DARIO, MA. et al. Ecological scenario and *Trypanosoma cruzi* DTU characterization of a fatal acute Chagas disease case transmitted orally (Espírito Santo state, Brazil). *Parasites & Vectors*, 9(477):14, 2016.

FERNANDES, CD. et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* Strains Isolated from Chronic Chagasic Patients, Triatomines and Opossums Naturally Infected from the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 92(3): 343-351, 1997.

FERNANDES, O. et al. A mini-exon multiplex polymerase chain reaction to distinguish the major groups of *Trypanosoma cruzi* and *T.rangeli* in the Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 95(1): 97-99, 2001.

FREITAS, J.M. et al. Ancestral Genomes, Sex, and the Population Structure of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Pathog*. 226-235. 2006.

FREITAS, J.M. et al. Real time PCR strategy for the identification of major lineages of *Trypanosoma cruzi* directly in chronically infected human tissues. *Int.J.Parasitol*. 35: 411-417, 2005.

FREITAS, V.L.T. et al. Suspected vertical transmission of Chagas disease caused by DTU TcIV in an infection probably transmitted orally, during an outbreak in the Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 63:e48. 2021.

LAGES-SILVA, E, et al. Variability of kinetoplast DNA gene signatures of *Trypanosoma cruzi* II strains from patients with different clinical forms of Chagas' disease in Brazil. *J Clin Microbiol*; 44(6):2167–2171. <https://doi.org/10.1128/JCM.02124-05> PMID: 16757616, 2006.

LLEWELLYN, MS et al. Deep Sequencing of the *Trypanosoma cruzi* GP63 Surface Proteases Reveals Diversity and Diversifying Selection among Chronic and Congenital Chagas Disease Patients. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2015

LUQUETTI, AO. et al. *Trypanosoma cruzi*: zymodemes associated with acute and chronic Chagas' disease in central Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 80(3): 462-470, 1986.

MARCILI, A. et al. *Trypanosoma cruzi* in Brazilian Amazonia: Lineages TCI and TCIIa in wild primates, *Rhodnius* spp. and in humans with Chagas disease associated with oral transmission. *International Journal for Parasitology* 39 615– 623, 2009.

MARTINS, K. et al. *Trypanosoma cruzi* III causing the indeterminate form of Chagas disease in a semi-arid region of Brazil. *Int J Infect Dis*. 39: 68–75, 2015.

MEZA, SK. et al. Comparative pathogenicity in Swiss mice of *Trypanosoma cruzi* IV from northern Brazil and *Trypanosoma cruzi* II from Southern Brazil. *Exp Parasitol*, 146: 34-42, 2014.

MILES, MA. et al. Do radically dissimilar *Trypanosoma cruzi* strains (zymodemes) cause venezuelan and brazilian forms of Chagas' disease? *The Lancet*, 317:1338-1340, 1981.

MONTEIRO, WM. et al. Trypanosoma cruzi TcIII/Z3 genotype as agent of an outbreak of Chagas disease in the Brazilian Western Amazonia. *A European Journal of Tropical Medicine and International Health*, 1049-1051, 2010.

MONTEIRO, WM. et al. Trypanosoma cruzi IV causing outbreaks of acute Chagas disease and infections by different haplotypes in the Western Brazilian Amazonia. *PLoS One*, 7(7), 2012.

MURTA, SM. et al. Molecular characterization of susceptible and naturally resistant strains of Trypanosoma cruzi to benznidazole and nifurtimox. *Mol Biochem Parasitol*, 93(2):203-214, 1998.

NIELEBOCK, MAP et al. Association between Trypanosoma cruzi DTU TcII and chronic Chagas disease clinical presentation and outcome in an urban cohort in Brazil. *Plos One*, 15(2): 15, Dec. 2020.

OLIVEIRA, MT, et al. Trypanosoma cruzi Discret Typing Units (TcII and TcVI) in samples of patients from two municipalities of the Jequitinhonha Valley, MG, Brazil, using two molecular typing strategies. *Parasit Vectors*; 8: 568, 2015.

OLIVEIRA, MT et al. TcI, TcII and TcVI Trypanosoma cruzi samples from Chagas disease patients with distinct clinical forms and critical analysis of in vitro and in vivo behavior, response to treatment and infection evolution in murine model. *Acta Tropica*, 167: 108-120, 2017.

OLIVEIRA-SILVA, JCVD et al. Experimental benznidazole treatment of Trypanosoma cruzi II strains isolated from children of the Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil, with Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 110: 86-94, 2015.

OSTERMAYER, AL et al. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008) / The national survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001-2008). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44, 2011.

RASSI A JR, RASSI A, MARCONDES DE REZENDE J., 2012. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am*. 26(2), 275-91.

RODRIGUES-DOS-SANTOS, I. et al. Exploring the parasite load and molecular diversity of Trypanosoma cruzi in patients with chronic Chagas disease from different regions of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018.

SANTANA, RAG. et al. Trypanosoma cruzi strain TcI is associated with chronic Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Parasites & vectors*, 7: 267, 2014.

SANTANA, RAG. et al. Oral transmission of Trypanosoma cruzi, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis*. 25(1): 132–135, 2019.

SANTOS, SS. et al. The genetic diversity of Brazilian Trypanosoma cruzi isolates and the phylogenetic positioning of zymodeme 3, based on the internal transcribed spacer of the ribosomal gene. *Ann Trop Med Parasitol*, 96(8): 755-764, 2002.

SCHMUNIS G.A., YADON Z.E. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 115(1-2),14-21, 2010.

SILVA, MA; NAI, GA; ROSA, JA. Caracterização biológica e molecular de quatro cepas de *Trypanosoma cruzi* isoladas de pacientes na fase crônica, forma cardíaca da doença de chagas / Biological and molecular characterization of four *Trypanosoma cruzi* strains isolated from patients in chronic phase, cardiac form of chagas disease. *Rev. patol. trop* ; 35(3): 213-226, set.-dez. 2006.

SILVA, JC, et al. Molecular and biological characterization of *Trypanosoma cruzi* strains isolated from children from Jequitinhonha Valley, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*.46(4):433-40, 2013.

STEINDEL, M. et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans, vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 60(1): 25-32, 2008.

TESTON, APM. et al. Differential parasitological, molecular, and serological detection of *Trypanosoma cruzi* I, II, and IV in blood of experimentally infected mice. *Experimental Parasitology*, 44-50, 2016.

TESTON, APM. et al. Outcome of oral infection in mice inoculated with *Trypanosoma cruzi* IV of the Western Brazilian Amazon. *Acta Tropica*, 212-217, 2017.

TESTON, APM. et al. In vivo susceptibility to benznidazole of *Trypanosoma cruzi* strains from the western Brazilian Amazon. *A European Journal of Tropical Medicine and International Health*, 85-95, 2013.

VALENTE, SAS et al. Analysis of an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoir mammals and parasites. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: 291-297, 2009.

World Health organization. Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). Fact Sheets. 2020 updated [updated March 2020]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/>

[detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)).

ZALLOUM, L. et al. Genetic diversity of *Trypanosoma cruzi* natural populations in Paraná state, southern Brazil. *Acta Sci. Health Sci. Maringá*, 29(1): 25-31, 2007

ZINGALES B., ANDRADE S.G., BRIONES M.R., et al., 2009. Second Satellite Meeting: A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 104(7), 1051-4.

ZINGALES B. *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Tropica*, 184: 38-52, 2018