

Alteração Programa

16-09 : Tripanossomas africanos

20-09: *Trypanosoma*: diversidade e evolução

23-09: Discussão artigos: grupos

Origem, diversidade e relações filogenéticas de tripanossomatídeos

27-09: Amebíases

30-09: *Giardia e Blastocysts*

Trichomonas: painéis - grupos

4-10: Prova Protozoários

Tripanossomíases humanas

Doenças negligenciadas

Gênero *Trypanosoma*

Apenas três espécies infectam humanos:

- *Trypanosoma cruzi* e *Trypanosoma rangeli* nas Américas

Tripanossomíase americana = Doença de Chagas

- *Trypanosoma brucei* ssp na África

Tripanossomíase africana = Doença do sono

Oportunistas?

Trypanosoma evansi e *Trypanosoma lewisi*

Outras em emergência...

Gênero Trypanosoma

Centenas de espécies > 500

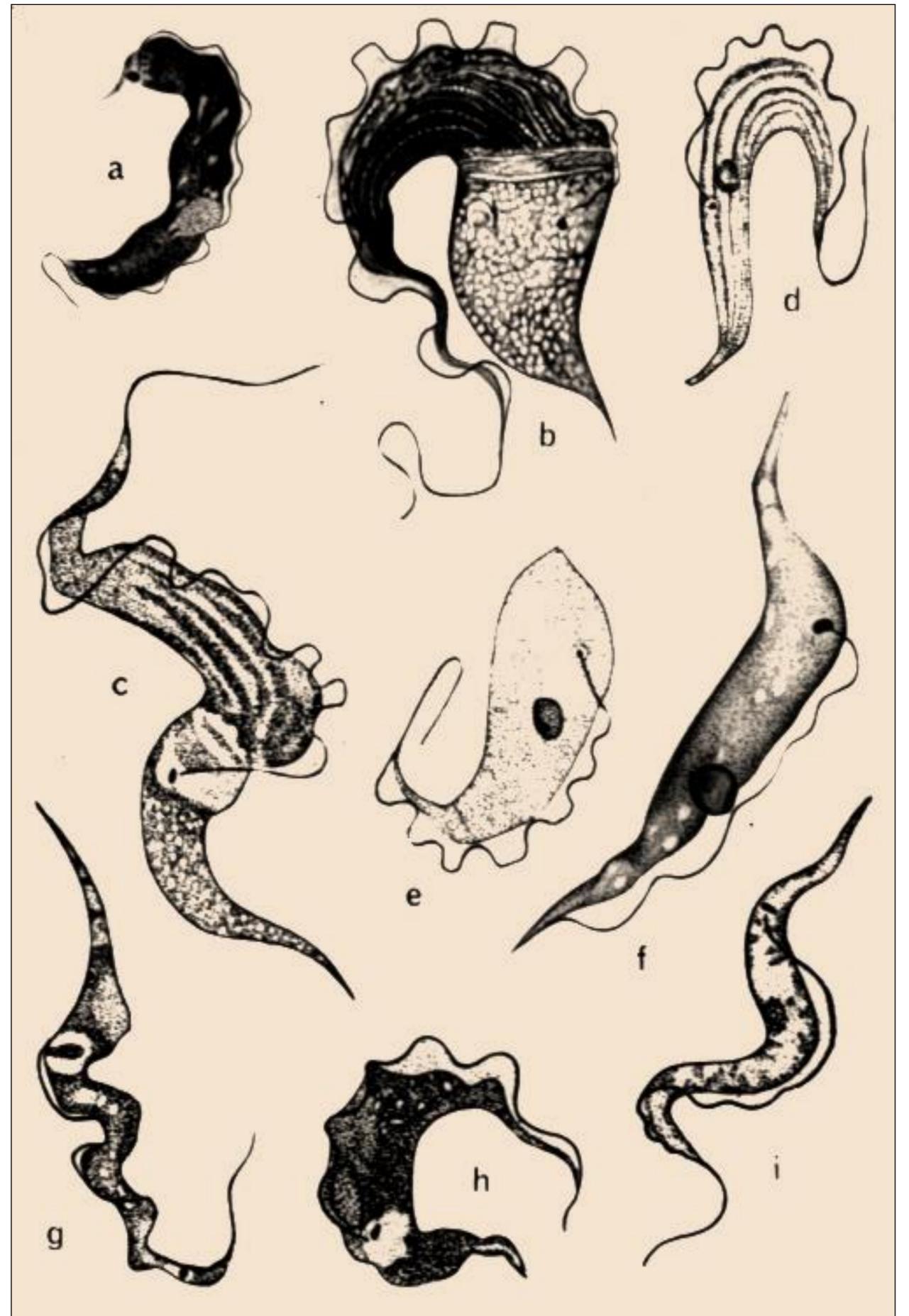
hospedeiros vertebrados: mamíferos, aves, répteis, anfíbios e peixes

vetores: sanguessugas, moscas, mosquitos, hemípteros, pulgas e carrapatos

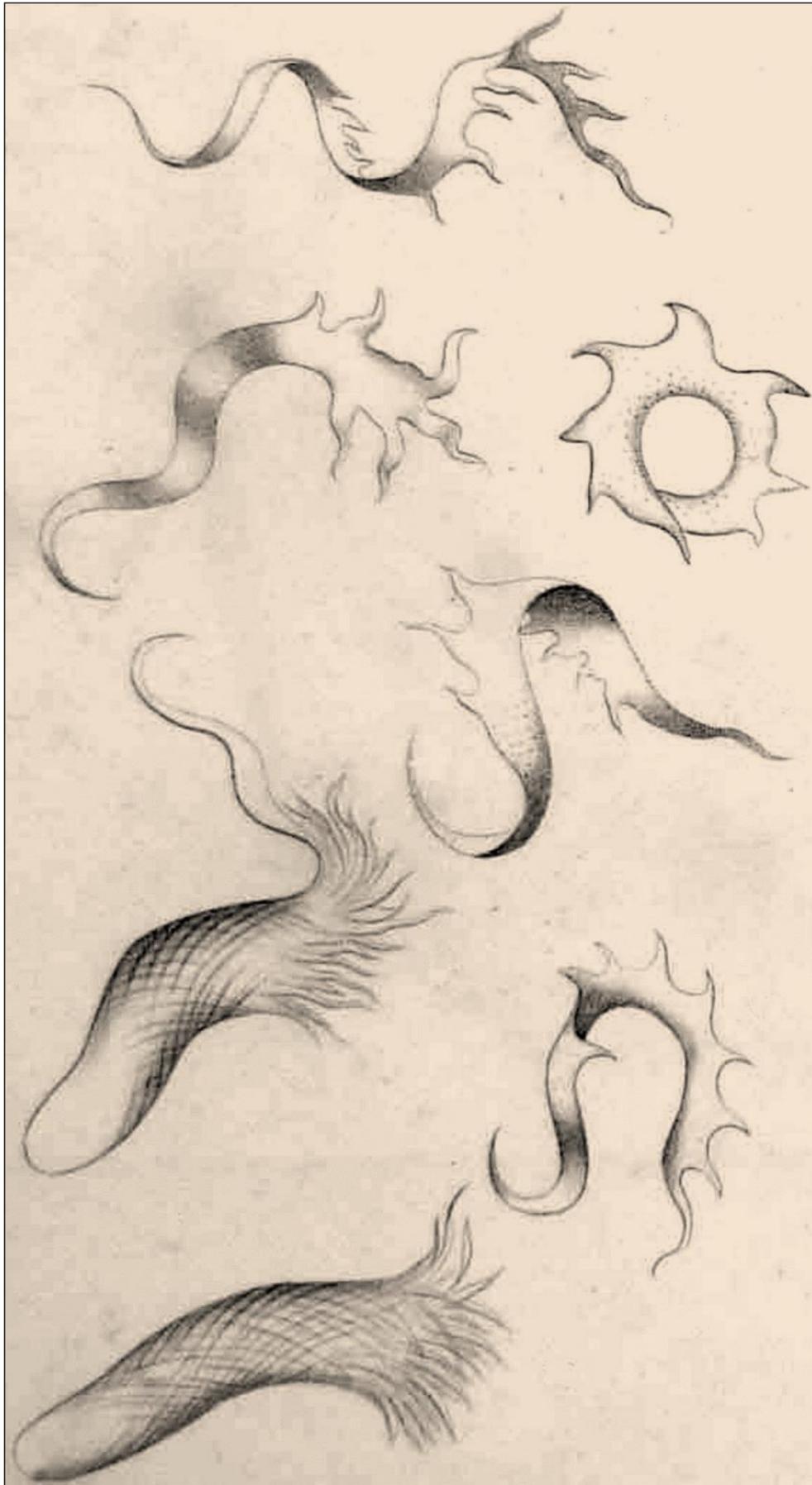
transmissão: inoculação (saliva), contaminação (fezes), oral, congênita e mecânica

Parâmetros taxonômicos tradicionais

1. Morfologia (formas do sangue)
2. Hospedeiro de origem
3. Origem geográfica



Diversidade de tripanossomas



1843 - *T. rotatorium*

1880 - *T. lewisi*

1899 - *T. brucei*

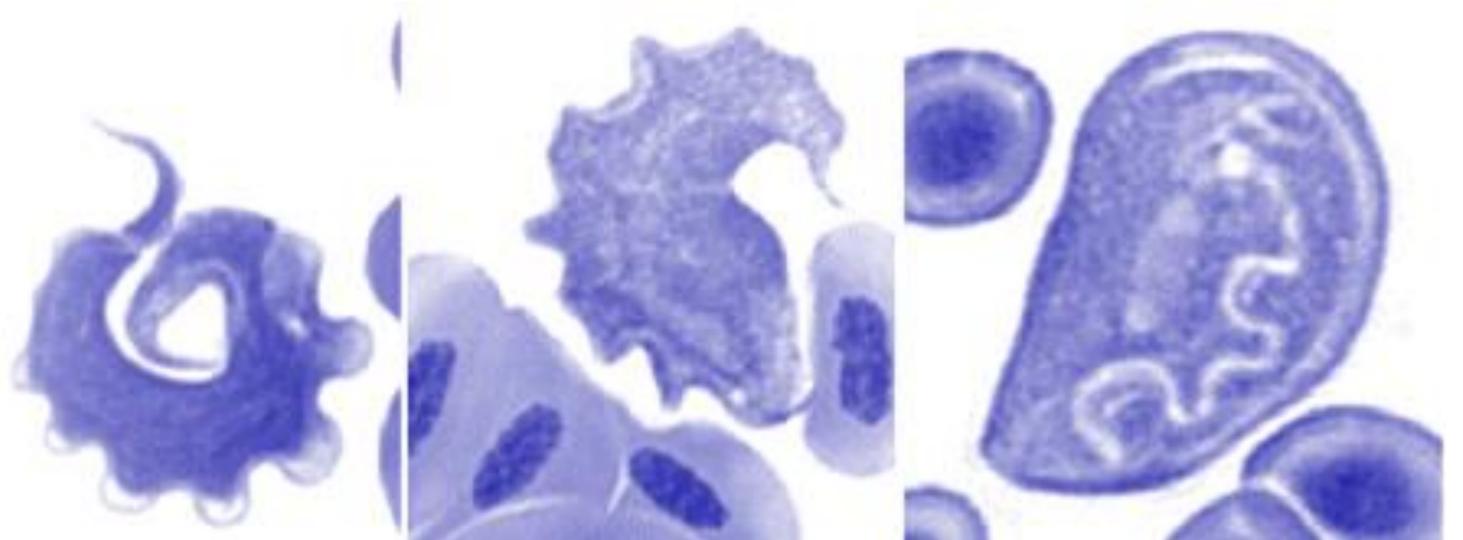
1902 - *T. theileri*

1904 - *T. congolense*

1905 - *T. vivax*

1909 - *T. cruzi*

1920 - *T. rangeli*



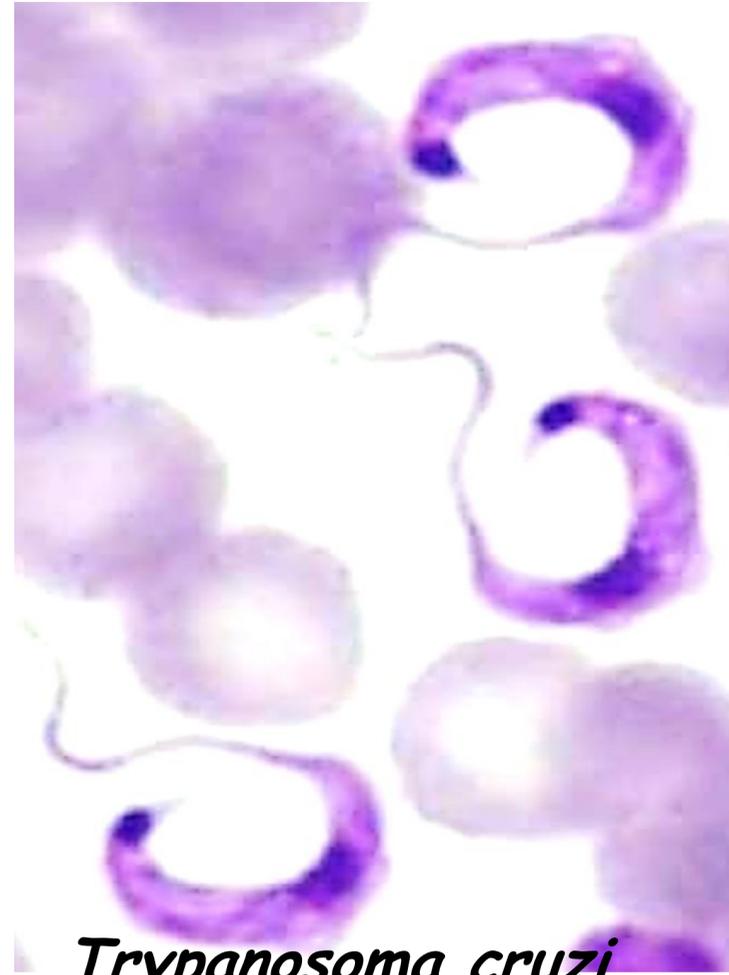
Trypanosoma sanguinis = *T. rotatorium* (Gruby, 1843)

espécies de tripanossomas que infectam humanos nas Américas:

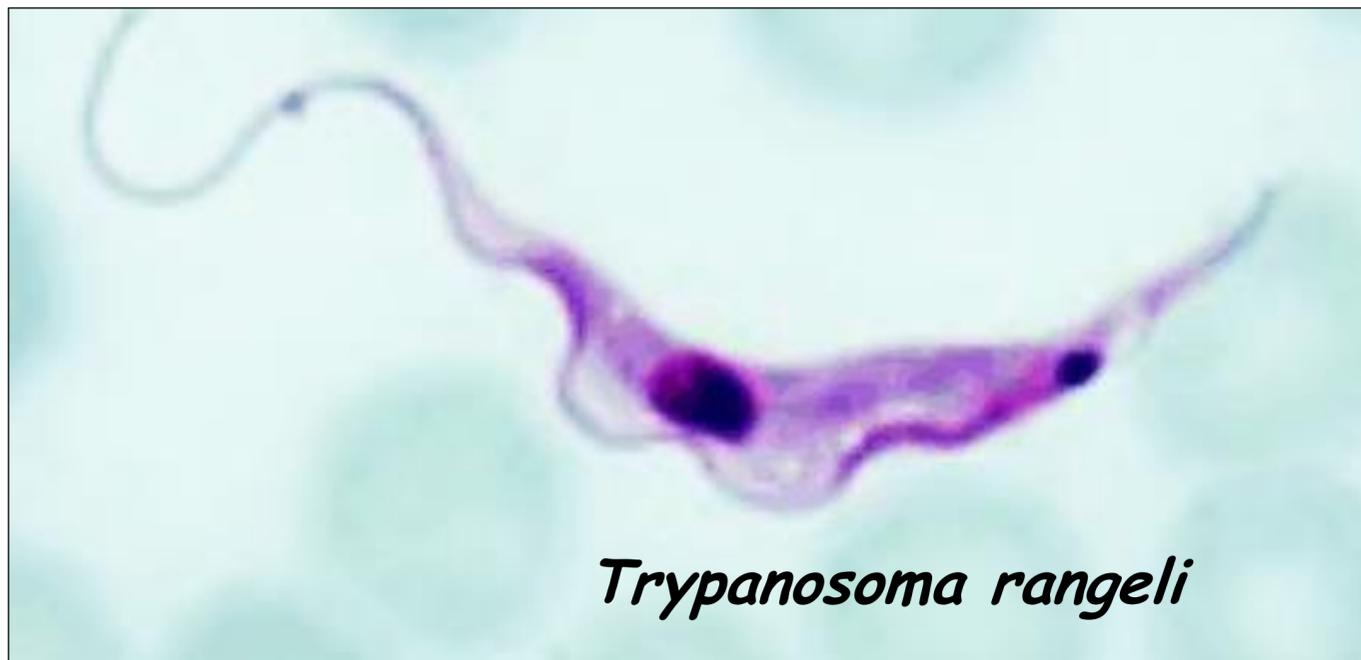
Parecidos... mas bem diferentes



• *Trypanosoma brucei*



Trypanosoma cruzi



Trypanosoma rangeli

Tripomastigotas no sangue

Úteis na identificação de espécies

Mas nem sempre!

Família Trypanosomatidae

**Taxonomia contemporânea: Sistemática filogenética
posicionamento em árvores filogenéticas
reconhecimento dos grupos monofiléticos
reflete a história evolutiva**



**evolução em associação com
hospedeiros vertebrados, vetores,
regiões geográficas, ecótopos e nichos ecológicos
“host switching”, “ecological fitting”
especiação alopátrica, simpátrica e “intra-host”**



divergência das espécies

Análises filogenéticas

grande número de espécies de diferentes hospedeiros e regiões geográficas: culturas, sangue, tecidos, vetores

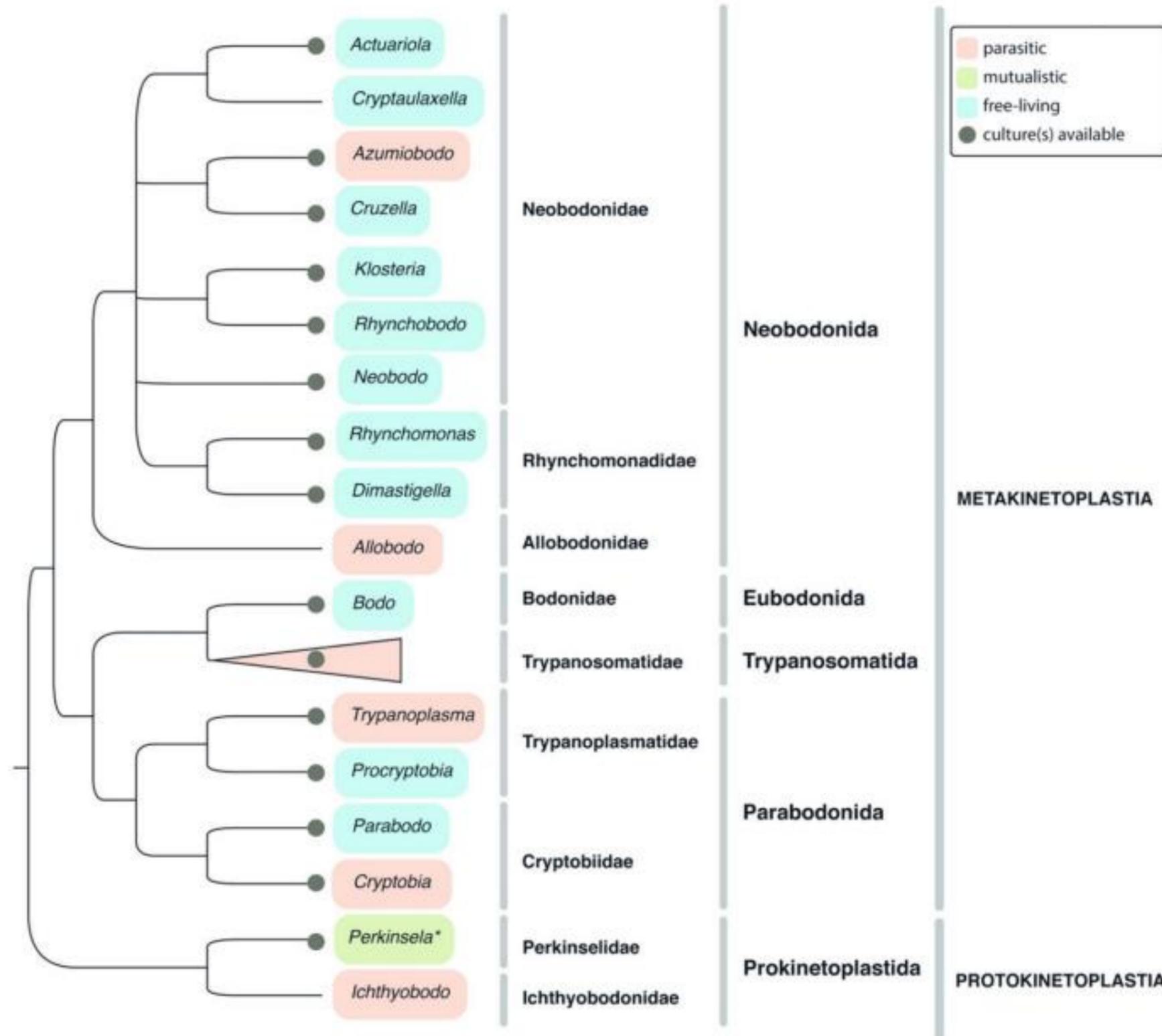
múltiplos genes/sequências

diversos métodos de inferências filogenéticas

- V7V8 SSUrRNA – DNA barcoding
- SSUrRNA + gGAPDH): posicionamento filogenético, identificação espécies, revisões taxonômicas.
- SL, ITS rDNA: linhagens, genótipos

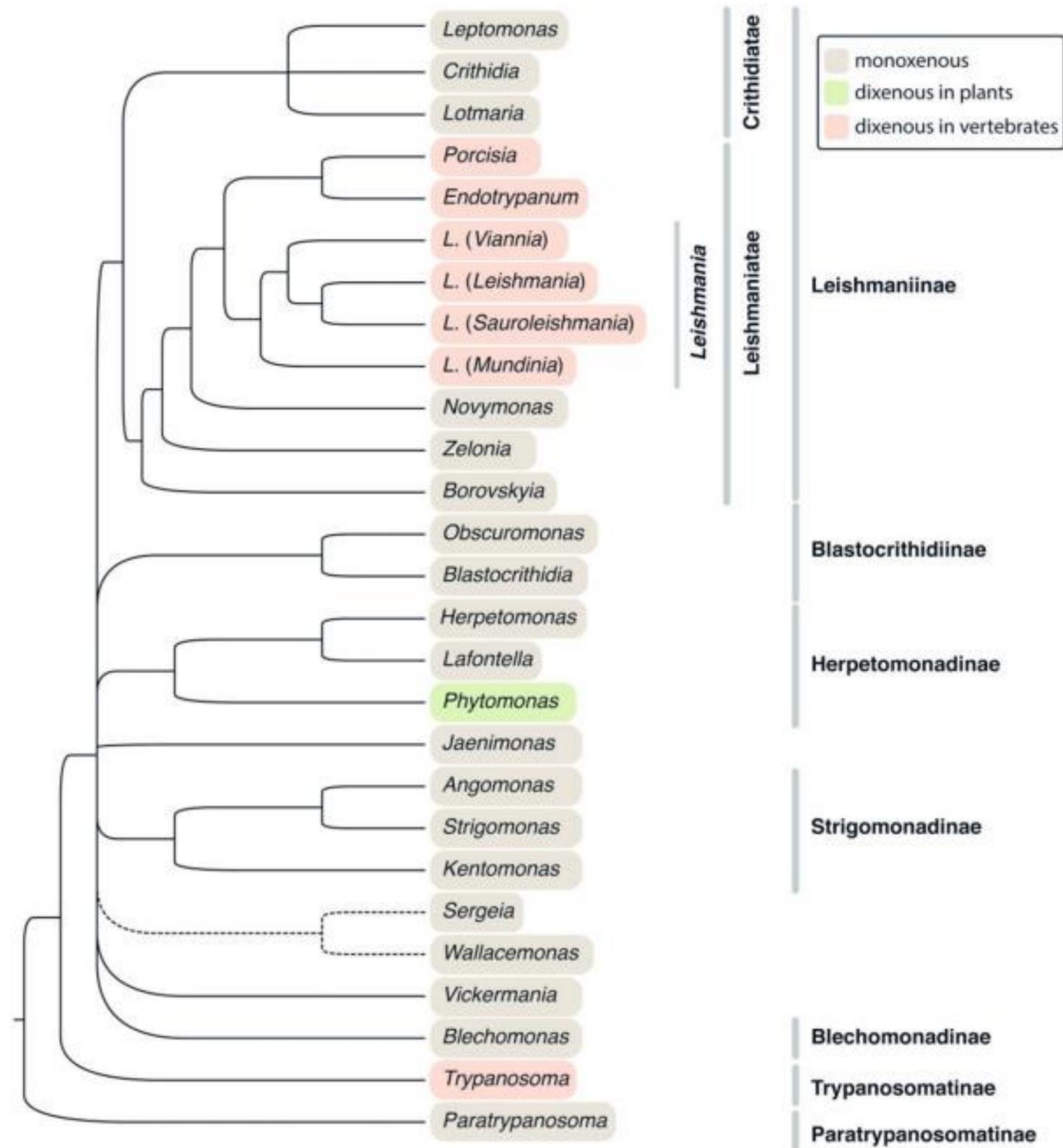
**genomas - filogenias múltiplos genes
filogenômica**

Árvore filogenética de Kinetoplastea



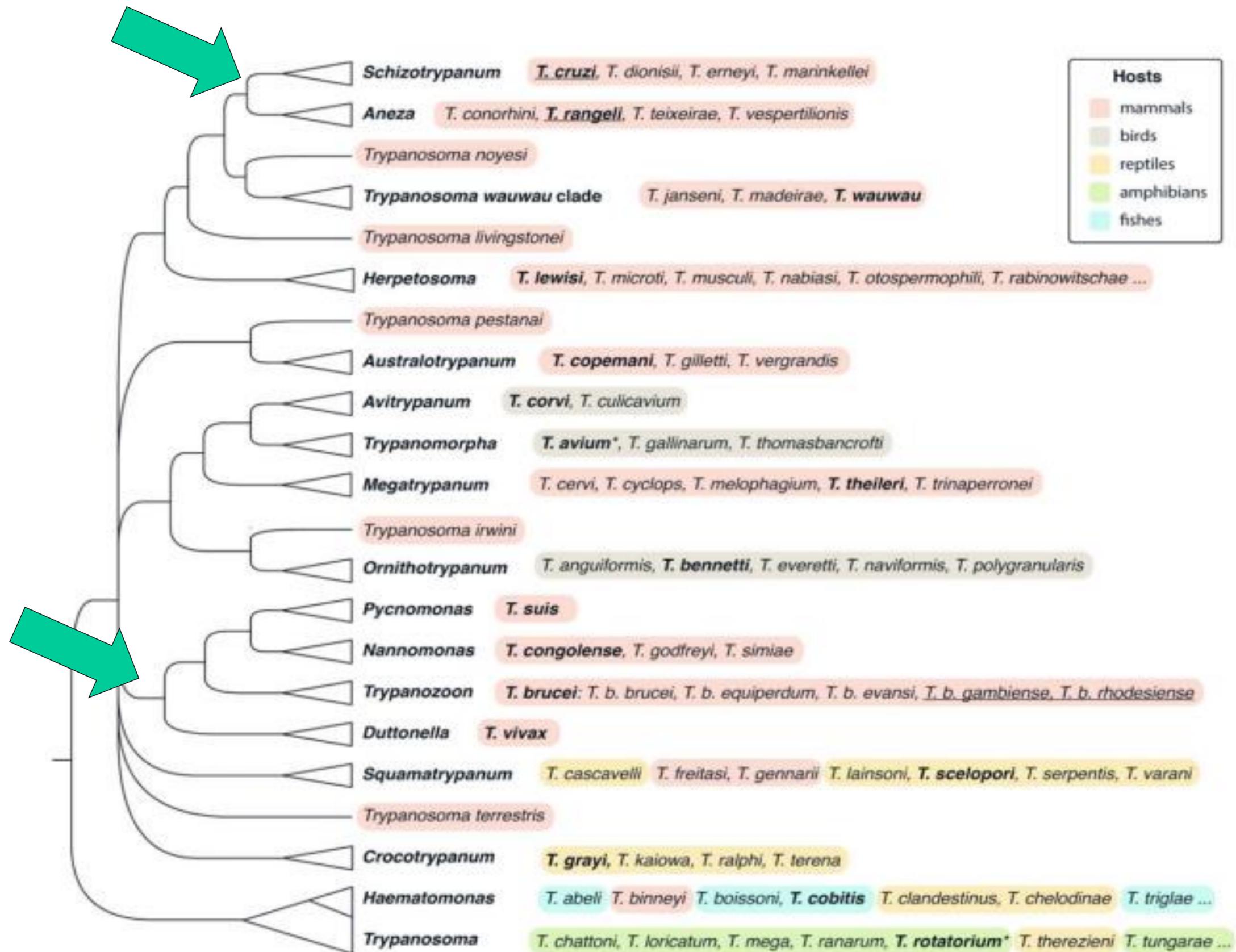
Tree B. Kinetoplastea. A tree summarizing multiple phylogenetic reconstructions, mostly 18S rRNA gene-based. Highlighting denotes lifestyles (see graphical legend). Asterisk denotes that the protist can be cultivated only within its host. Host Trypanosomatidae clade is collapsed (shown with a triangle) and is presented in detail on a separate figure.

Árvore filogenética de Trypanosomatidae



Tree C. Trypanosomatidae. A tree summarizing multiple phylogenetic reconstructions, mostly 18S rRNA gene-based. Dashed line denotes an unstable clade, which is disrupted when certain taxa are included into the analysis. For the genus *Leishmania*, relationships between its four subgenera are also shown. Highlighting denotes types of the life cycles (see graphical legend).

Árvore filogenética de *Trypanosoma*

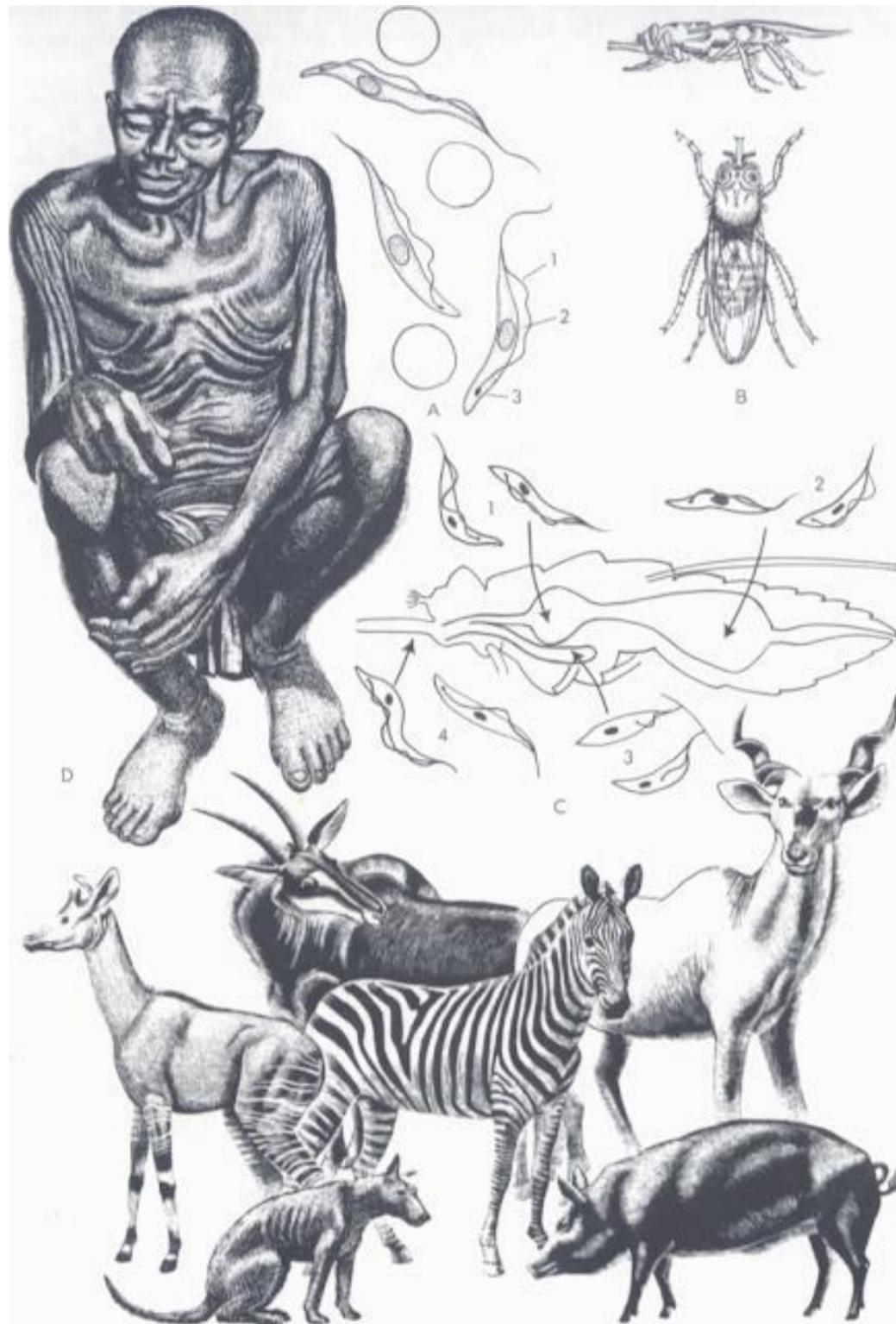


Tree D. *Trypanosoma*. A tree summarizing multiple phylogenetic reconstructions, mostly 18S rRNA gene-based. All species or a selection of the most important ones (marked with three dots at the end), for which affiliation with a given subgenus and/or clade was confirmed using molecular phylogenetic methods, are listed. Highlighting denotes orders of vertebrate hosts (see graphical legend). Human parasites are underlined. Type species are shown in bold and the names accepted as senior subjective synonyms are marked with an asterisk.

Entendendo as infecções (doenças ou não) com uma visão evolutiva

integrando conhecimentos sobre:

- relações filogenéticas entre os agentes etiológicos de doenças e destes com espécies não patogênicas,
- interação com hospedeiros vertebrados e vetores: invasão e sobrevivência nos hospedeiros,
- diversidade de hospedeiros
- distribuição geográfica,
- ciclos de vidas, vias de transmissão
- Mecanismos de patogenicidade



Trypanosoma brucei

Doença do Sono

Próxima aula!

ocorre somente na África

Porém, algumas espécies de tripanossomas da linhagem filogenética do *T. brucei* foram introduzidas da África para as américas

Trypanosoma cruzi

Doença de Chagas

"Quanto à trypanozomiase americana nada custará erradicá-la das zonas extensas onde é endêmica, uma vez que tudo ahí depende da providência elementar de melhorar a residência humana e não mais consentir que o nosso camponez tenha como abrigo a cafúia primitiva, infestada pelo insecto que lhe suga o sangue e lhe injecta o parasito, cafúia às vezes imprestável como habitação de suínos e de todo incompatível com a civilização de um povo".

Carlos Chagas

100 anos

A doença de Chagas, também chamada tripanosomiase americana, também tem sido chamada de "doença silenciosa e silenciada", não apenas por seu curso clínico em progresso lento, mas também porque afeta principalmente pessoas pobres que não têm voz política ou acesso a cuidados de saúde. O Dia Mundial da Doença de Chagas será observado em 14 de abril, a cada ano. Foi nessa data, em 1909, que a primeira paciente, uma brasileira chamada Berenice Soares de Moura, foi diagnosticada para esta doença pelo Dr. Carlos Ribeiro Justiniano Chagas.

WHO, Geneve, 24 May 2019

Trypanosoma cruzi

3 formas de desenvolvimento

Epimastigota

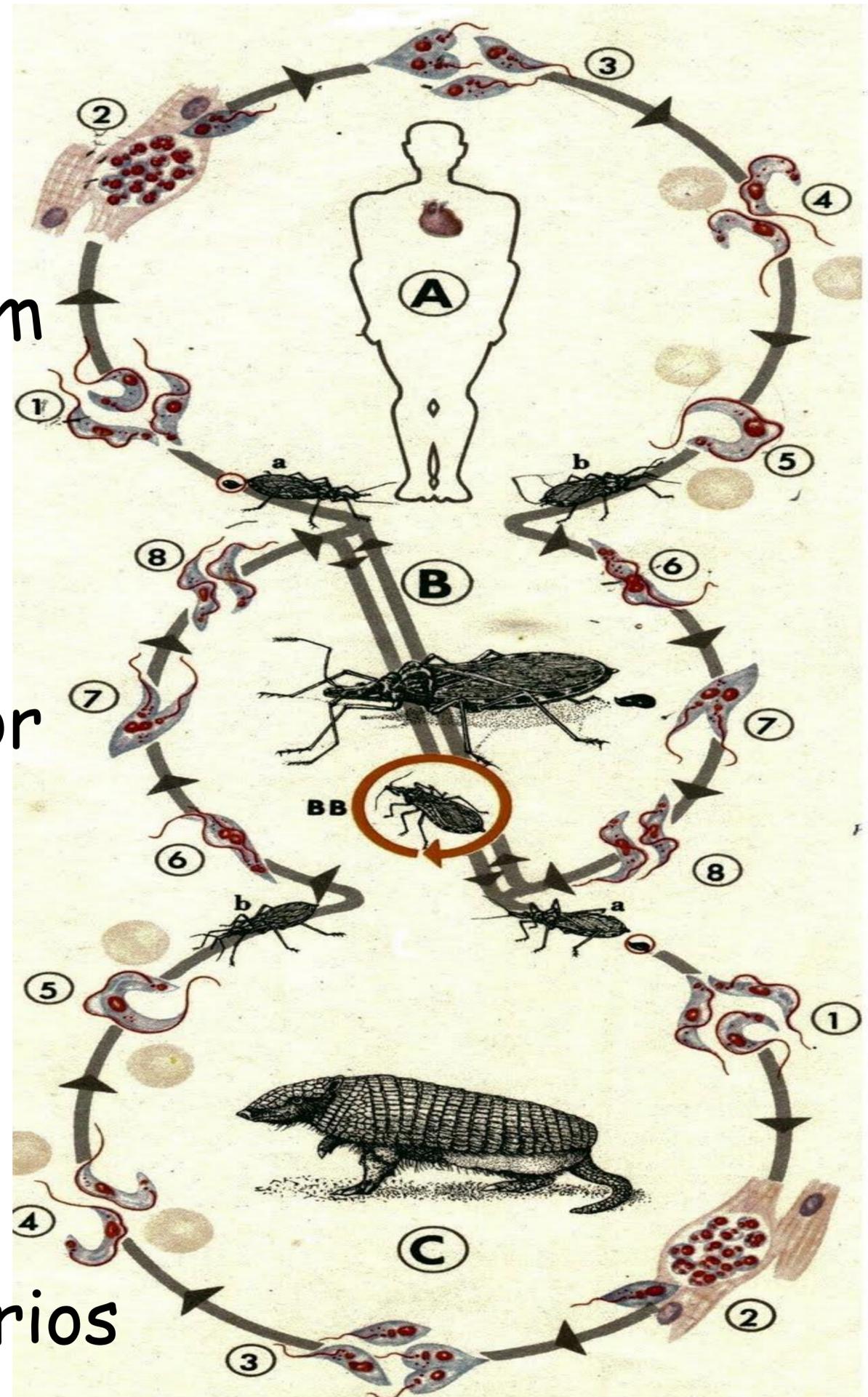
Tripomastigota

Amastigota

homem

vetor

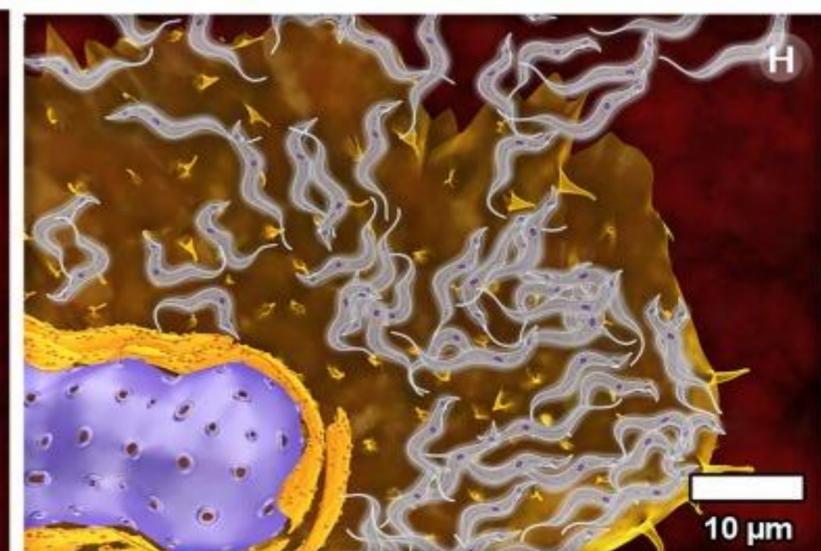
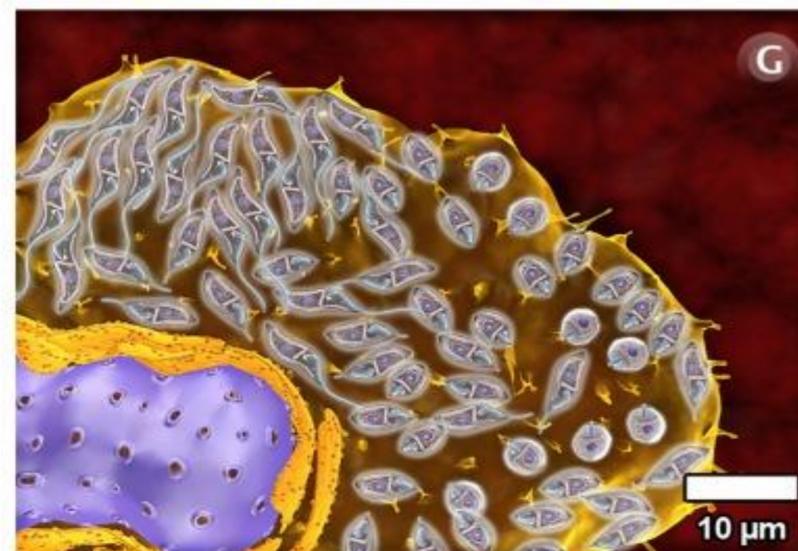
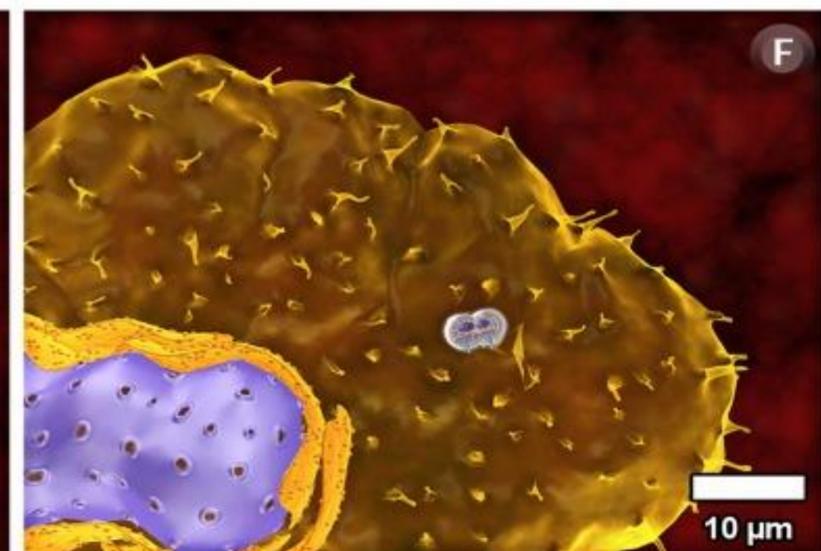
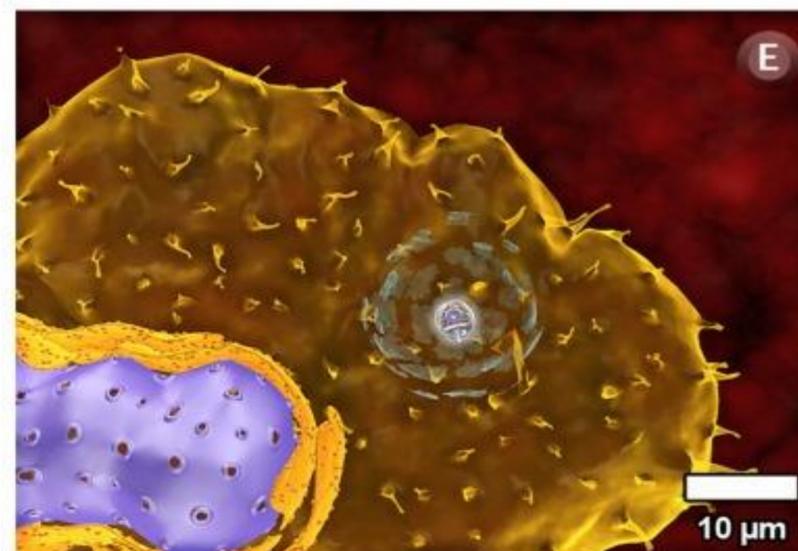
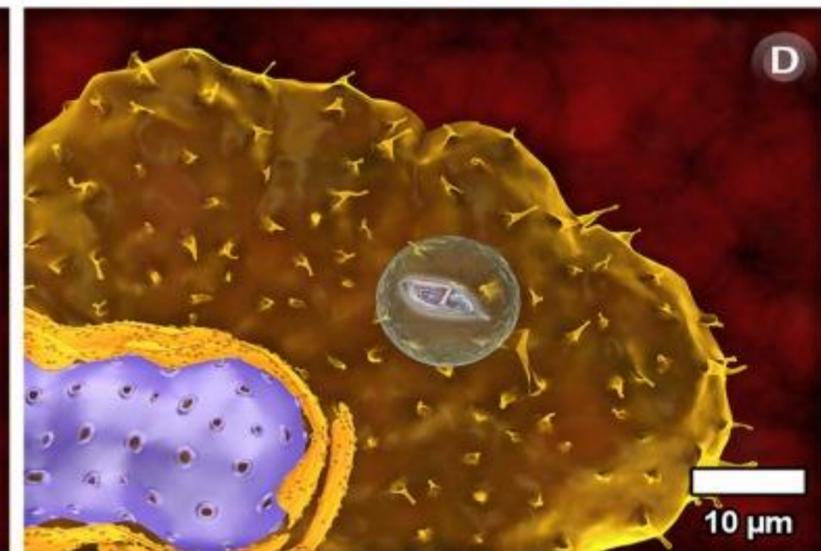
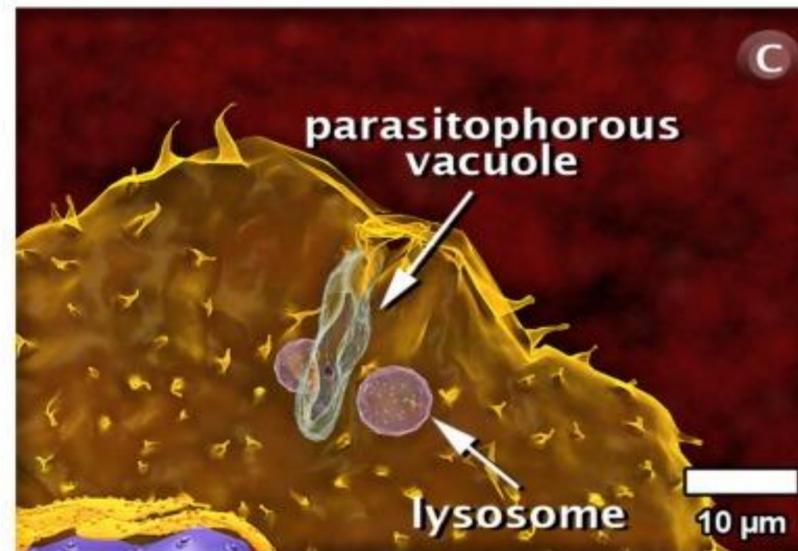
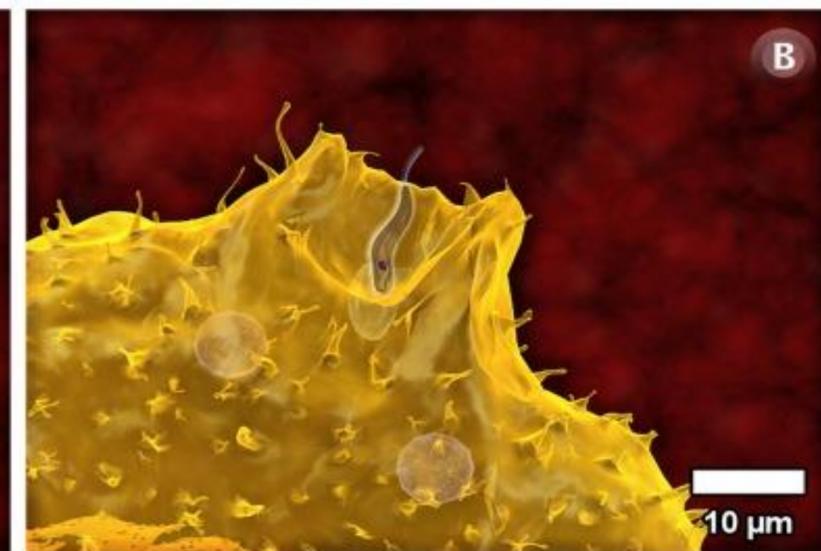
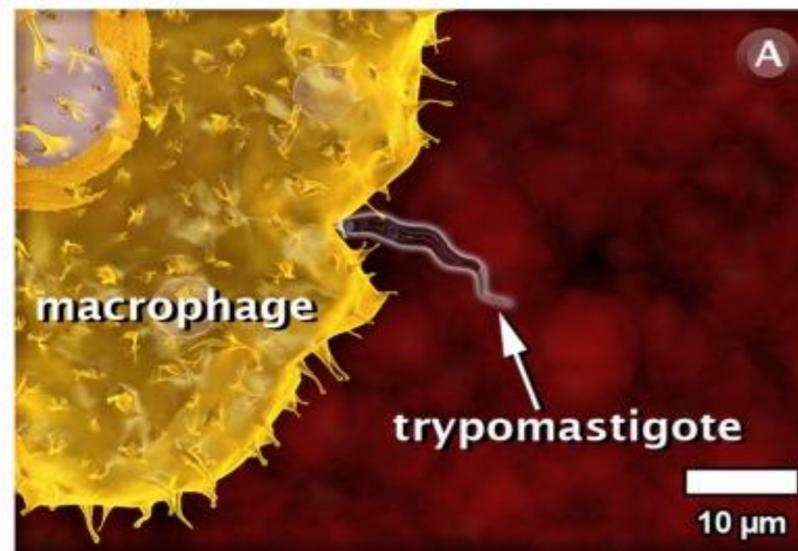
reservatórios



T. cruzi

Invasão de células por tripomastigotas

- Adesão parasita membrana célula
- Migração de lisossomos (participa formação vacúolo parasitóforo)
- Sobrevivência enzimas lisossômicas
- Escape do vacúolo parasitóforo
- Multiplicação de amastigotas no citoplasma
- Diferenciação tripomastigotas
- Ruptura da célula infectada Com liberação tripomastigotas no sangue
- Invasão de novas células por tripomastigotas sanguíneos



COMO???

***T. cruzi* (eucarioto unicelular)**

invade célula eucarióticas nucleadas

(fagocítica ou não fagocítica)

Para isso, o parasita explora mecanismos de fagocitose induzida e de reparo que células eucarióticas normalmente utilizam quando a membrana celular sofre micro lesões

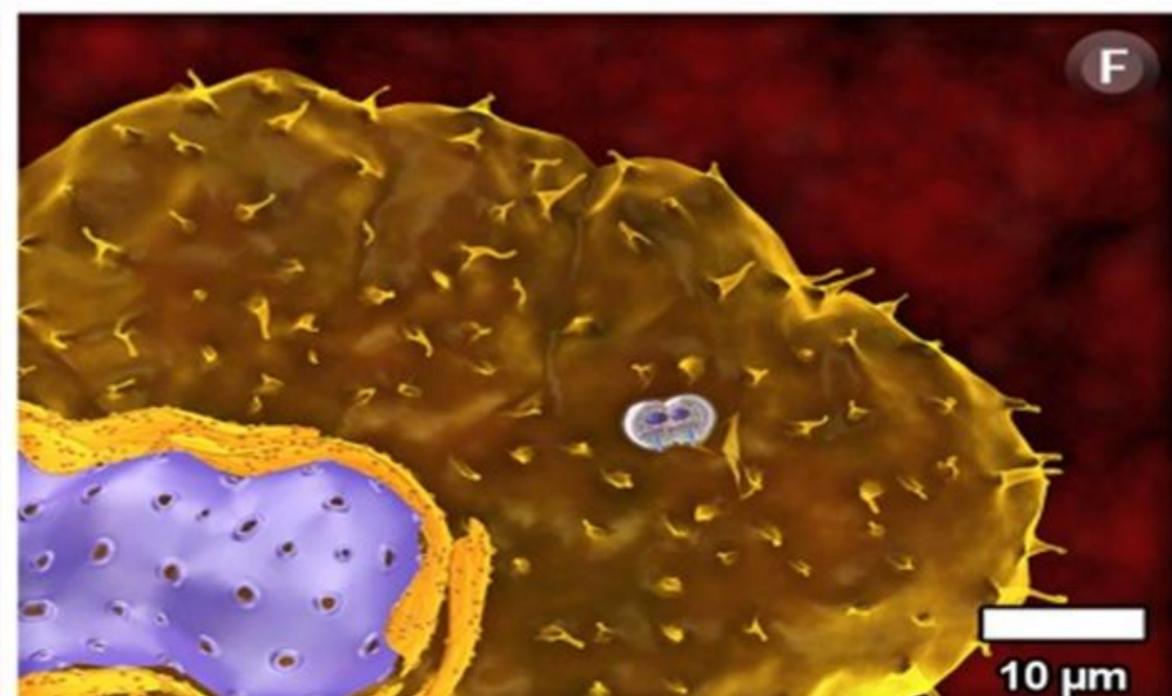
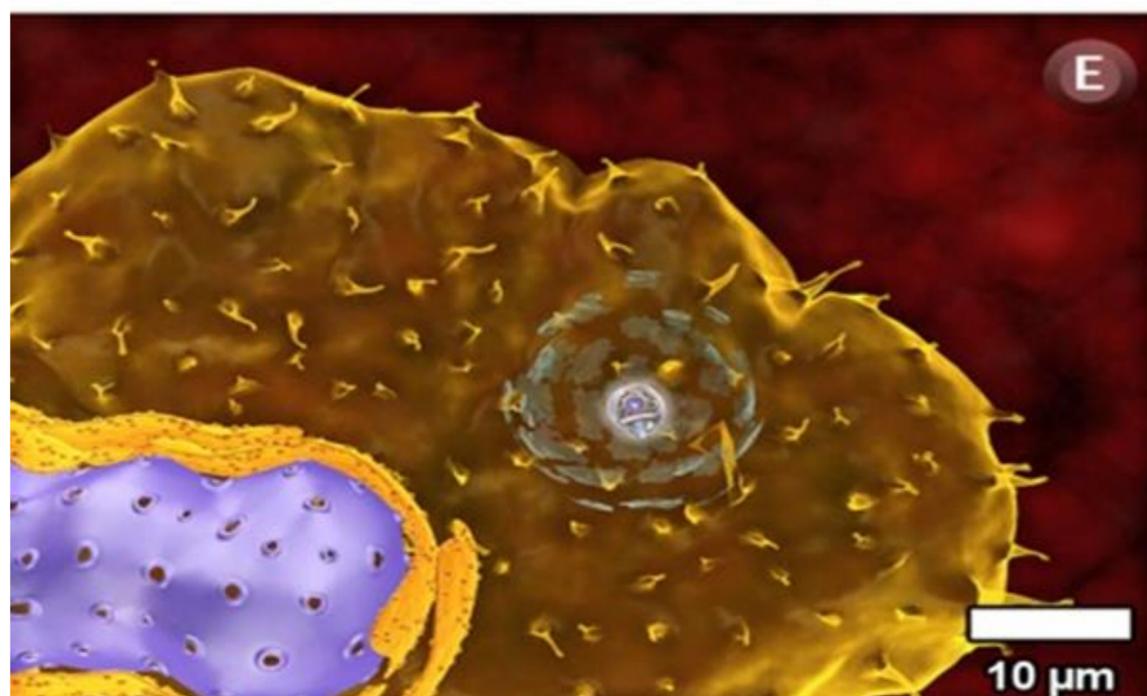
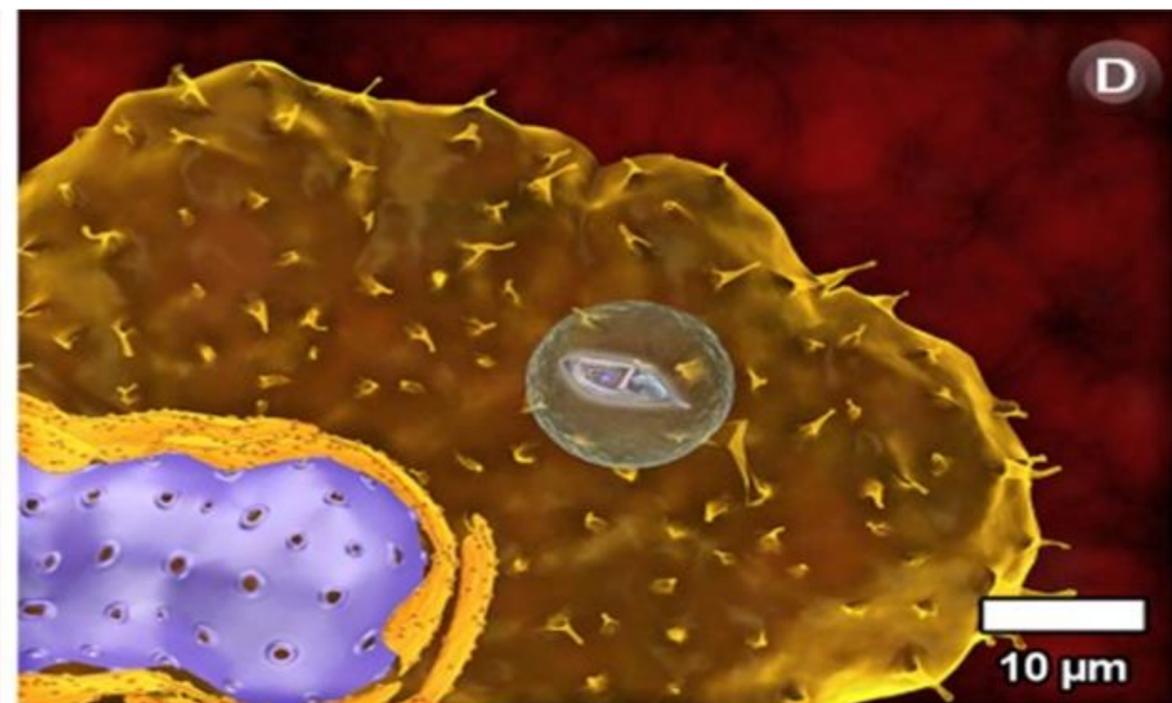
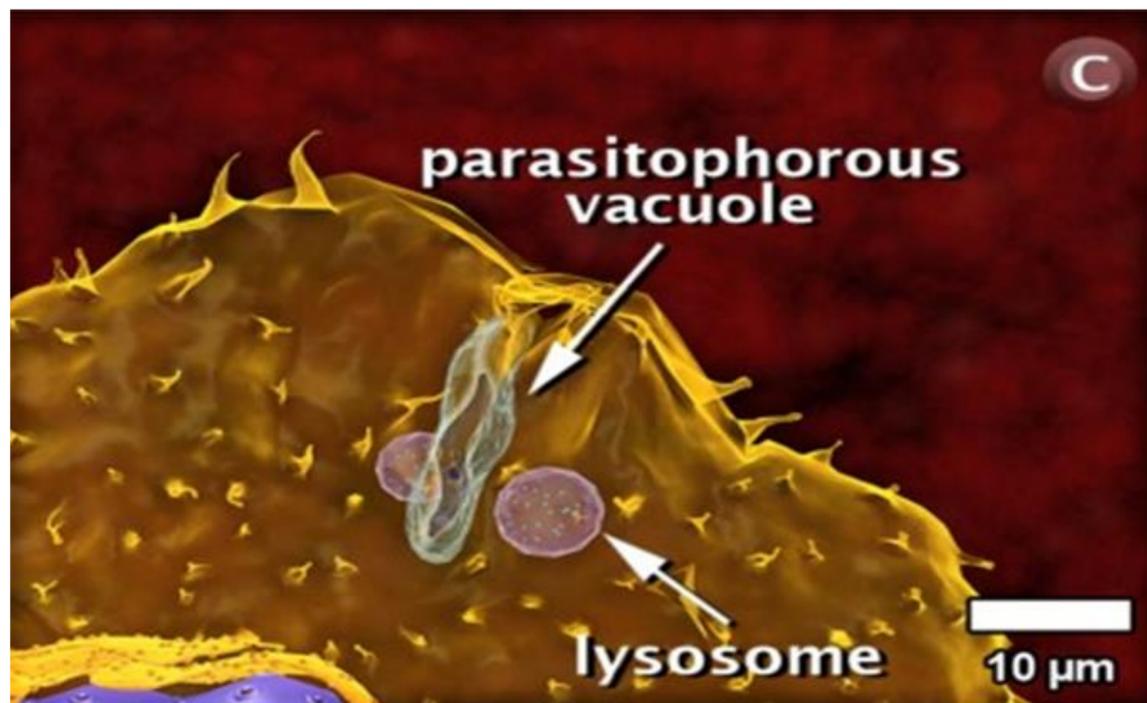
Diferente de *Leishmania* - infecta apenas células fagocíticas

Por que *T. cruzi* não é destruído dentro da célula?

Escape do vacúolo parasitóforo após fusão com lisossomos
muuuito rápido!

Enzimas - TcTOX ajudam romper a membrana do vacúolo

Desenvolvimento no citoplasma - invisível aos mecanismos de defesa



Trypanosoma cruzi

Mecanismos de escape das defesas do hospedeiro

Localização intracelular - citoplasma

Imunossupressão do hospedeiro na fase aguda

Interferência na resposta imune inata, sistema complemento

Indução de apoptose (morte) de células T

Doença de Chagas: Fase crônica

Equilíbrio relação parasito-hospedeiro

Parasitemia baixíssima!

Resposta Imune Humoral e Celular

Parasita nunca é eliminado

(auto-cura nunca foi confirmada)

Reagudização:

Imunodeprimidos

HIV e transplantados: forma cerebral

Doença de Chagas

Mecanismos de Patogenicidade

Lesões na fase crônica são incompatíveis com o número de parasitas detectados!

Parasitas se escondem em ninhos de amastigotas em células de diversos tecidos

resposta imunológica na fase crônica induz:

Destruição células parasitadas pelo *T. cruzi*
-Antígenos *T. cruzi* expressos membrana de células

Destruição células não parasitadas pelo *T. cruzi*
Antígenos *T. cruzi* "depositados" em membranas de células não parasitadas ~ auto-imunidade?

Doença de Chagas

Após aula do Mauro...

Da enzootia à endemia humana

- Origem do *Trypanosoma cruzi*
- Emergência da infecção humana
- Situação atual no Brasil

Da enzootia à endemia humana

Emergência da Doença de Chagas ??

Conhecer para que?

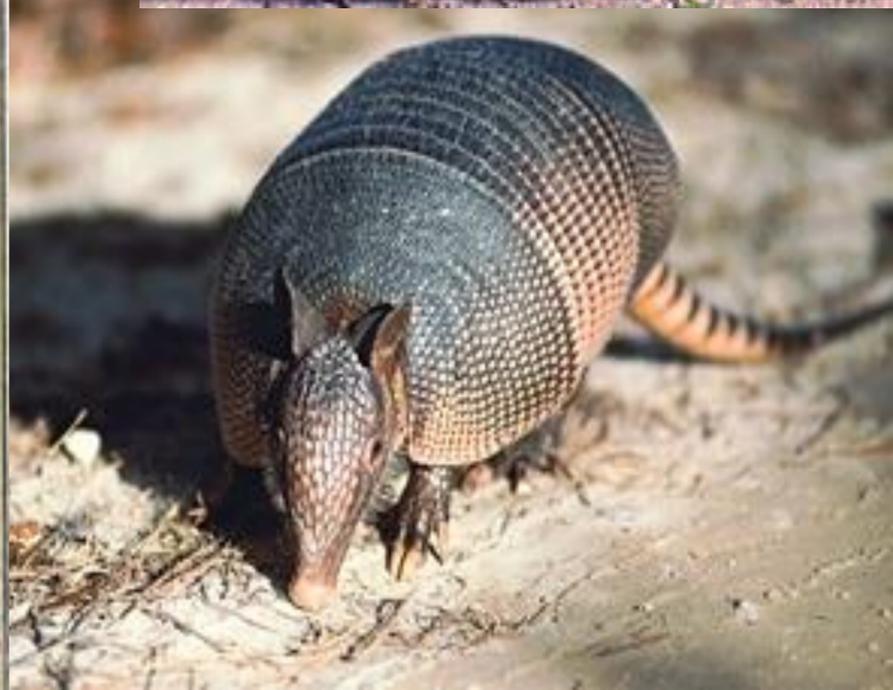
- importante conhecer potenciais patógenos emergentes para o homem que circulam entre animais silvestres
- Investigar potenciais novos vetores
- Entender como emergiram os patógenos humanos
- Conhecer para diagnosticar, tratar e prevenir!

E quando ainda não existiam humanos nas Américas ?? -
isso é história recente nas Américas

Durante muitos milhares de ano só existiu o ciclo silvestre de transmissão de *T. cruzi* - enzootia

Fauna era bem diferente....

T. cruzi - Diversidade de hospedeiros: somente mamíferos



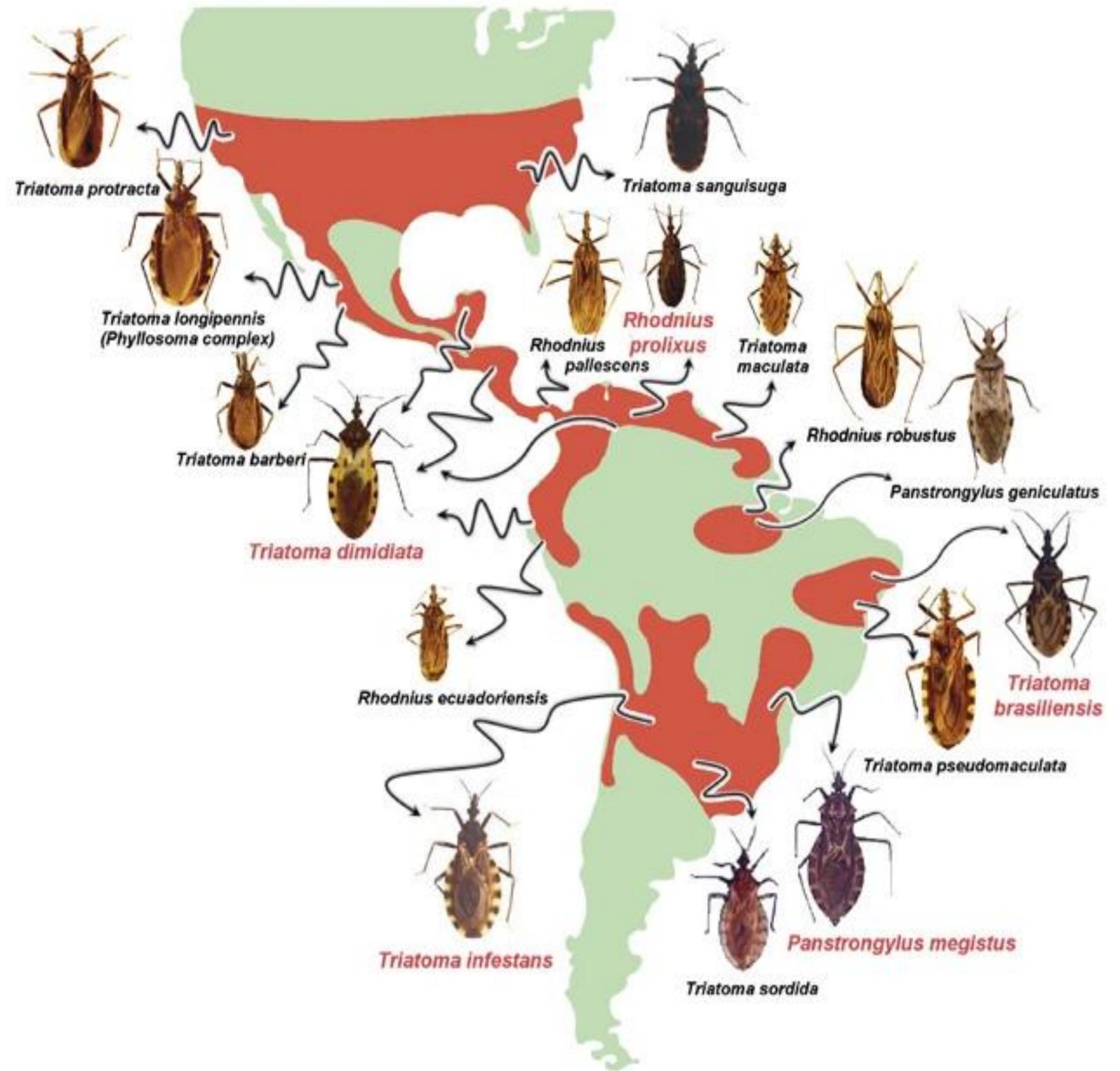
vetores de *T. cruzi*

diversidade de triatomíneos

Não tem outros vetores

- ~ 130 espécies silvestres

- geograficamente e ecologicamente estruturadas



Distribution of triatomine species of major epidemiological relevance. Only about 20 triatomine species are responsible for *T. cruzi* transmission to humans, because of their ability to infest and, for some species, to colonize human habitat. The red areas indicate the approximate species geographic distribution. Species highlighted in red are considered the most important vectors of the parasite.

Diversidade de nichos de triatomíneos

associação com animais diferentes



A infecção por *T. cruzi* foi, originalmente,
exclusivamente enzoótica

Quando o homem entrou em contato com *T. cruzi*?

Provavelmente, assim que os primeiros humanos
chegaram nas Américas

inicialmente - transmissão vetorial esporádica, oral
- carne de caça, talvez congênita

Doença de Chagas é exclusiva de humanos

Animais silvestres e domésticos - podem
apresentam sinais clínicos

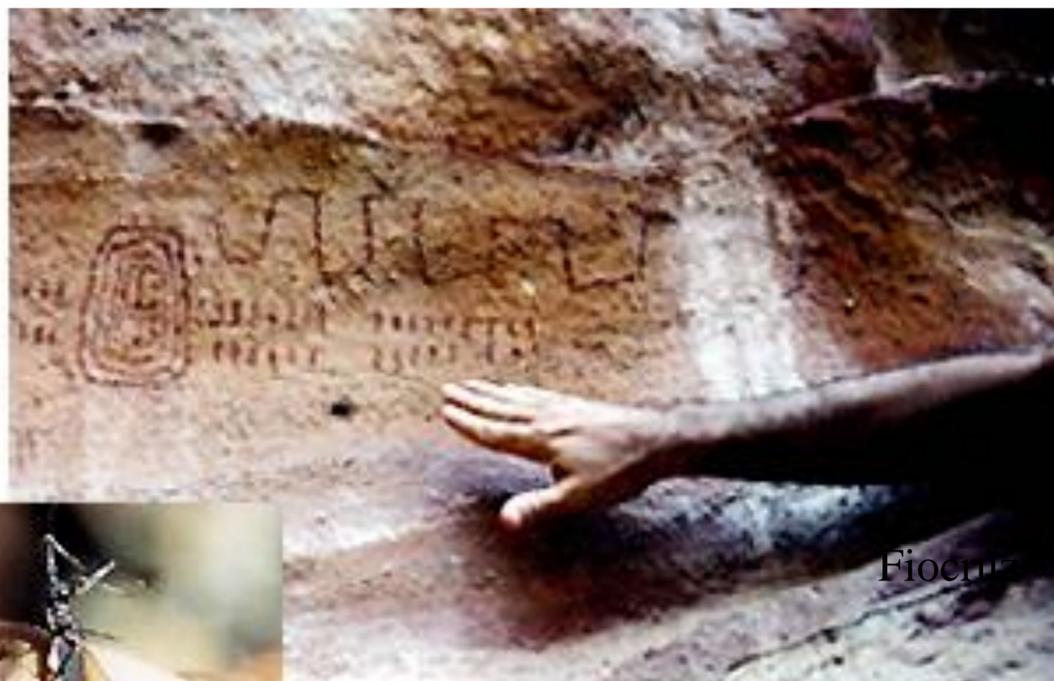
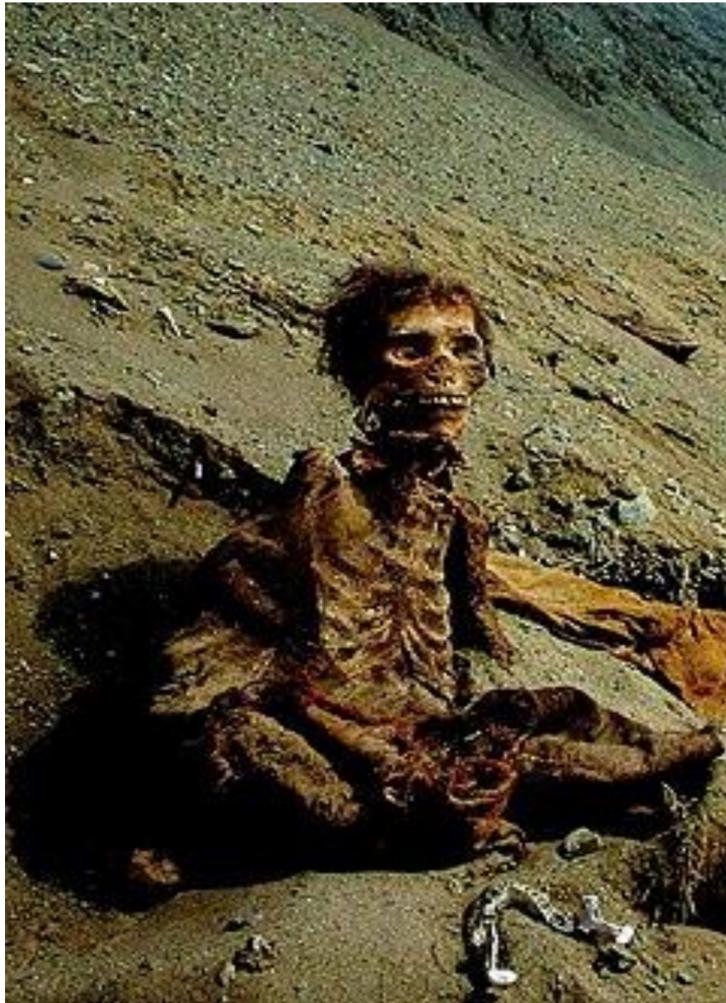
Doença de Chagas

Paleoparasitologia

lesões típicas da DC

PCR-positivo para *T. cruzi* em múmias do Chile e Perú,
4.000 - 9.000 anos

PCR-positivo para *T. cruzi* em múmias de MG, Brasil,
7.000-4.500 anos



endemia recente
~300 anos



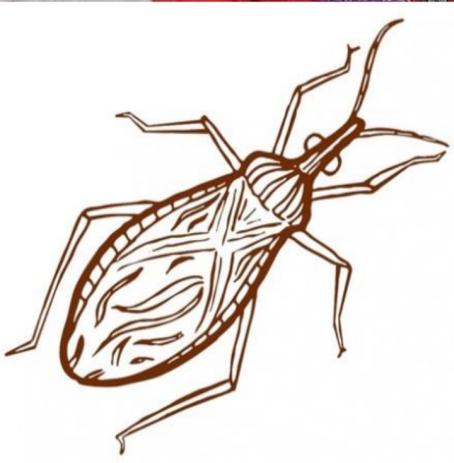


À medida que populações se fixaram...

Regiões Andinas, homem - contato muito próximo com roedores (porquinhos da índia) e outros animais domésticos, que atraíam triatomíneos silvestres para os ambientes peri- e domésticos.



Assim, o ciclo transmissão do *T. cruzi* passou de exclusivamente silvestre para peridoméstico e... doméstico.



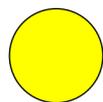
Doença de Chagas

se tornou uma endemia importante apenas quando alguns triatomíneos se adaptaram ao ambiente doméstico

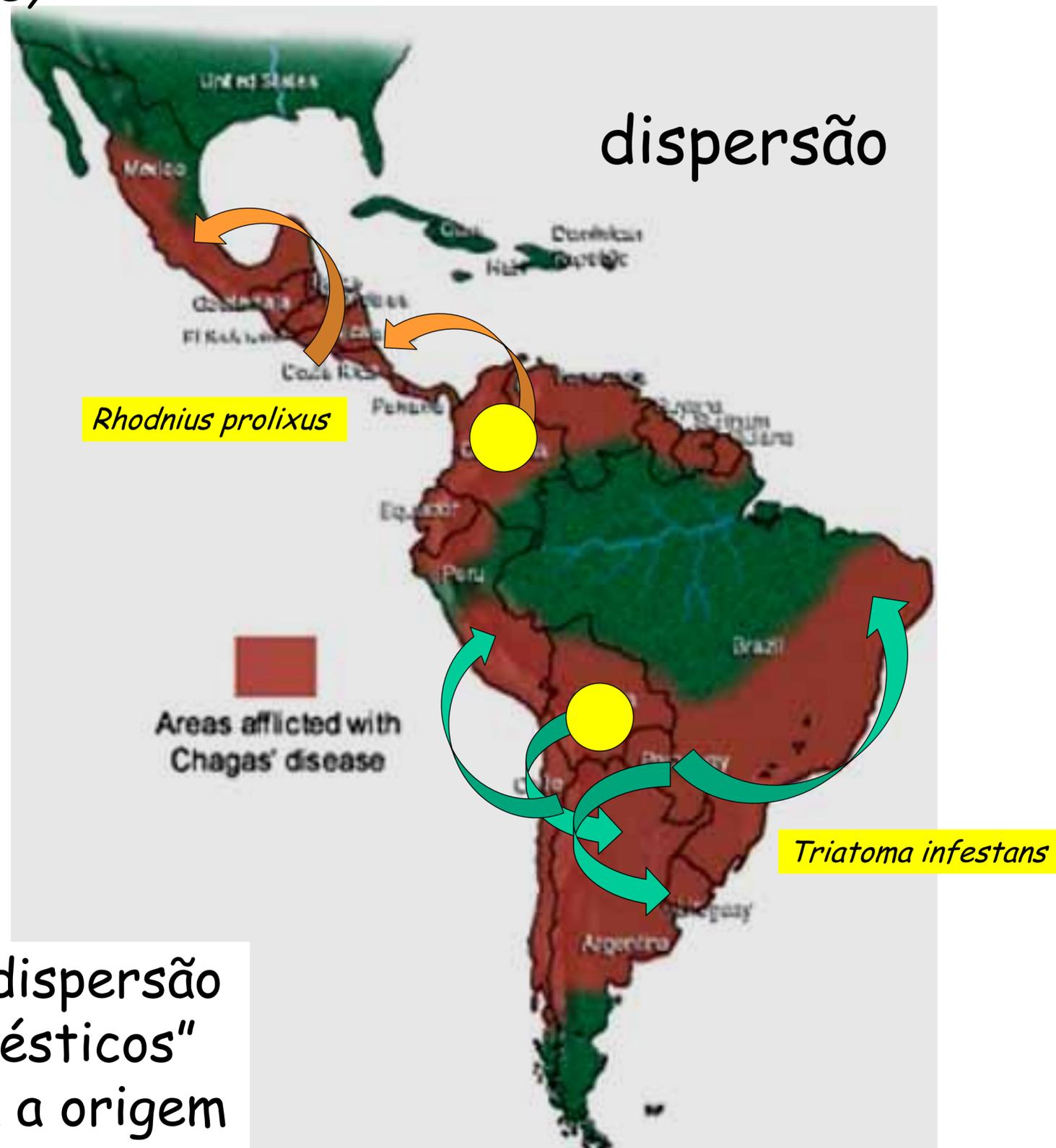
No Brasil: apenas *Triatoma infestans*,
, importado da Bolívia,
infestou domicílios da região sul,
sudeste, centro oeste e nordeste

Áreas endêmicas
antropozoonose
Vermelho - mapa

Áreas onde infecção por *T. cruzi*
é, principalmente, uma zoonose
Enzootia
Verde no mapa



Centros de origem e dispersão
de vetores "peridomésticos"
Primeiros passos para a origem
da endemia



Trypanosoma cruzi – ciclos de transmissão



doméstico

peridoméstico

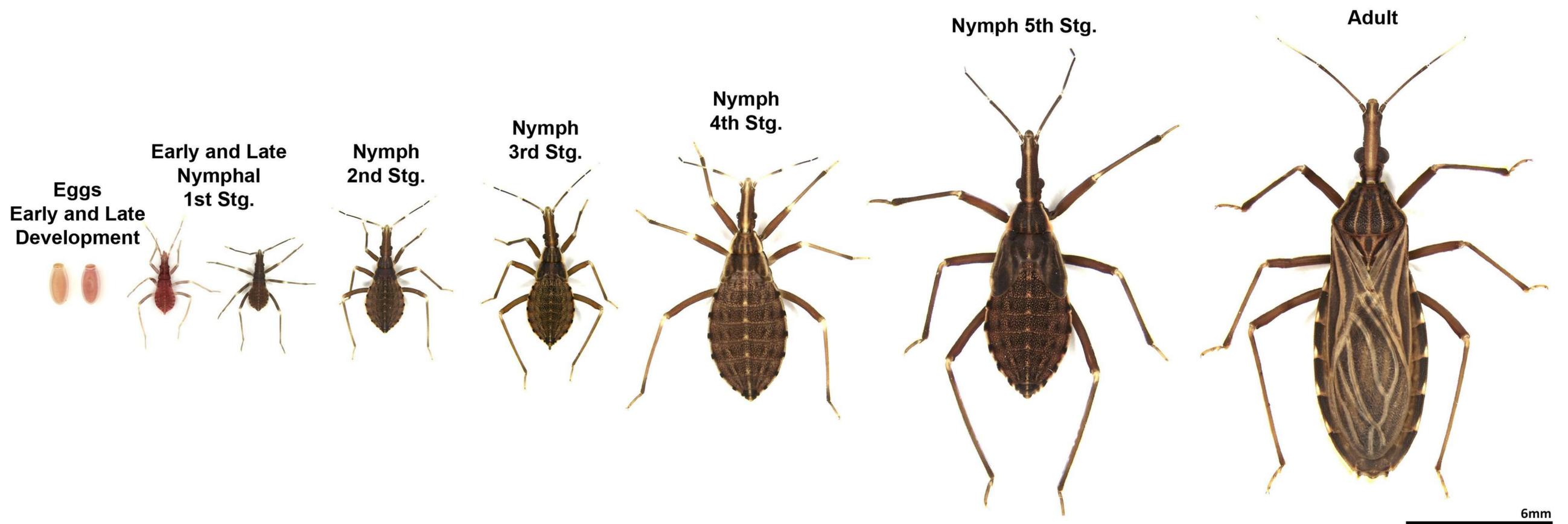
silvestre

Triatomíneos

Hemípteros Hematófagos - noturnos
Família Reduviidae
Subfamília: Triatominae

ovo - n1 - n2 - n3 - n4 - n5 - adulto

Habitat: Silvestre, Peridomiciliar,
domiciliar



Ovos não são infectados, as ninfas eclodem limpas
Todos estágios podem transmitir *T. cruzi*
infecção persiste por toda a vida do inseto

Brasil

Controle transmissão domiciliar nas áreas endêmicas



Triatoma infestans

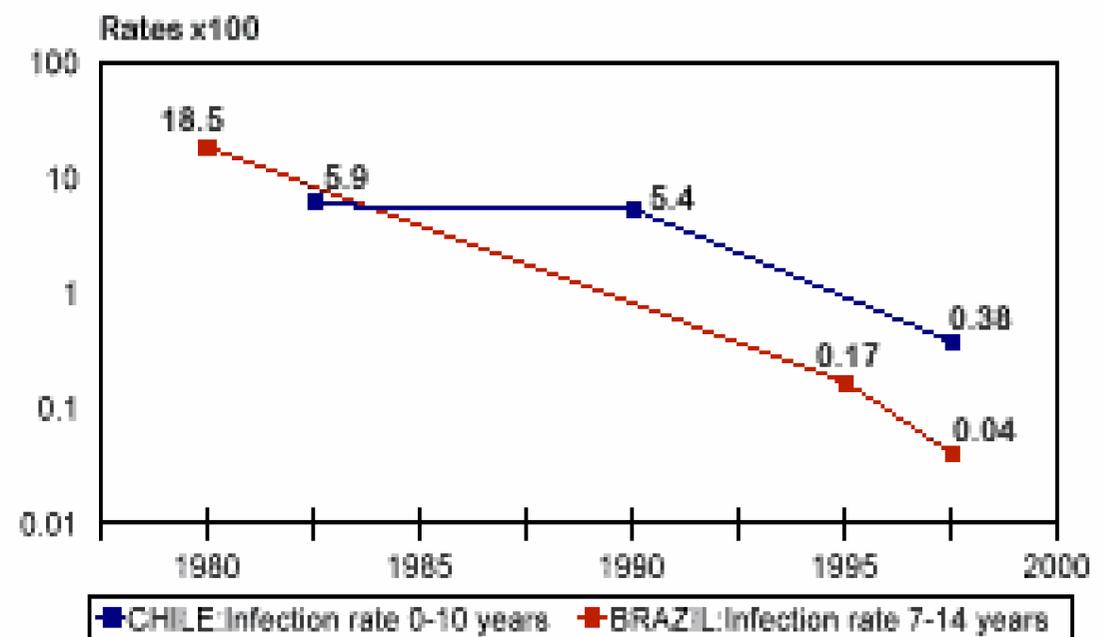


Retorno vetor doméstico ??

Adaptação espécies nativas !!!

Vigilância??

Interruption of transmission Brazil and Chile 1980 - 1998



Source: Ministries of Health, Brasilia and Santiago, 1999

“Em função das ações de controle de vetores realizadas a partir da década de 1970, o Brasil recebeu em 2006 a certificação Internacional da interrupção da transmissão vetorial pelo *Triatoma infestans*, espécie exótica e responsável pela maior parte da transmissão vetorial no passado.

Entretanto, o risco de transmissão vetorial da doença de Chagas persiste em função da:

- Existência de espécies de triatomíneos autóctones com elevado potencial de colonização;
- Presença de reservatórios de *T. cruzi* e da aproximação cada vez mais frequente das populações humanas a esses ambientes;
- Persistência de focos residuais de *T. infestans*, ainda existentes em alguns municípios da Bahia e do Rio Grande do Sul”

Transmissão vetorial
Doméstica
Controlada no Brasil



The evolution of *T. cruzi* virulence

The secret and lazy life-history of *T. cruzi*; silent, dormant and persistent

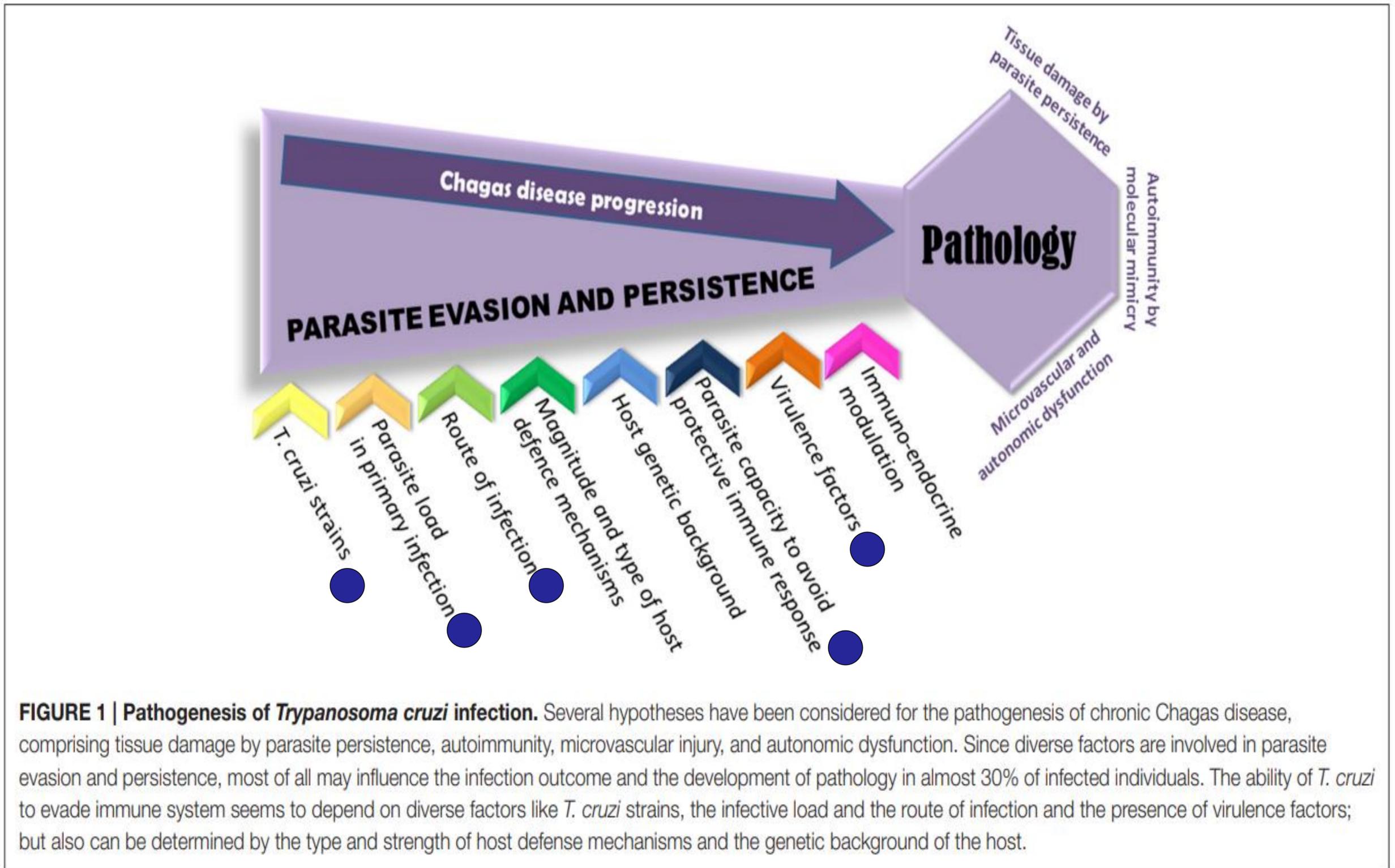


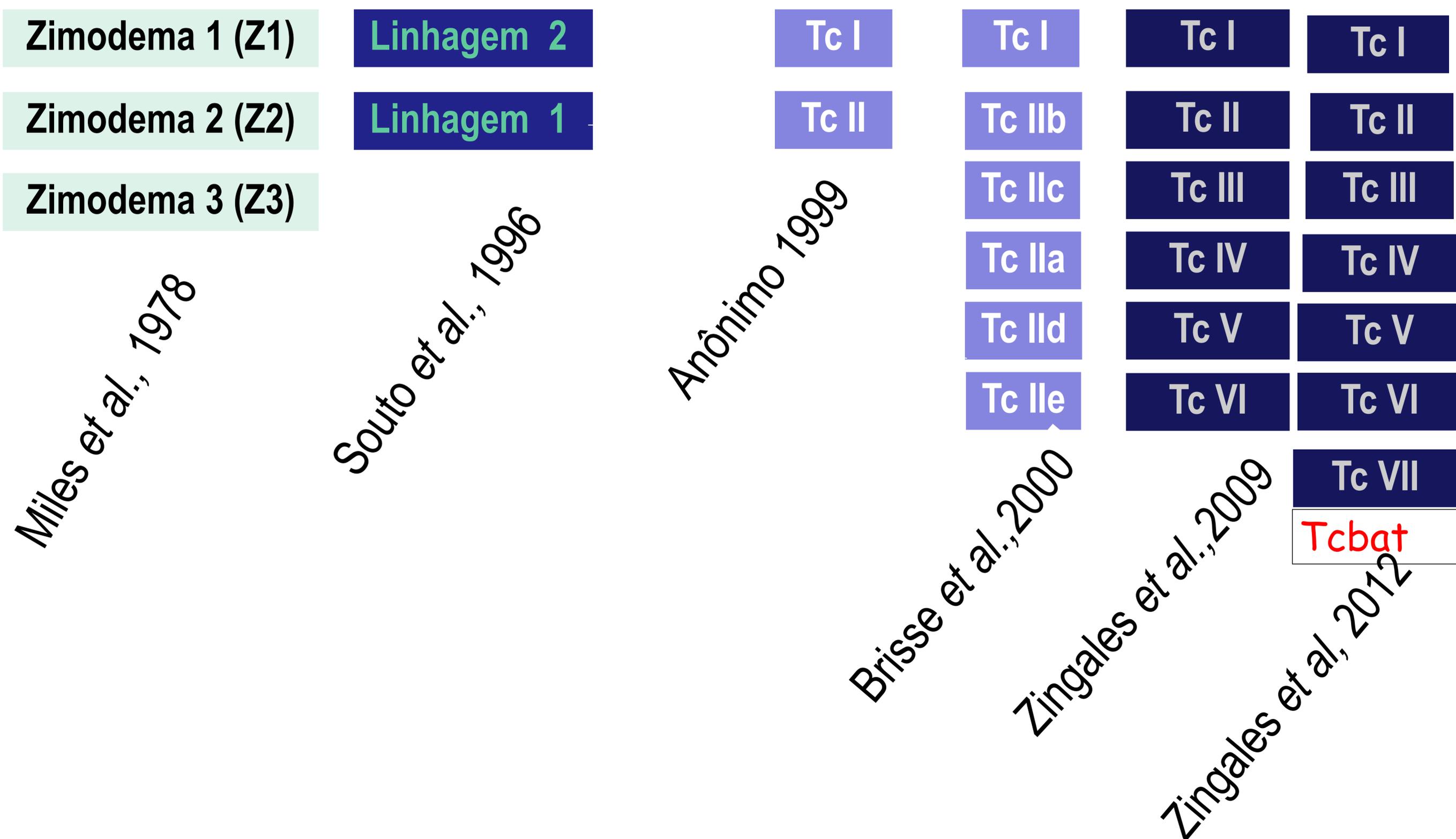
FIGURE 1 | Pathogenesis of *Trypanosoma cruzi* infection. Several hypotheses have been considered for the pathogenesis of chronic Chagas disease, comprising tissue damage by parasite persistence, autoimmunity, microvascular injury, and autonomic dysfunction. Since diverse factors are involved in parasite evasion and persistence, most of all may influence the infection outcome and the development of pathology in almost 30% of infected individuals. The ability of *T. cruzi* to evade immune system seems to depend on diverse factors like *T. cruzi* strains, the infective load and the route of infection and the presence of virulence factors; but also can be determined by the type and strength of host defense mechanisms and the genetic background of the host.

Morrot A, Villar SR, González FB and Pérez AR (2016) Evasion and Immuno-Endocrine Regulation in Parasite Infection: Two Sides of the Same Coin in Chagas Disease?. *Front. Microbiol.* 7:704.

30 anos de estudos

T. cruzi - variabilidade genética

6 linhagens - DTUs (Discrete Taxonomic Units)



Diversidade genética DTUs X formas e gravidade da doença de Chagas

Camundongos

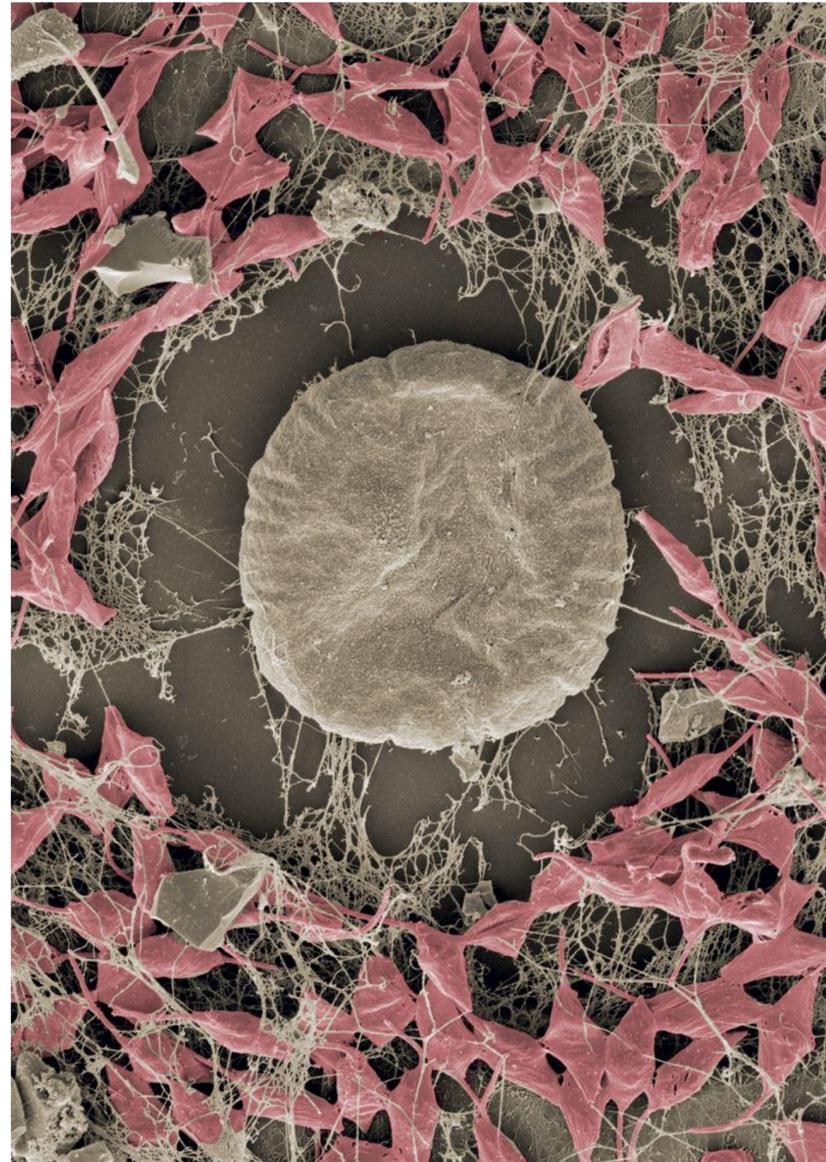
TcI menos virulenta no Brasil

TcII mais virulenta

TcIV virulenta

TcIII intermediária

Muitas variáveis!



A saída
explosiva de
Trypanosoma
cruzi

Revista Pesquisa Fapesp,
Renato Mortara - UNIFESP

Doença de Chagas : tentativas bem contraditórias!

- Forma indeterminada - todas
- Cardíaca (com TcII, TcIII e sem megacárdio TcI, TcIV)
- Digestiva - TcII, TcV/VI
- Cardíaca + digestiva - TcII, TcV/VI
- Congênita - DTU IV

Infecções mistas?
DTU primeira infecção?

Distribuição geográfica X DTUs

B. Zingales et al./Infection, Genetics and Evolution 12 (2012) 240–253

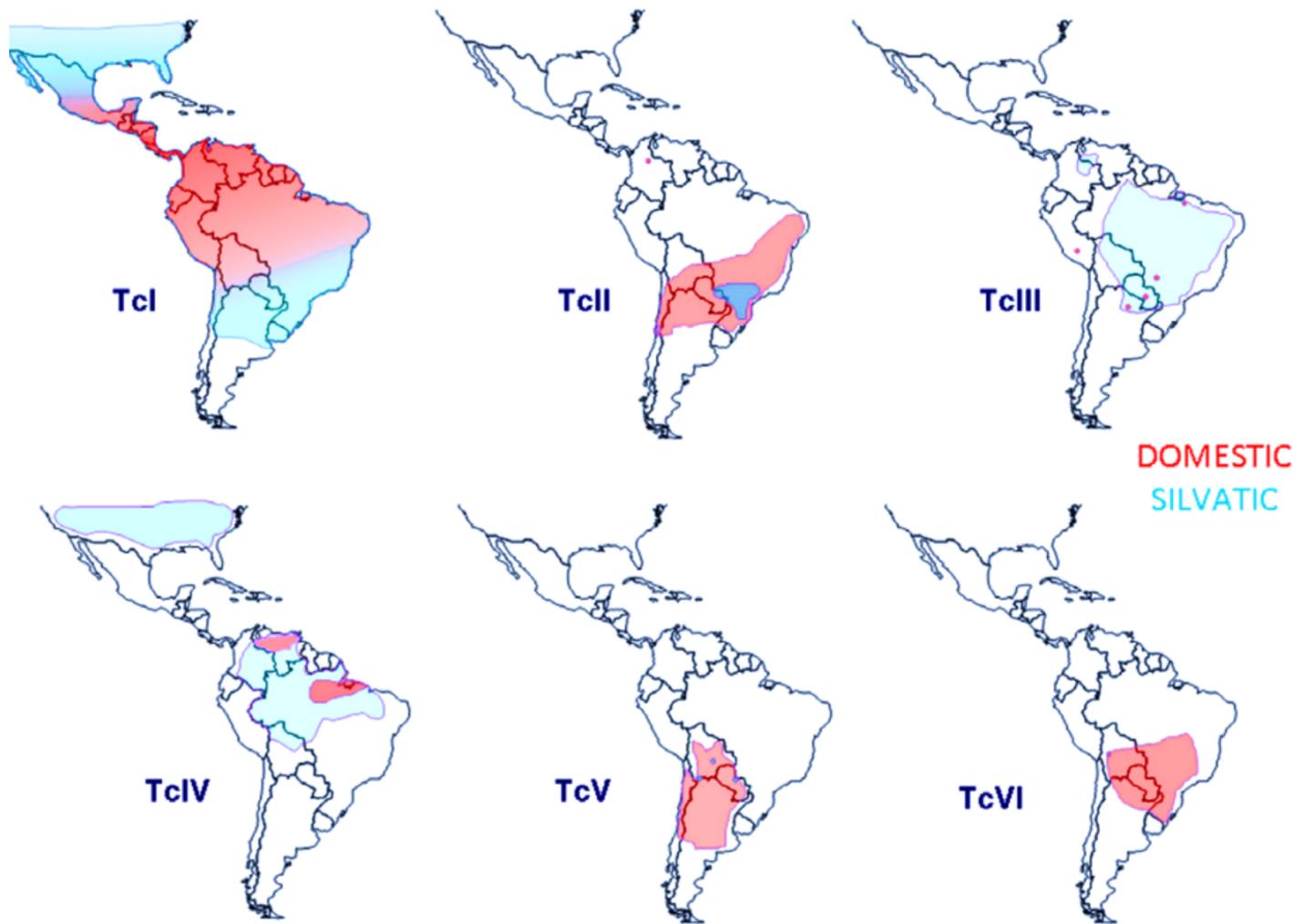
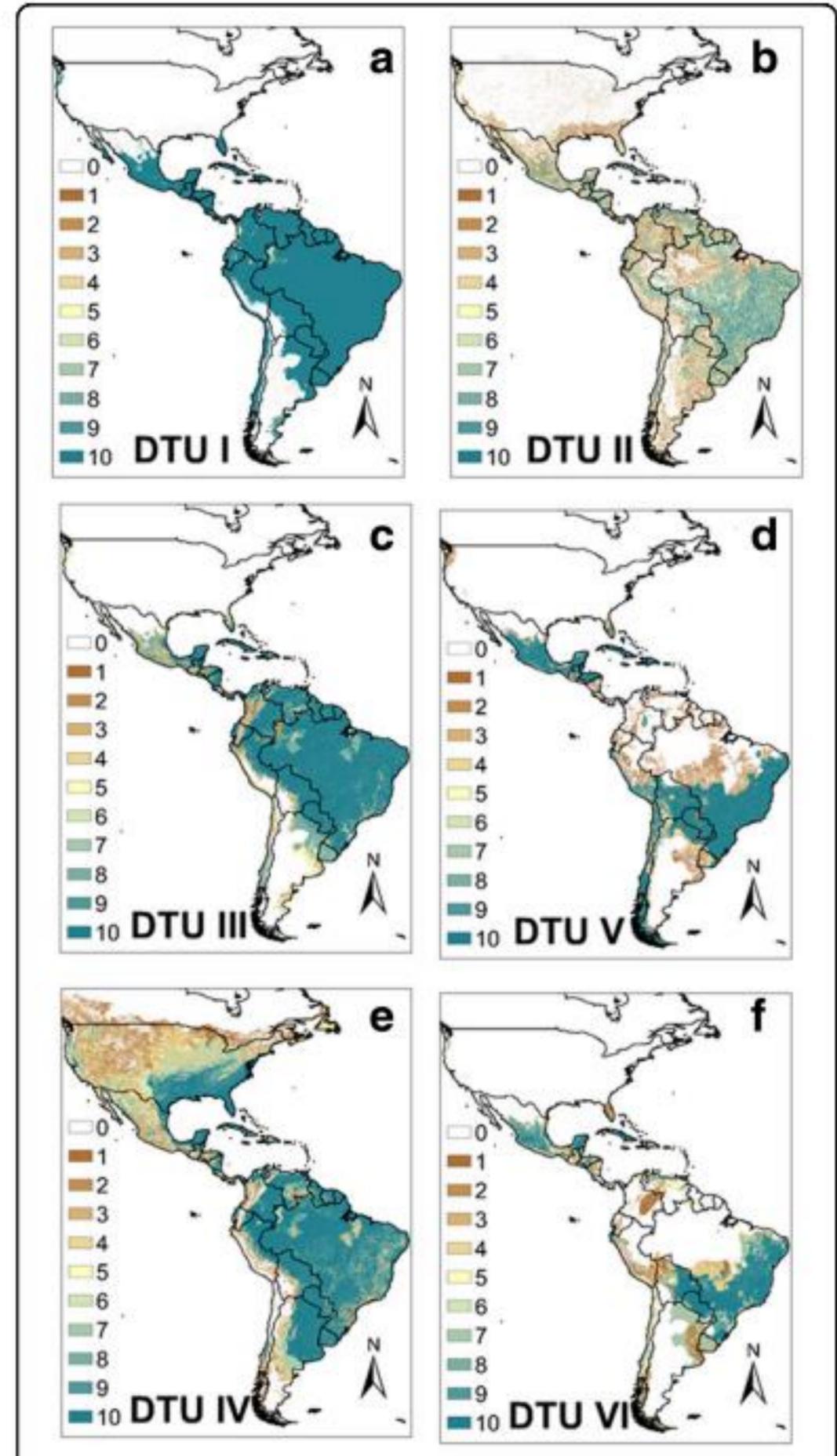


Fig. 2. Approximate geographical distribution of *T. cruzi* DTUs in domestic and silvatic transmission cycles.



Após o sucesso de iniciativas internacionais na redução das principais vetores domésticos em áreas altamente endêmicas, novos desafios estão surgindo para o futuro do controle da doença de Chagas.

Urbanização e introdução devido aos movimentos populacionais

DC outros continentes

Preocupação USA

Novo cenário epidemiológico no Brasil

Emergência da doença de chagas aguda transmitida por via oral na Amazonia

Doença de Chagas

Transmissão via oral

bebidas, alimentos (diversos!!) e até água contaminados com tripomastigotas metacíclicos de *T. cruzi*

barbeiros triturados

fezes de barbeiros

Secreção de gambás

tripomastigota metacíclicos resistem enzimas digestivas e penetram via mucosas, **principalmente da boca e faringe**, e também do estômago

Carga parasitária ingerida, em geral, muito superior a transmissão vetorial



Como eliminar tripomastigotas da polpa do açaí???

Amazônia

infecção oral

Barbeiros triturados
com polpa de frutas



Amazônia

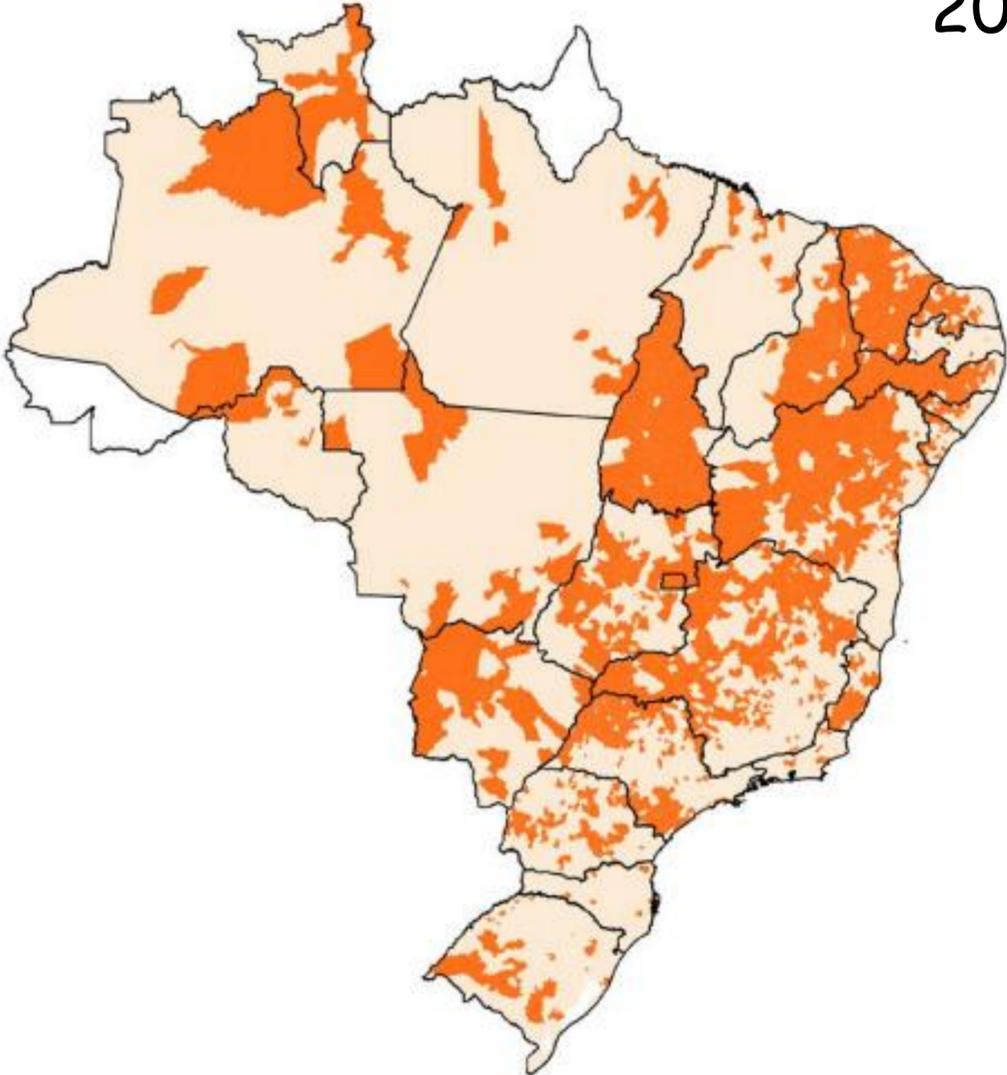
Triatomíneos silvestres, do gênero *Rhodnius*,
abundantes em palmeiras
atraídos pela luz, voam, e caem nos aparatos de "bater"
frutos de açaí

Não colonizam ... Ainda ?

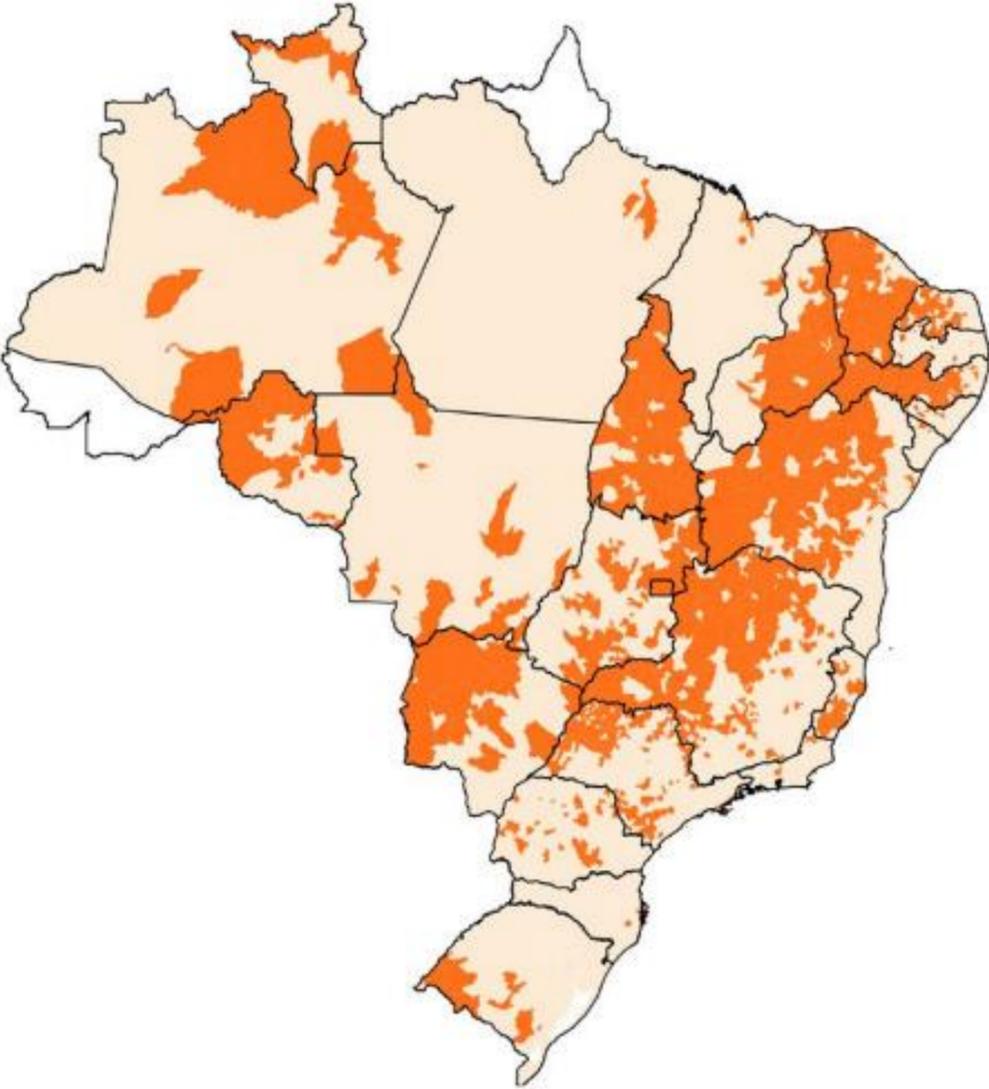


presença de ninfas intradomicílios e no peridomicílio na Amazônia

2019

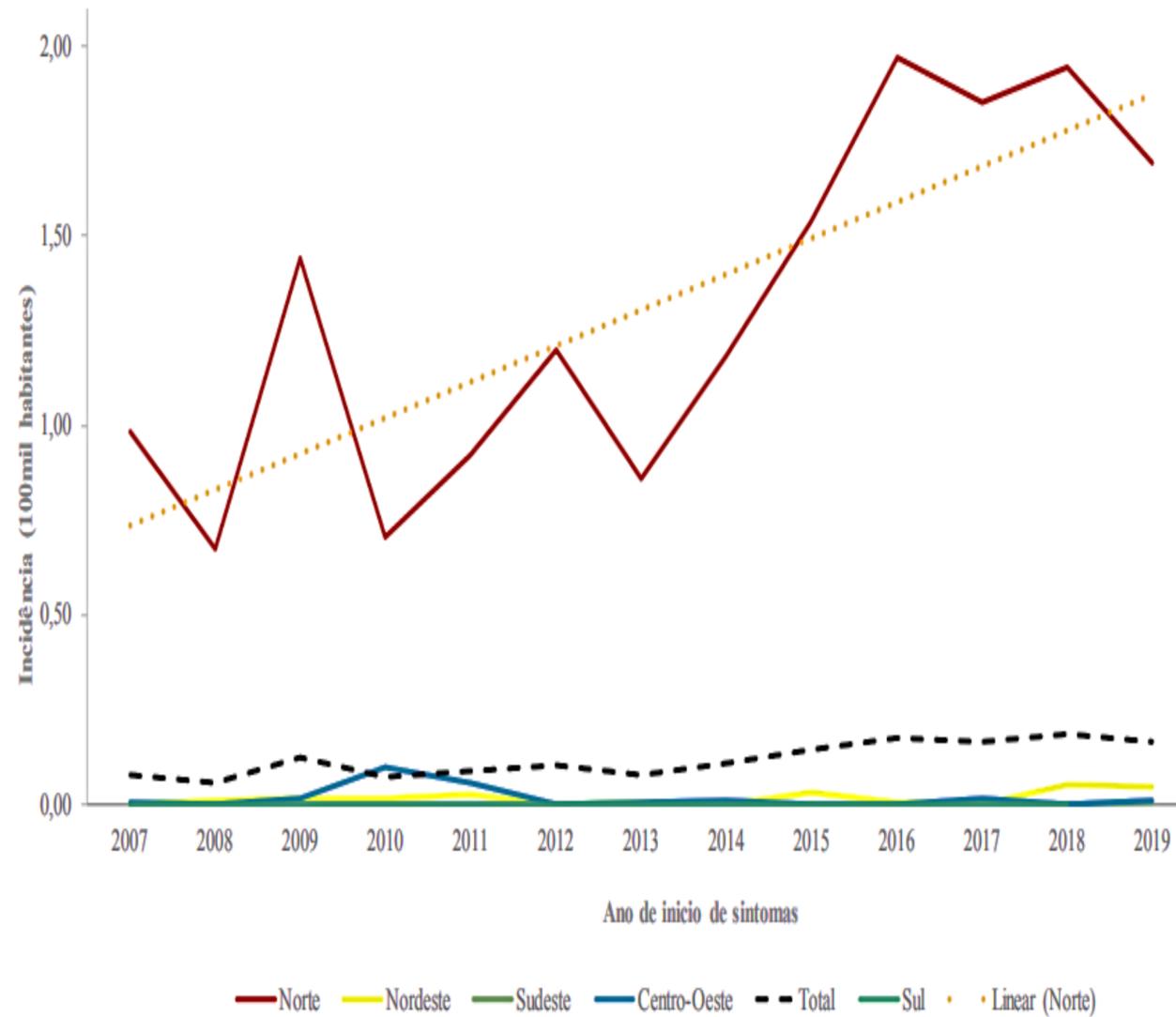


□ Limite_UF
ENCONTRO NO INTRADOMICÍLIO
■ Municípios sem registro do encontro de triatomíneos
■ Municípios com encontro de triatomíneos



□ Limite_UF
ENCONTRO NO PERIDOMICÍLIO
■ Municípios sem registro do encontro de triatomíneos
■ Municípios com encontro de triatomíneos

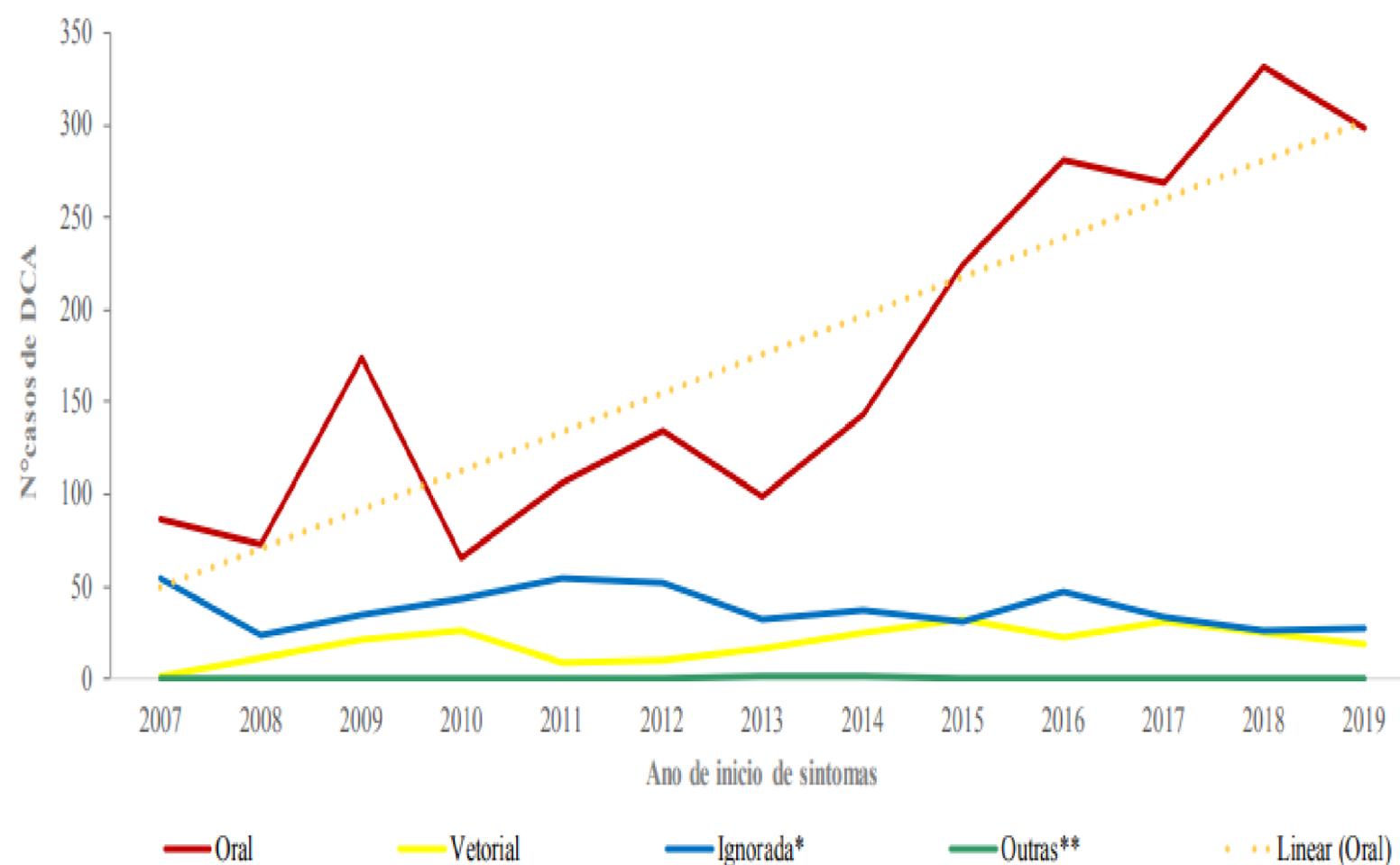
Doença de Chagas aguda



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)/MS. Data de atualização dos dados: março/2020. Dados sujeitos à alteração.

FIGURA 3 Incidência de doença de Chagas aguda (por 100 mil habitantes), por região de residência e ano de início de sintomas. Brasil, 2007 a 2019.

Doença de Chagas aguda



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)/MS. Data de atualização dos dados: março/2020. Dados sujeitos à alteração.

FIGURA 4 Distribuição de casos de doença de Chagas aguda, segundo provável forma de transmissão e ano de início de sintomas. Brasil, 2007 a 2019.

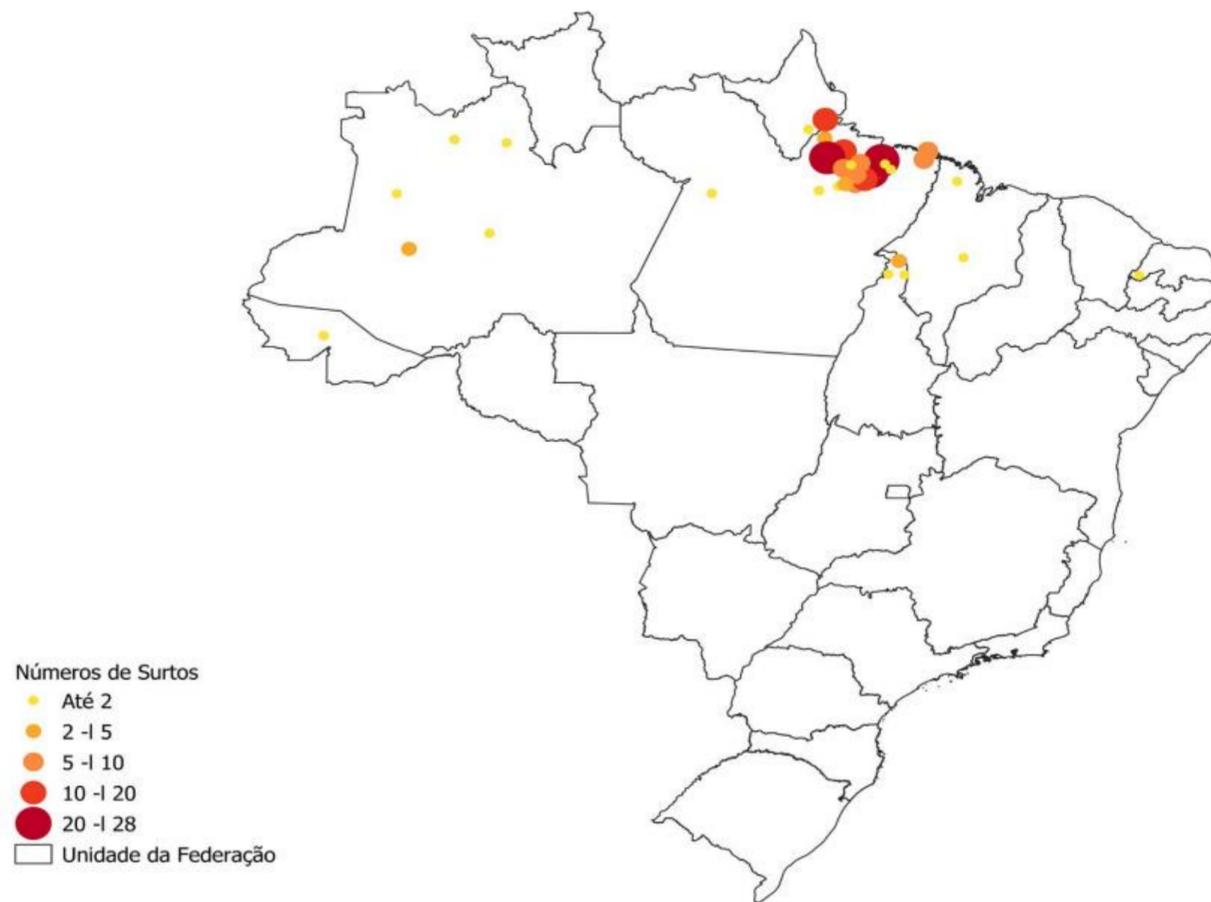
Doença de Chagas aguda

Pará e Amapá

Surtos familiares/grupos

Casos simultâneos/sequenciais

Link: ingestão de açaí



Fonte: Planilha de Surtos Grupo Técnico em doença de Chagas/CGVV/DEIDT/SVS/MS. Atualização:abr.2017.

FIGURA 6 Distribuição de surtos de doença de Chagas aguda, segundo município de infecção. Brasil, 2007 a 2016.



TABELA 6 Número de surtos de doença de Chagas aguda e de município de ocorrência, segundo Unidade Federada. Brasil, 2007 a 2016.

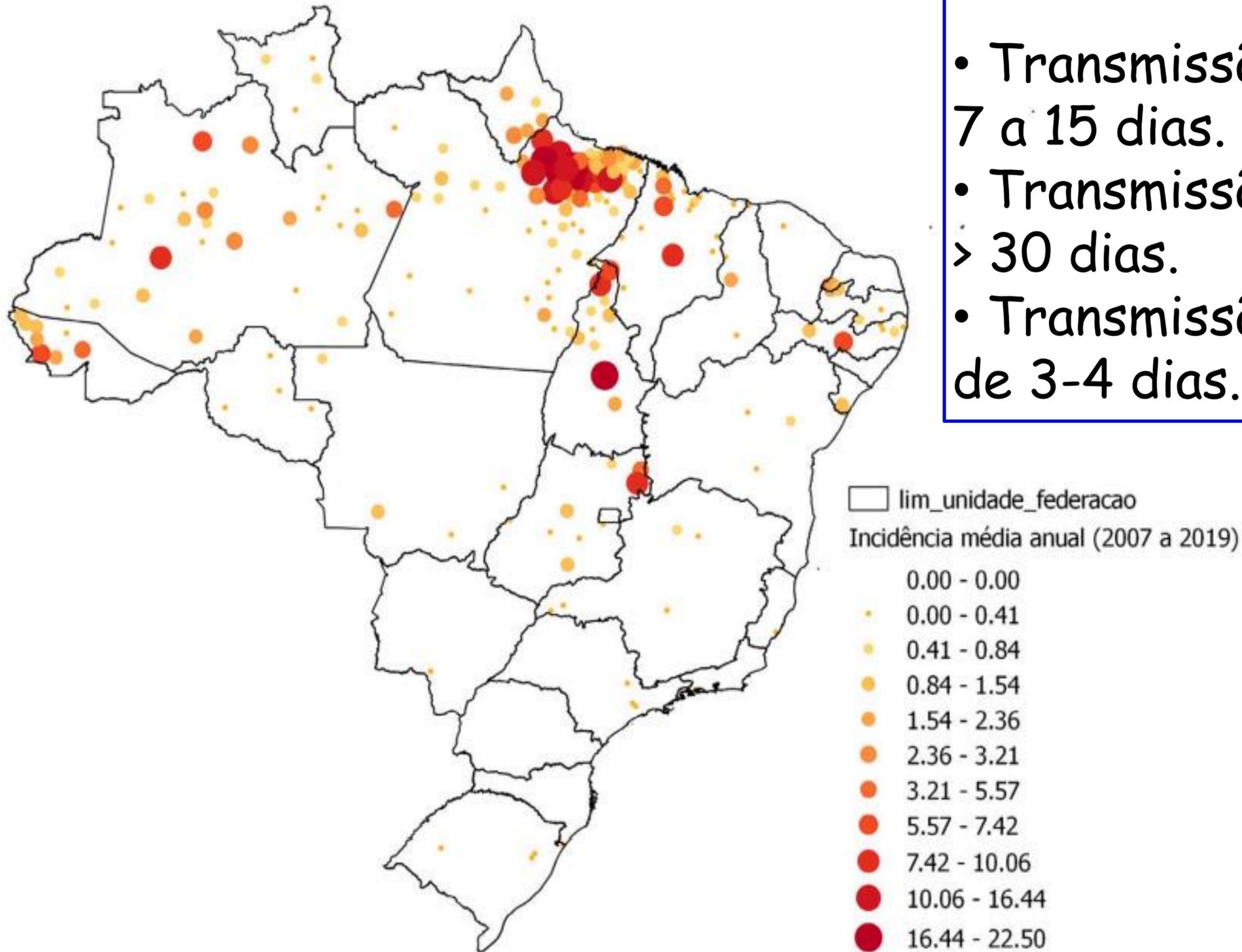
Unidade Federada	Nº de Surtos	Nº de Municípios
Pará	132	20
Amapá	12	2
Amazonas	3	5
Tocantins	3	3
Maranhão	2	2
Acre	1	1
Rio Grande do Norte	1	1
Brasil	154	34

Fonte: Planilha de Surtos Grupo Técnico em doença de Chagas/CGZV/DEIDT/SVS/MS. Atualização:abr.2017.

Doença de Chagas aguda

O período de incubação depende da via de transmissão:

- Transmissão vetorial - de 7 a 15 dias.
- Transmissão transfusional - > 30 dias.
- Transmissão oral - a partir de 3-4 dias.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)/MS. População Residente - Estimativas para o TCU - Brasil, IBGE. Data de atualização dos dados: março/2020. Dados sujeitos à alteração. Nota: Dados por ano de notificação. Utilizado município provável de infecção e, para os registros em branco ou ignorado, foi considerado município de residência.

Doença de Chagas aguda

Nessa fase pode ser que nenhum sintoma apareça.
Ou podem surgir um conjunto de sintomas inespecíficos

- Febre persistente;
- Dores de cabeça;
- Fraqueza;
- Mal-estar;
- Fadiga;
- Dores no corpo;
- Aparecimento de nódulos;
- Diarréia;
- Vômito;
- Náusea

Infecção oral: diferente vetorial

Assintomática a muito grave em poucos dias! - urgência tratamento

+ Característicos ACD

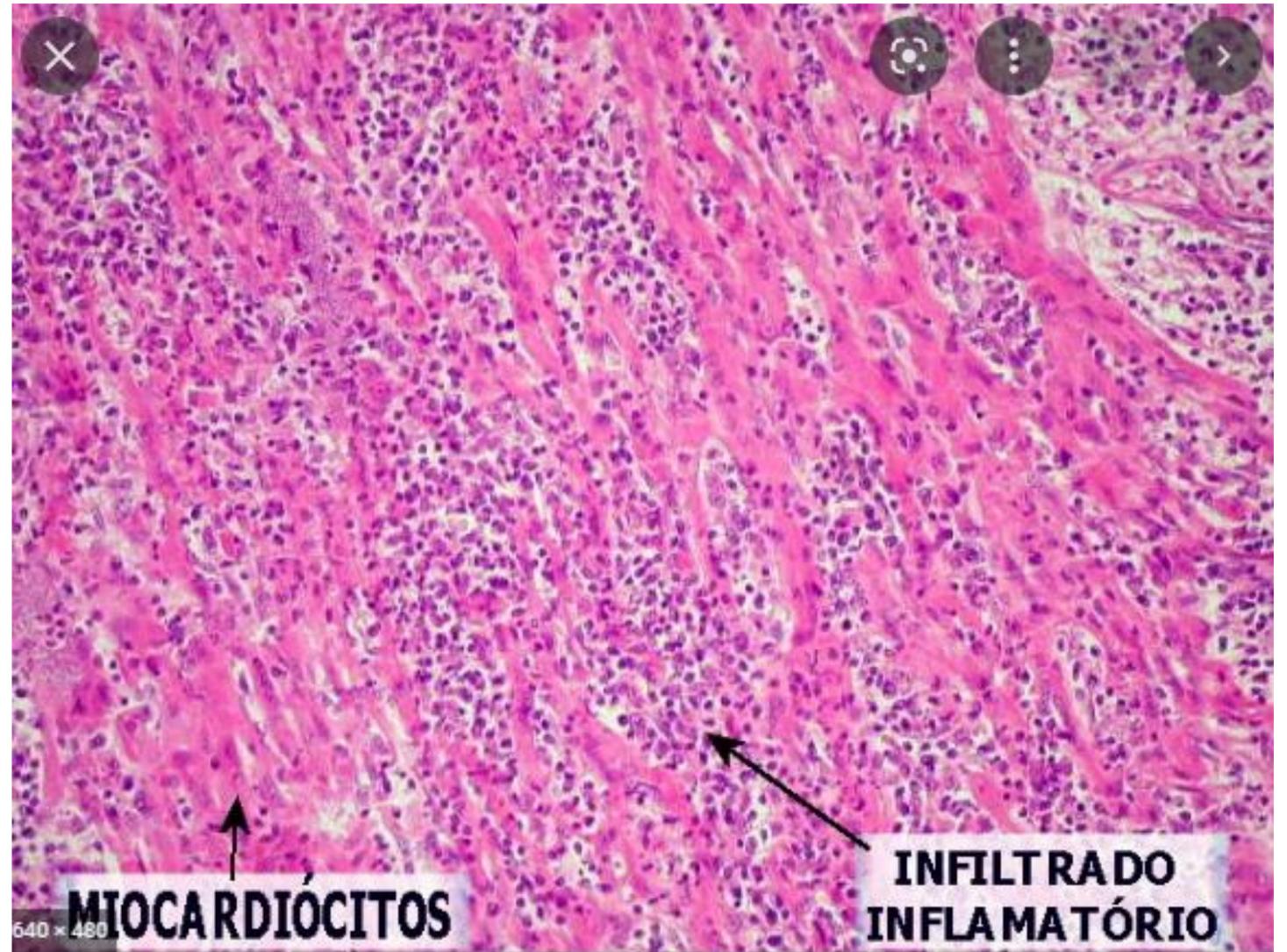
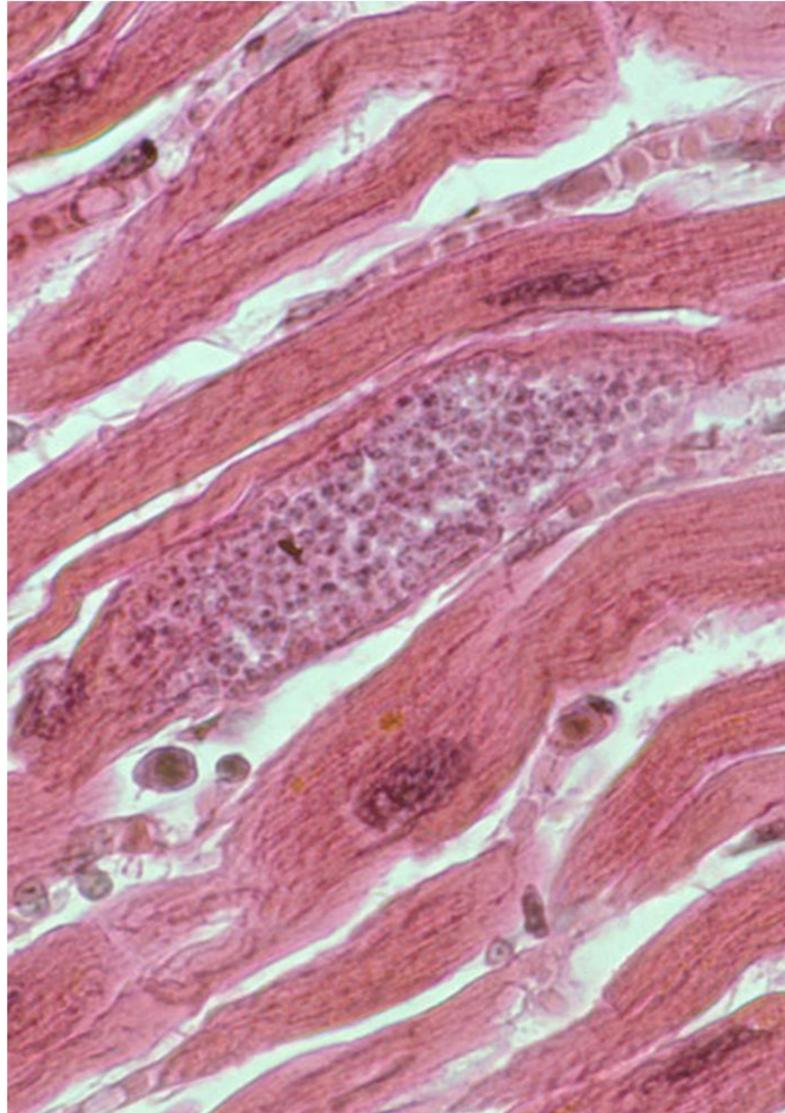
Edemas de face e pernas

Dispneia

arritmias

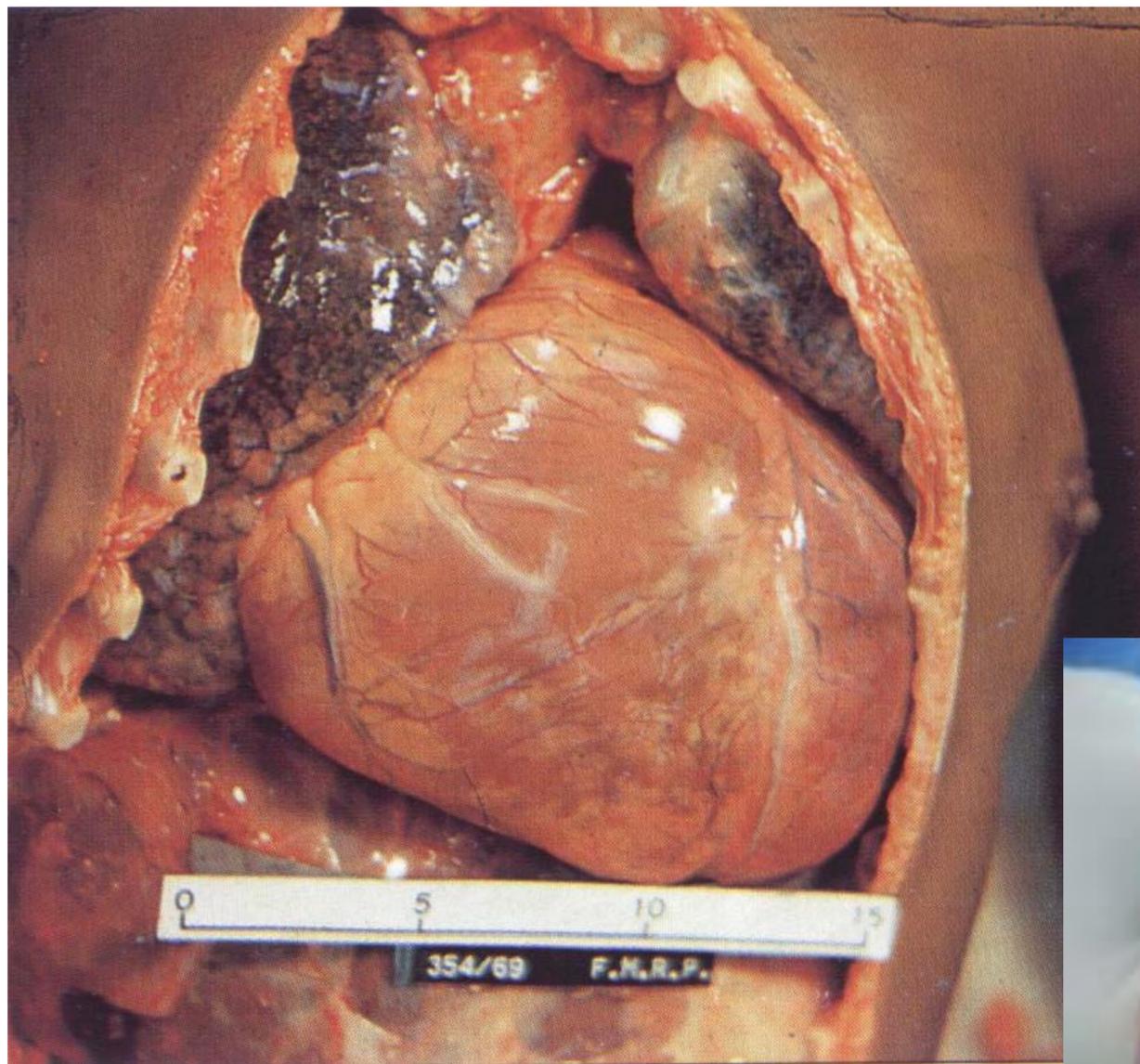
Sintomas e gravidade da doença dependem do número de parasitas que causou a infecção

Doença de Chagas aguda na Amazônia



Principal comprometimento - cardíaco
Miocardite - derrame pericárdico
Morte ~3-5%

Doença de Chagas crônica na Amazônia: ausência de megasíndromes



Doença de Chagas aguda

Métodos diretos: detecção do parasita

Métodos indiretos: sorologia: detecção de anticorpos anti-parasita

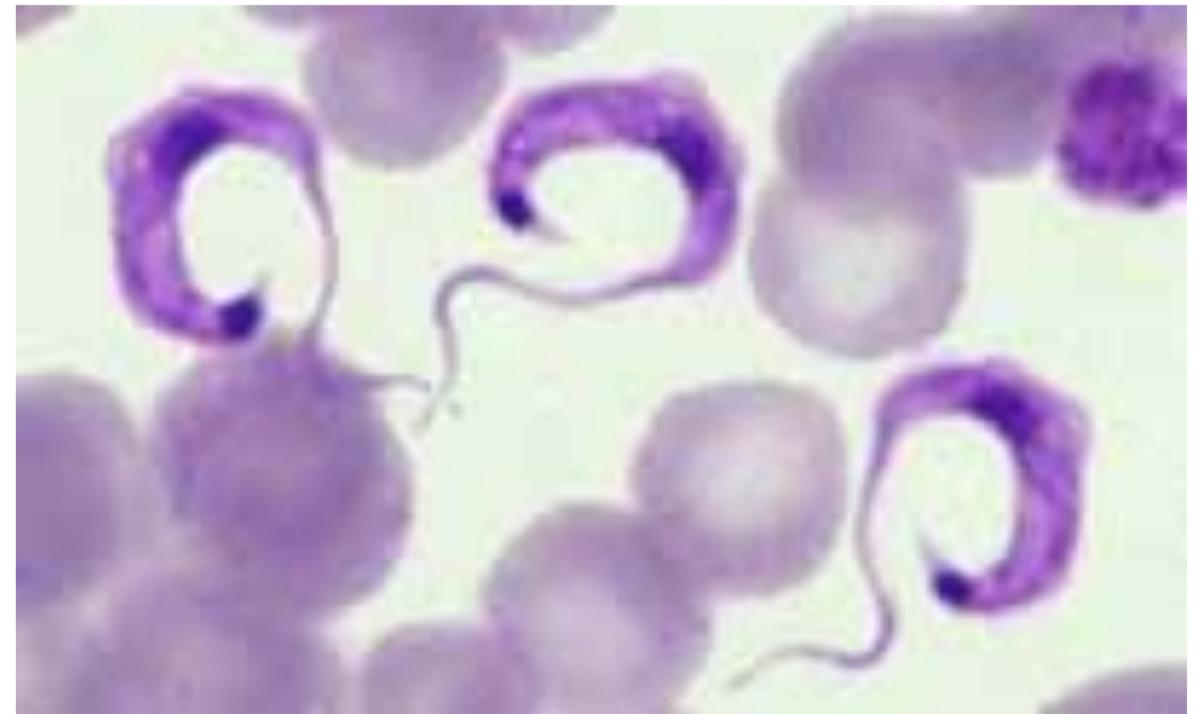
Fase Aguda: métodos diretos

- esfregaço de sangue
- microematócrito
- hemocultura

específicos
pouco sensíveis

- Sorologia - IgM

- problemas especificidade



tripomastigotas sanguícolas

Doença de Chagas aguda

Em relação à transmissão oral, as principais medidas de prevenção são:

- Intensificar ações de vigilância sanitária e inspeção, em todas as etapas da cadeia de produção de alimentos suscetíveis à contaminação, com especial atenção ao local de manipulação de alimentos.
- Instalar a fonte de iluminação distante dos equipamentos de processamento do alimento para evitar a contaminação acidental por vetores atraídos pela luz. Métodos tradicionais eram mais seguros
-
- Açaí, ouro do Pará!, grande parte exportada, ficou caro e a população compra açaí de batedores não autorizados, que não adotam o "blanching"
- Resfriamento ou congelamento de açaí não previne a transmissão oral por *T. cruzi*, mas sim o cozimento acima de 45°C, a pasteurização e a liofilização.
- Controle difícil!!! Hábitos tradicionais grande parte da população (até bebês bebem açaí)

Doença de Chagas aguda

Mortes na Amazônia 10 anos (2007 a 2017)

Amazonia: 165 Pará, 8 Acre, 10 Amapá, 21 Amazonas
Rondônia 119!

Brasil: 51.293 mortes pela DC, uma média de 4.663 por ano, que supera a média anual de tuberculose e hepatites virais.

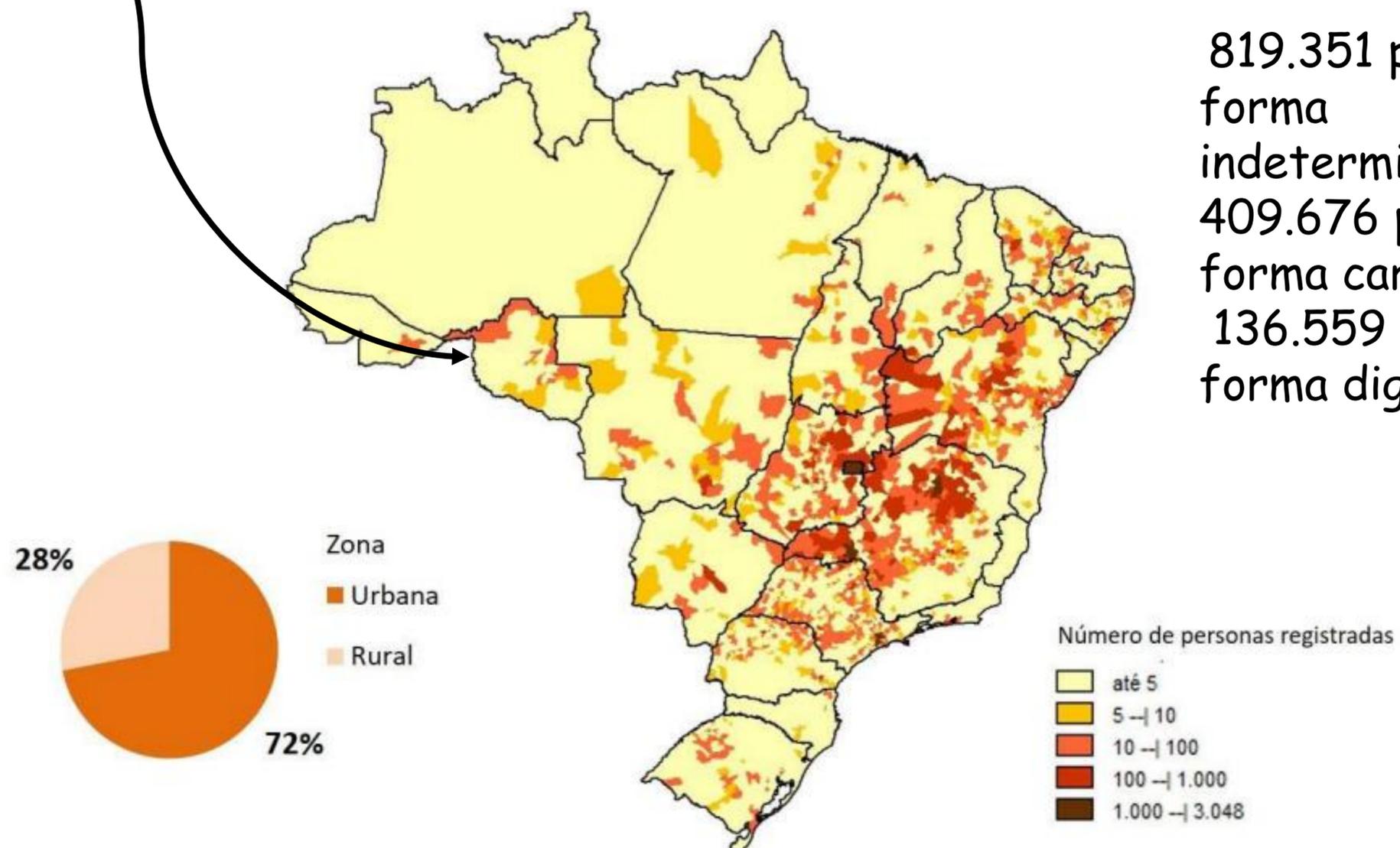
forma cardíaca principal responsável pela elevada morbimortalidade

Minas Gerais registrou o maior número de óbitos pela doença (n = 12.902), contudo os maiores coeficientes médios de mortalidade foram em Goiás (11,67/100 mil hab) e Distrito Federal (7,37/100 mil hab).

Primeiro e único caso autóctone confirmado é vetorial de 2016

Rondônia

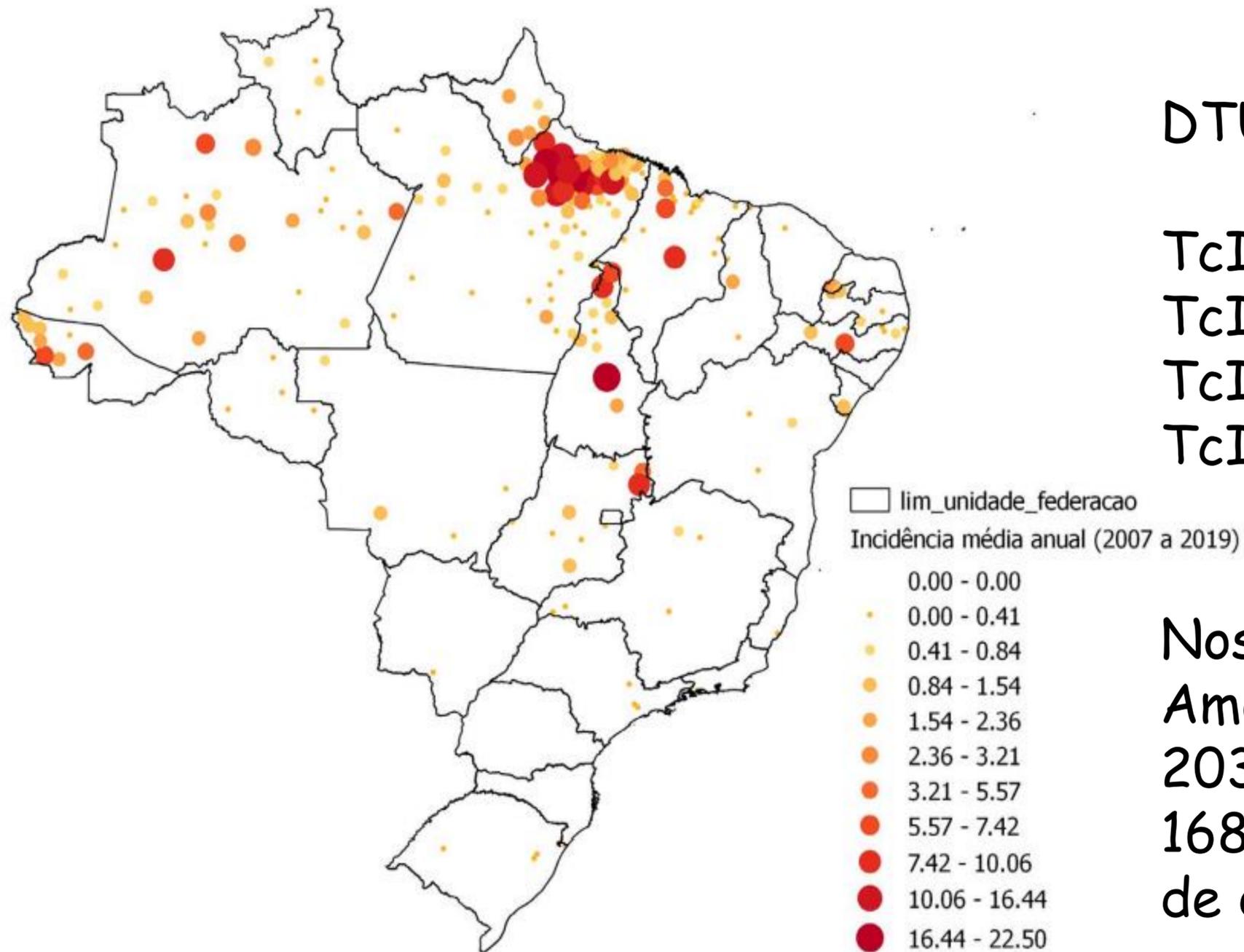
Nem sempre os doentes estão onde se infectaram....
Migrações de áreas endêmicas



Fonte: Sistema de Informação de Atenção Básica (SIAB)/MS.

FIGURA 1 Distribuição de cadastros autorreferidos para doença de Chagas, segundo município de residência, Brasil, dez/2015.

Doença de Chagas aguda X DTUs



DTUs

TcI predominante PA
TcIV comum PA
TcIV predominante AM
TcIII raro

Nosso estudo
Amostras DCA do PA
203 culturas
168 amostras de sangue
de dezenas de surtos

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)/MS. População Residente - Estimativas para o TCU - Brasil, IBGE. Data de atualização dos dados: março/2020. Dados sujeitos à alteração. Nota: Dados por ano de notificação. Utilizado município provável de infecção e, para os registros em branco ou ignorado, foi considerado município de residência.

Encontramos Trypanosoma rangeli !!!

Tripanosoma rangeli

- Infecções humanas América Central e do Sul
- **Reações sorológicas cruzadas com *T. cruzi***
- Não é considerado patogênico
- Compartilha reservatórios silvestres e vetores *Rhodnius* spp ocom *T. cruzi*

Desenvolvimento nos mamíferos: misterioso...

- Infecção transiente sem multiplicação do parasita!? Como se as infecções persistem por meses, até anos!
- Formas amastigota-like sobrevivem apenas alguns dias nas culturas celulares
- Evidências de parasitemia baixa, mas persistente
- Estágios multiplicativos e o nicho de proliferação de *T. rangeli* nos mamíferos???
- Evidências de desenvolvimento intracelular, em camundongos infectados experimentalmente.
- Em camundongos infectados a parasitemia atinge seu pico entre 3 e 5 dias de infecção, seguido por declínio rápido até parasitemia não patente
- Ninhos intracelulares de amastigotes aparentemente, em divisão, no coração, fígado e baço (Urdaneta Morales & Tejero, 1986).
- Um estudo recente demonstrou um número basal contínuo de parasitas na corrente sanguínea de camundongos infectados com *T. rangeli*, e acúmulo de parasitas no baço e linfonodos mesentéricos, com amastigotes extra- e intracelulares (Ferreira et al, 2020), multiplicação não foi confirmada, somente sugerida

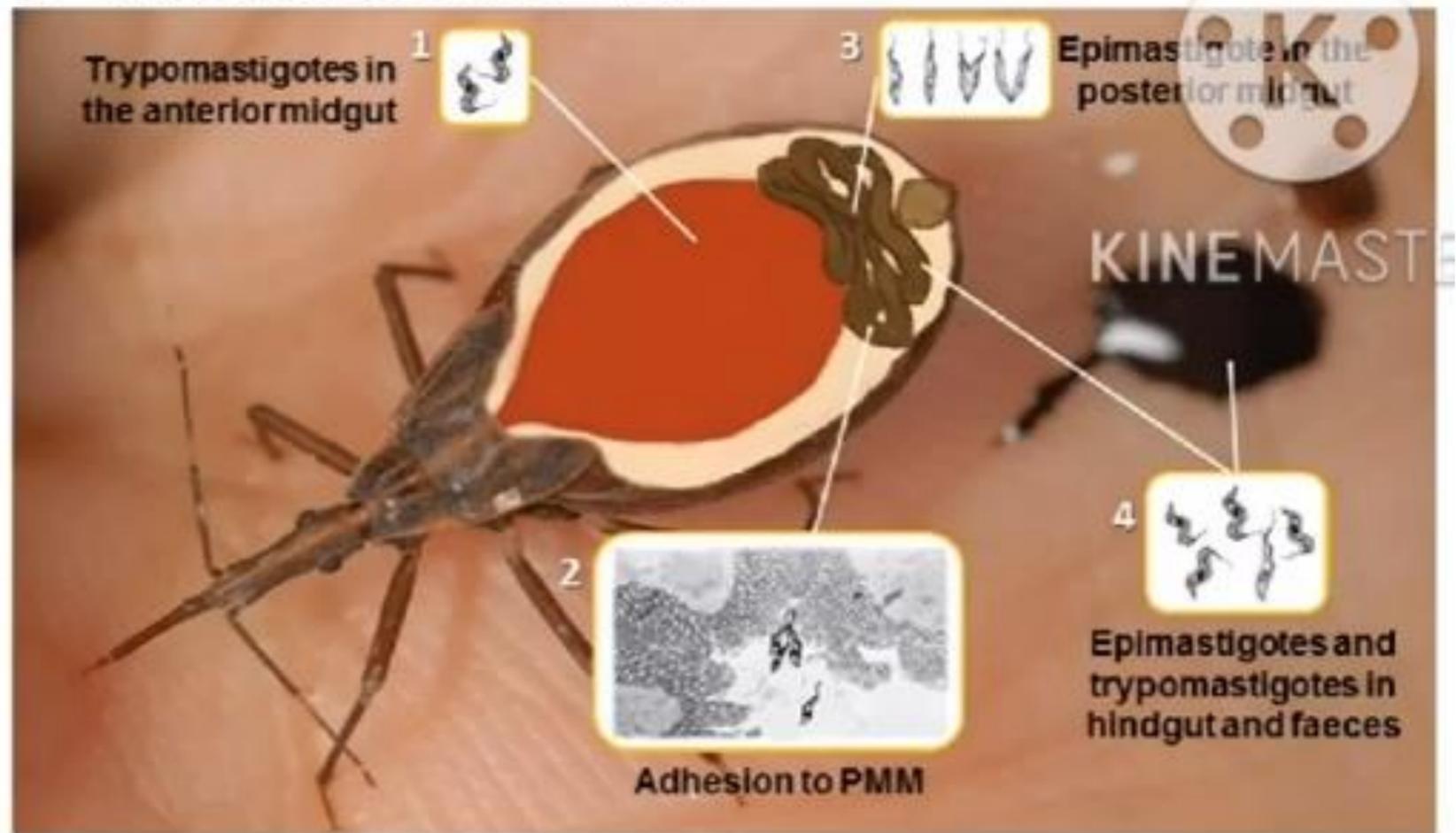
T. rangeli

Ciclo no vetor é muito estudado

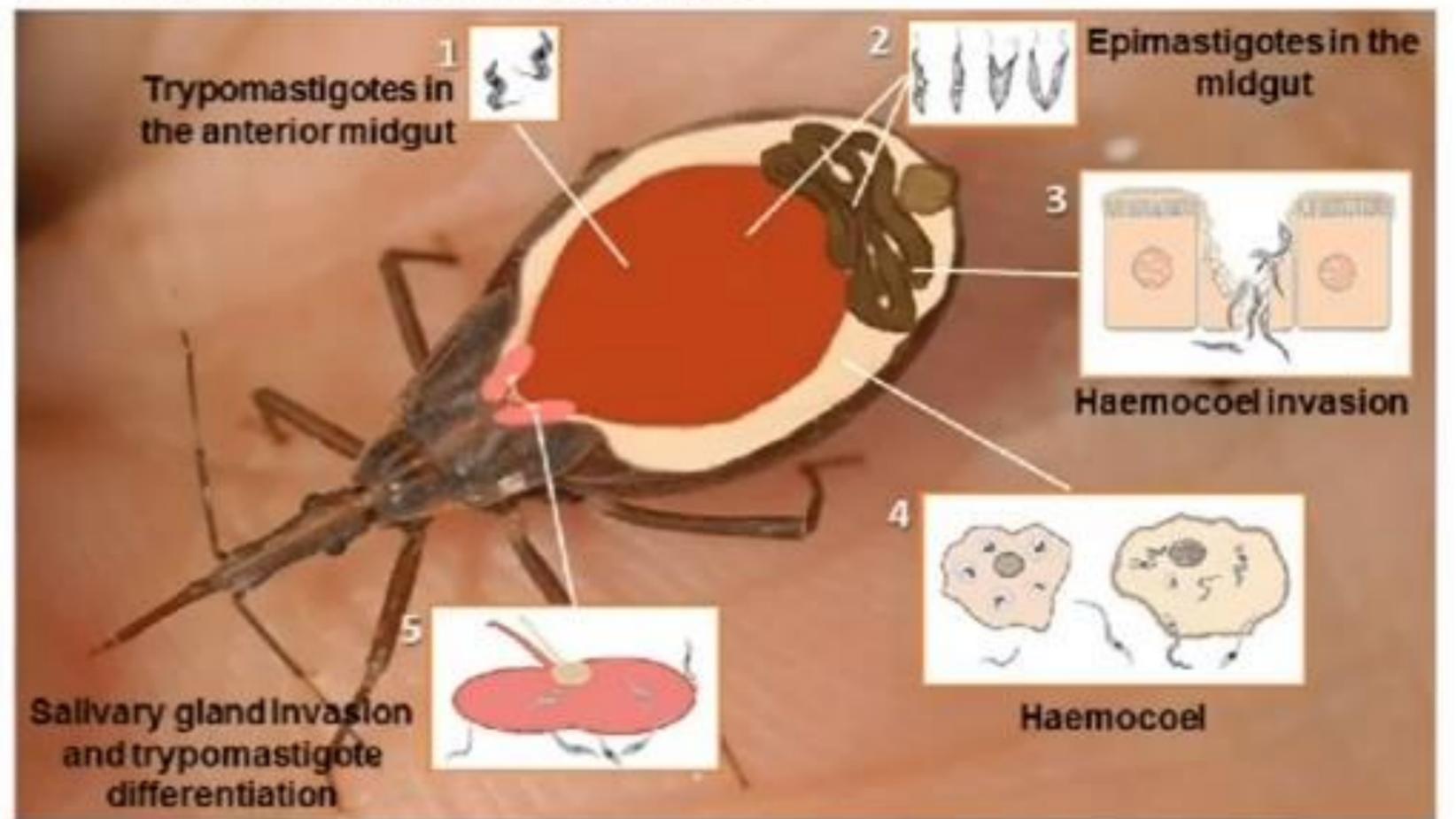
Transmitido por triatomíneos do gênero *Rhodnius* por inoculação de formas metacíclicas presentes nas glândulas salivares do vetor

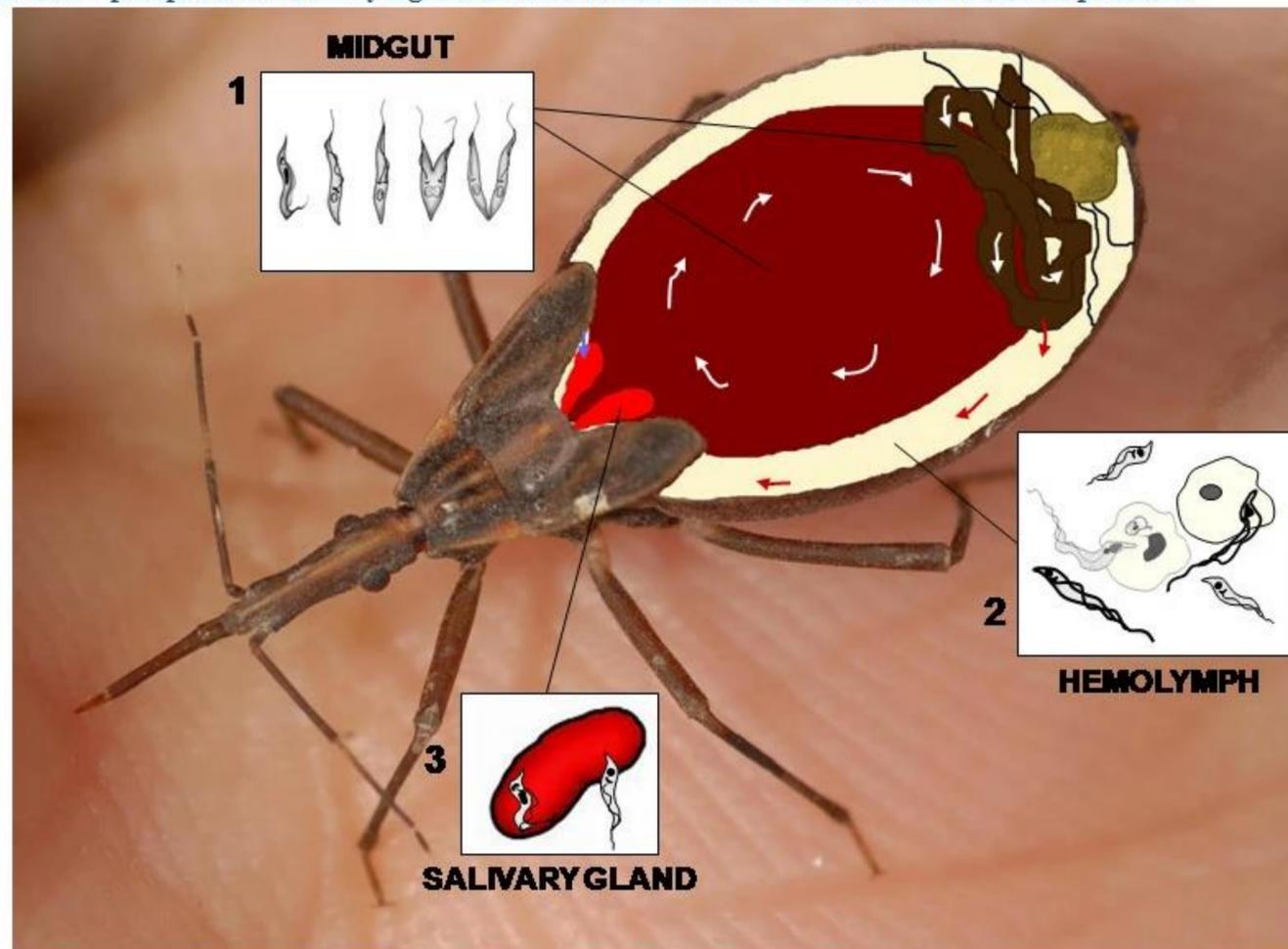
Muito diferente de *T. cruzi*

A - *Trypanosoma cruzi* cycle



B - *Trypanosoma rangeli* cycle





supressão do sistema de defesa imunológica do vetor pela presença deste parasita.

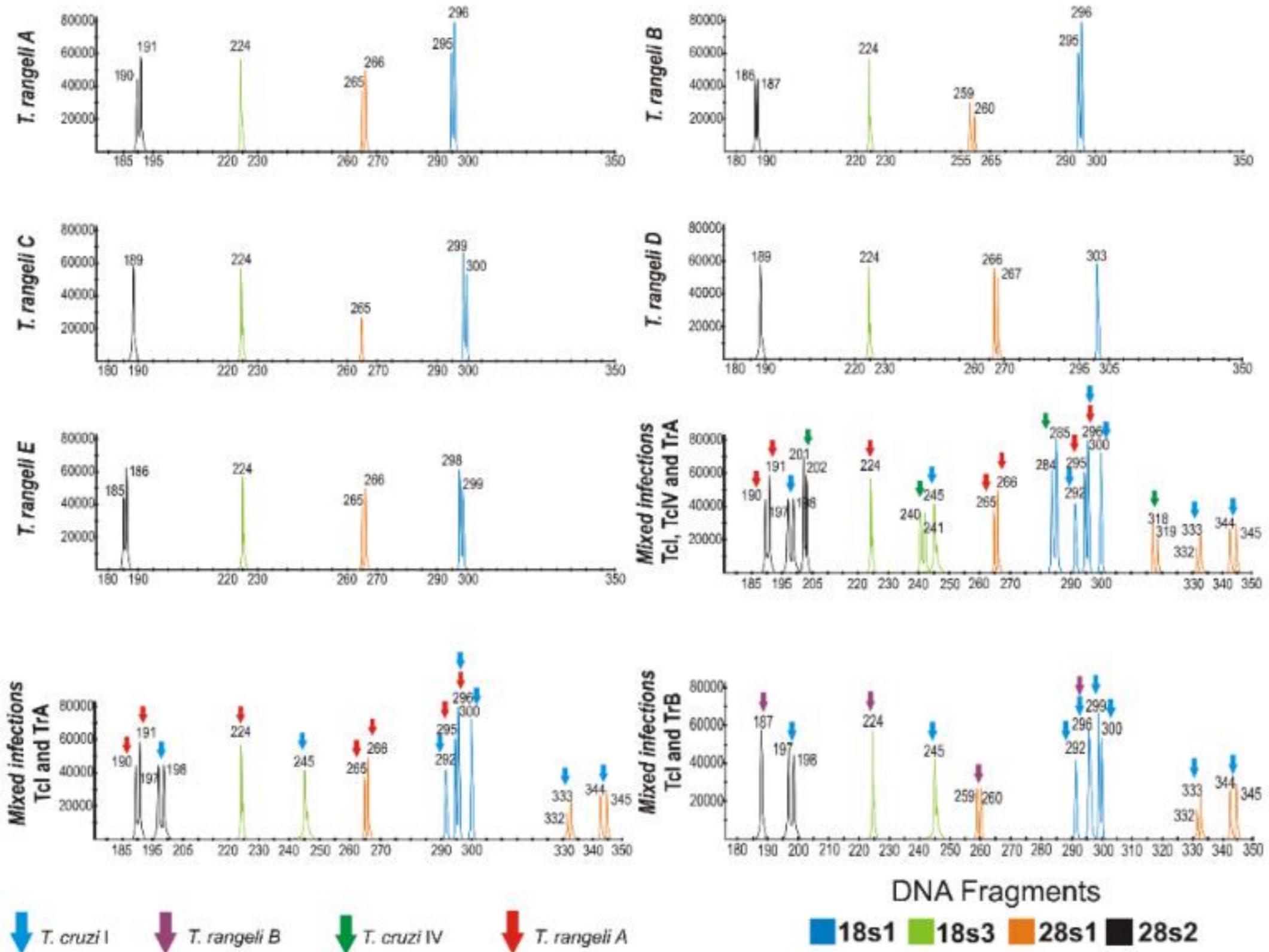
Patogênico para vetor??

Inúmeros estudos dizem que sim! **Recentes controvérsias**

Estudo recente: *T. rangeli* combinado com *T. cruzi* - melhor para o barbeiro

O estabelecimento da infecção por *T. rangeli* no intestino quanto na hemocele do vetor é regulado por processos bioquímicos e fisiológicos. No intestino, parasitas são confrontados com componentes e produtos de digestão sanguínea. Na hemocele, deve superar o agressivo sistema de defesa do vetor, incluindo lisozimas e atividades tripolíticas, produção de óxido nítrico e superóxido etc.

Trypanosoma rangeli - genótipos TrA, TrB, TrC, TrD and TrE



Filogenia de *Rhodnius* X *T. rangeli* genótipos: congruência filogeográfica consistente com longa coexistência de parasitas e seus vetores, associada a espécies simpátricas de *Rhodnius*, sem associação com determinados hospedeiros vertebrados

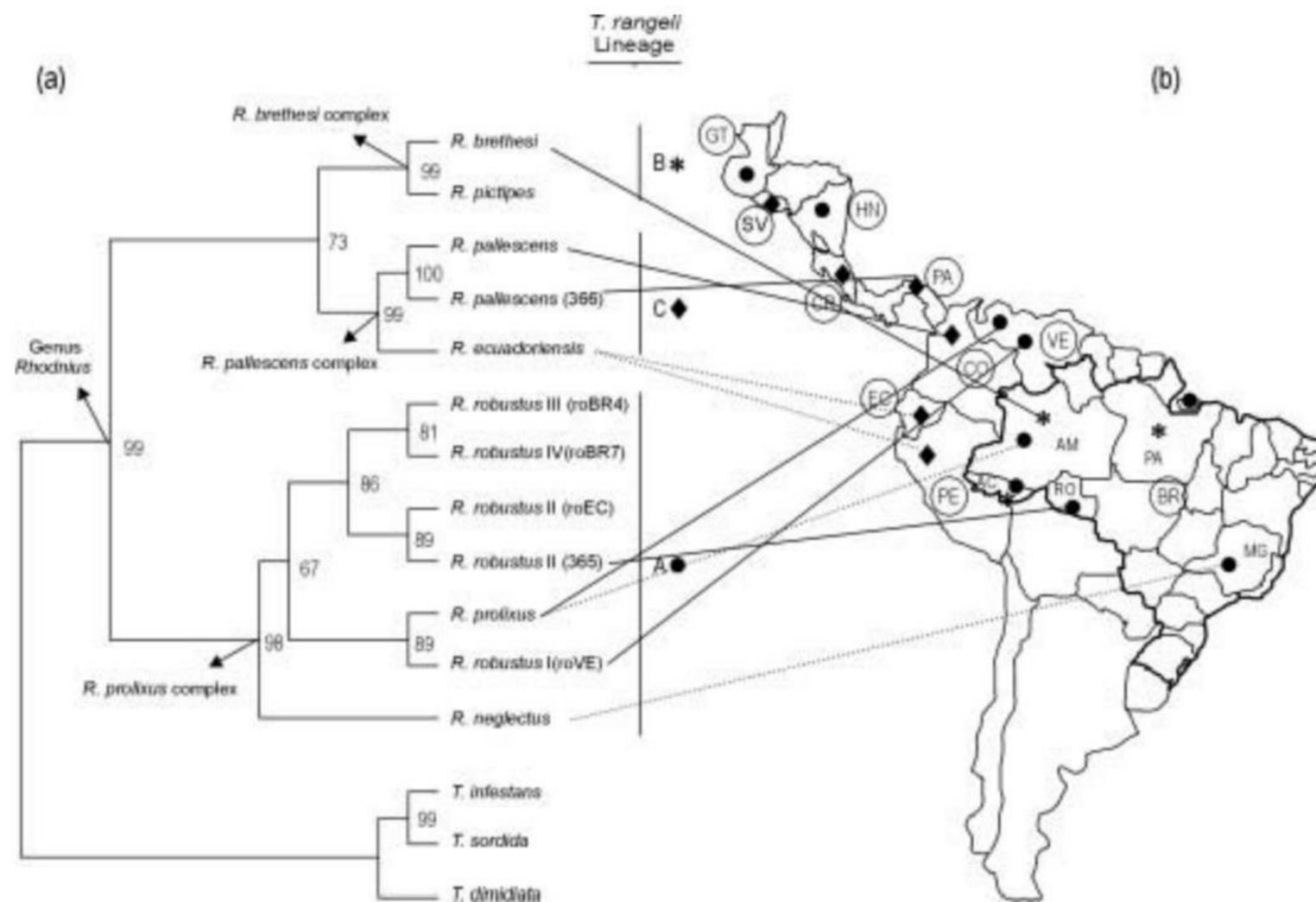


Fig. 3 Schematic representation linking the (a) phylogeography of *Rhodnius* species with (b) geographical range of *Trypanosoma rangeli* isolates from Central and South America (Table 1) ascribed to lineages A (•), B (*) or C (♦). (a) Phylogeography of *Rhodnius* was based on mitochondrial *cyt b* sequences and inferred using maximum parsimony. The continuous lines indicate the collecting location of the specimens of *Rhodnius* spp. from which we obtained the *T. rangeli* isolates. Sequences from the isolates and from their respective *Rhodnius* hosts of origin were included in the phylogenetic analysis. Dotted lines indicate data from other studies. The numbers at nodes correspond to bootstrap values derived from 100 replicates. GT, Guatemala; SV, El Salvador; HN, Honduras; CR, Costa Rica; PA, Panama; CO, Colombia; VE, Venezuela; BR, Brazil. States of Brazil: AM, Amazonas; AC, Acre; RO, Rondonia, PA, Para; MG, Minas Gerais.

Comparative phylogeography of *Trypanosoma rangeli* and *Rhodnius* (Hemiptera: Reduviidae) supports a long coexistence of parasite lineages and their sympatric vectors F. MAIA DA SILVA,* A. C. V. JUNQUEIRA,† M. CAMPANER,* A. C. RODRIGUES,* G. CRISANTE,‡ L. E. RAMIREZ,S Z. C. E. CABALLERO,¶ F. A. MONTEIRO,† J. R. COURA,† N. AÑEZ‡ and M. M. G. TEIXEIRA* Molecular Ecology (2007) 16, 3361-3373

Trypanosoma rangeli compartilha com *T. cruzi* espécies de Primatas, Xenartra, Didelphimorphia, Chiroptera, Carnivora e Rodentia, e a infecção concomitante com ambas as espécies é comum

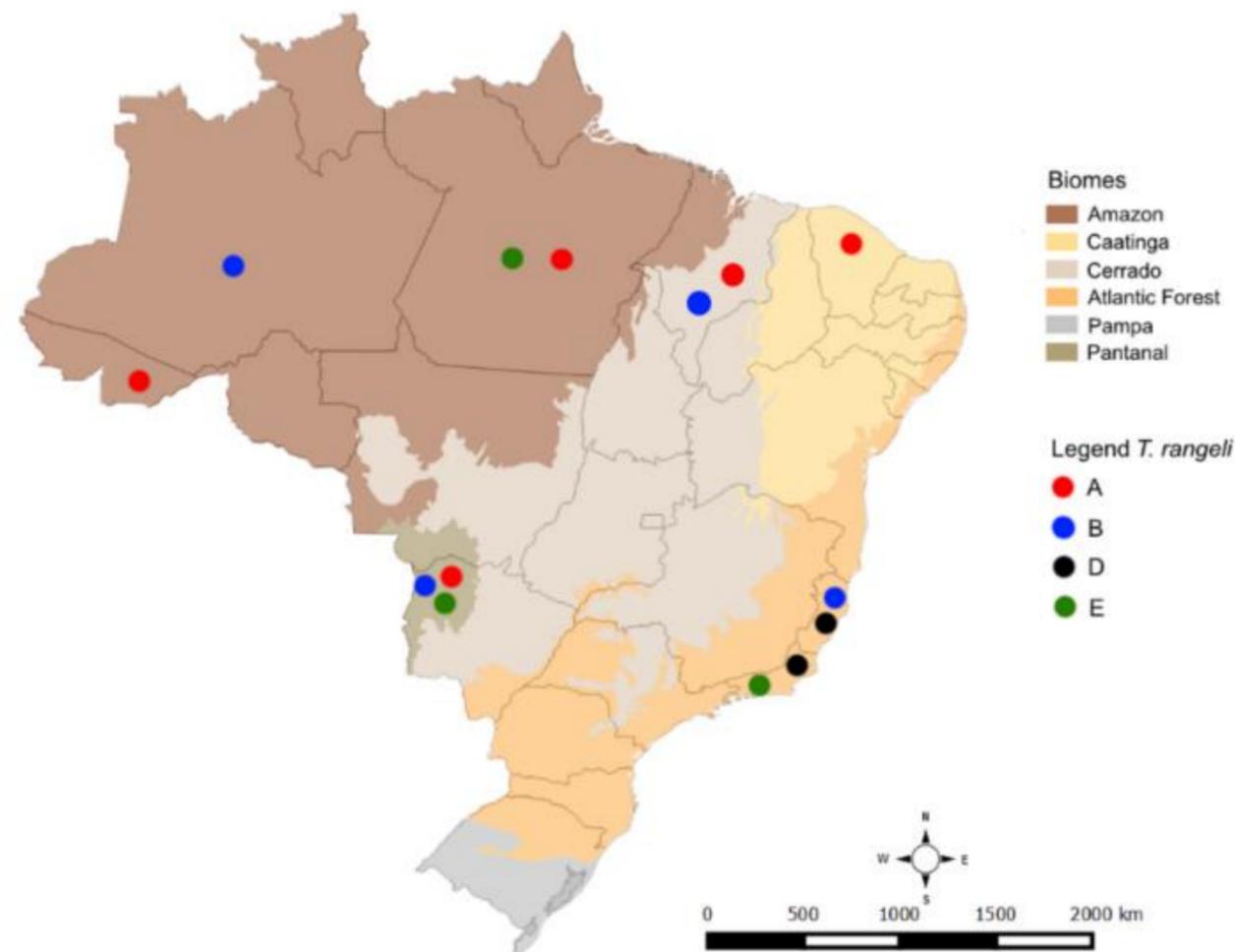


Figure 4. *Trypanosoma rangeli* lineage distribution map in mammalian hosts in different Brazilian biomes. The lineages are represented by dots of the following colors: red—lineage A, blue—lineage B, black—lineage D, and green—lineage E.

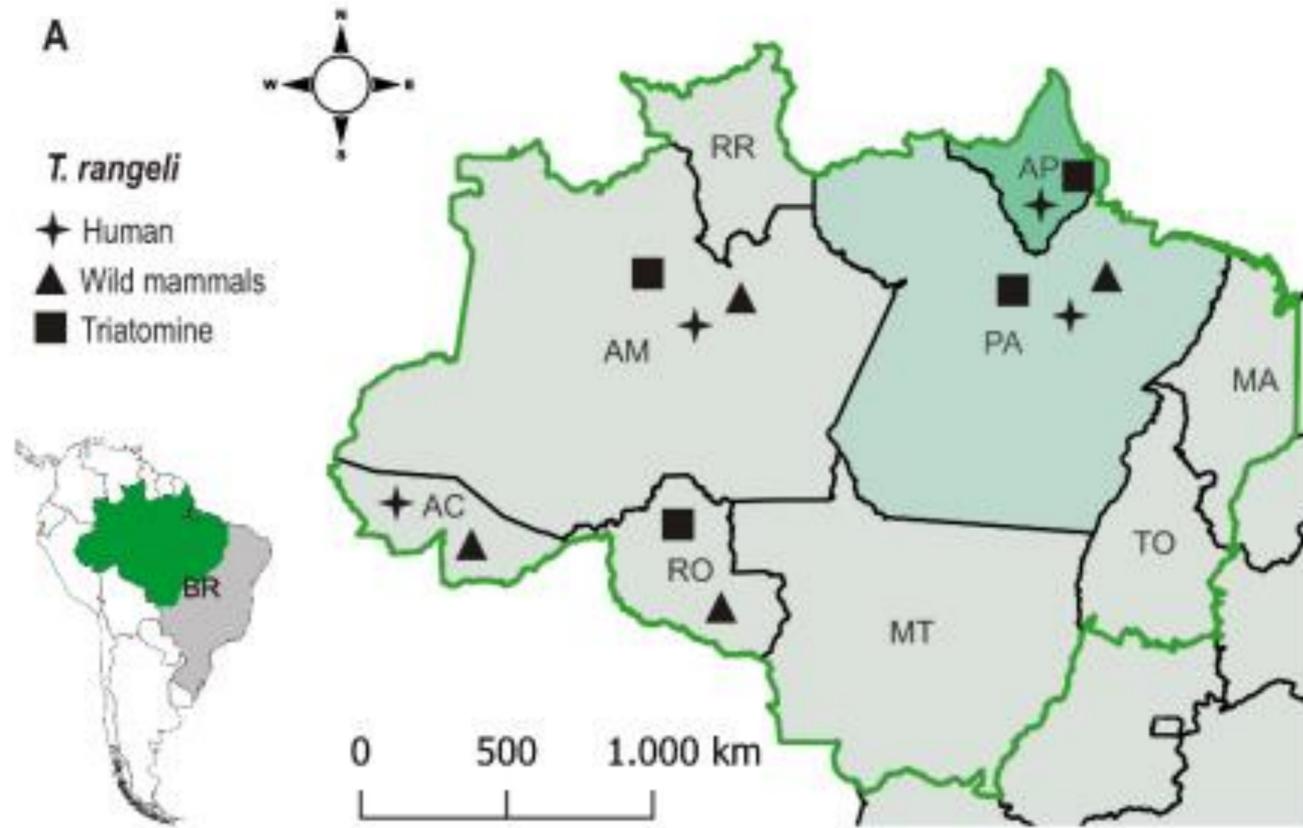
Dario, M.A.; Pavan, M.G.; Rodrigues, M.S.; Lisboa, C.V.; Herrera, H.M.; Roque, A.L.R.; Lima, L.; Teixeira, M.M.G.; et al. *Trypanosoma rangeli* Genetic, Mammalian Hosts, and Geographical Diversity from Five Brazilian Biomes. *Pathogens* 2021, 10, 736. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060736>

Casos humanos



- Venezuela
- Colômbia
- Panamá
- Guatemala
- Costa Rica

- Brasil???
- Raros casos
- 3 Amazônia
- 2 Bahia



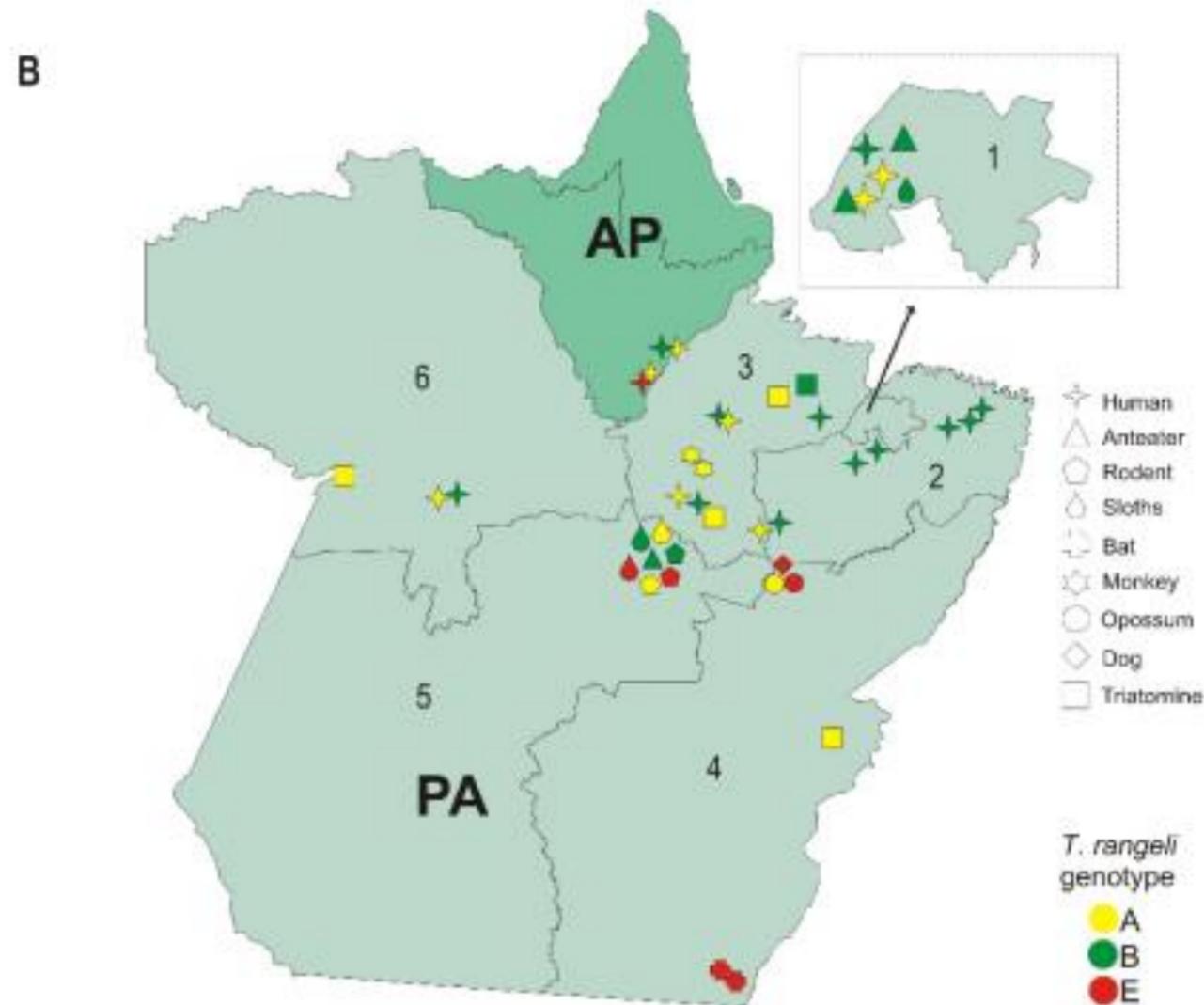
Trypanosoma rangeli !!!

Em amostras de sangue de pacientes com ACD

- 15% somente Tra (diagnóstico ACD???)

- 20% Tra + Tcz

- 50% somente Tc

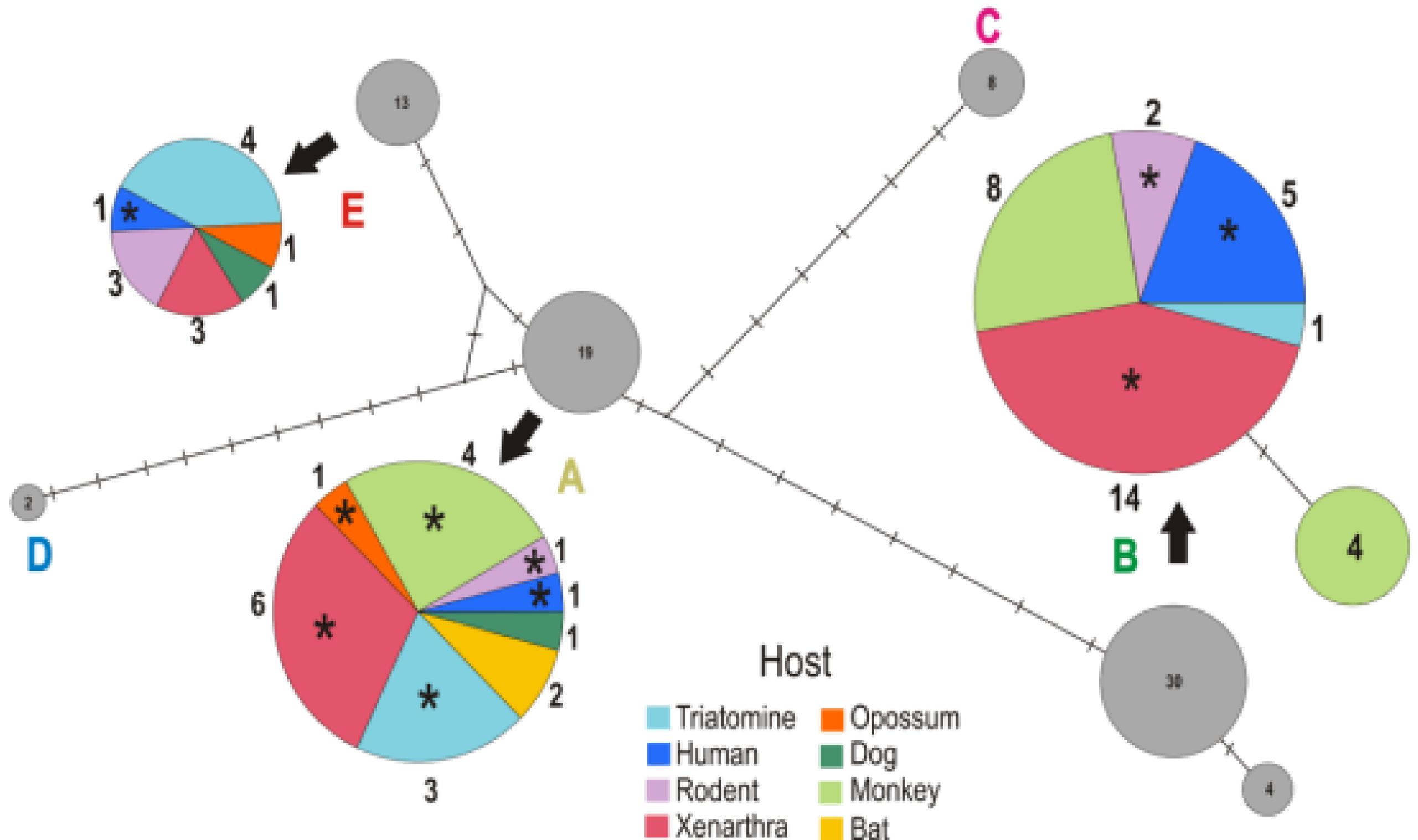


Antes: somente três casos estado Amazonas - 1986!!

Tb encontramos em casos de ACD no Acre

Tese Gabriel Vergara-Mesa

Trypanosoma rangeli na Amazônia Brasileira
 diversidade genética:
 Homem - Animais silvestres - *Rhodnius* spp.



Trypanosoma rangeli: o mais negligenciado

Subnotificação por falta de diagnóstico diferencial de *T. cruzi*

As infecções no homem causada por *T. rangeli* devem ser estudadas considerando novas evidências:

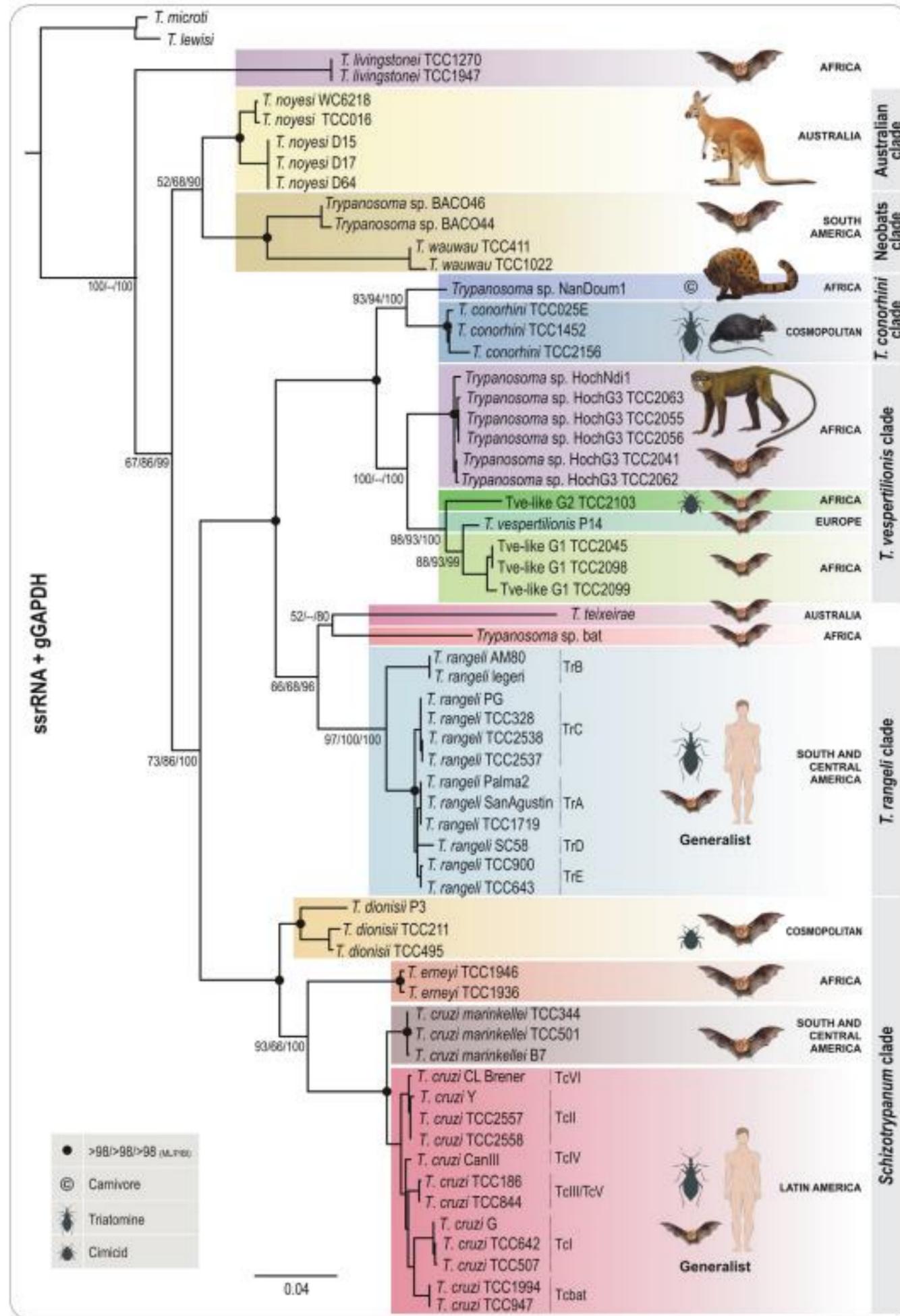
- ❖ Altas taxas de infecção na Amazônia brasileira
- ❖ possível transmissão oral – concomitante com Doença de Chagas aguda
- ❖ acúmulo de parasitas em órgãos linfoides
- ❖ atenuação de danos causados pela infecção aguda de *T. cruzi* em animais imunizados com *T. rangeli* - vacina??
- ❖ Coinfecções no homem atenuam efeitos Doença de Chagas?
- ❖ reatividade cruzada entre antígenos *T. rangeli* e *T. cruzi* exige diagnósticos sorológicos e moleculares diferenciais para o tratamento de infecção por mas não por *T. rangeli*

T. cruzi e T. rangeli são os únicos agentes da tripanossomíase humana na América Latina, ambos compartilhando uma ampla gama de hospedeiros mamíferos e vetores em regiões geográficas sobrepostas na América Central e do Sul.

Por estas razões, T. rangeli é "assumido" como a espécie mais "próxima", mais "relacionada" de T. cruzi.

No entanto, a comparação de múltiplos genes e genomas inteiros suportam T. rangeli mais intimamente relacionada com T. vespertiliones (morcegos do Velho Mundo) e T. conorhini (de Rattus sp.) do que com T. cruzi.

Por isso é tão diferente de T. cruzi !!



Trypanosoma rangeli is phylogenetically closer to Old World 4 trypanosomes than to *Trypanosoma cruzi* q 5 6 7 Oneida Espinosa-Álvarez a,1 , Paola A. Ortiz a,1 , Luciana Lima , André G. Costa-Martins Myrna G. Serrano , Stephane Herder , Gregory A. Buck , Erney P. Camargo, Patrick B. Hamilton e , 9 Jamie R. Stevens e , Marta M.G. Teixeira a,1 International Journal for Parasitology Volume 48, 2018, Pages 569-584

Fig. 3. Phylogeny of *Trypanosoma* spp. with a focus on the *Trypanosoma cruzi* clade inferred using combined ssrRNA and glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (gGAPDH) sequences. The inferred maximum likelihood phylogenetic tree (1.548 characters, $-Ln = 8659.072660$) supports a major assemblage comprising the lineages Tra, Tve and Tco, all clustering together forming the major clade Tra[Tve-Tco] and its sister *Schizotrypanum* (type-species = *T. cruzi*) clade. New trypanosomes from African bats and a bat cimicid (*Tve*-like G1 and G2, and *Trypanosoma* sp. HochG3) were placed in the [Tve-Tco] clade. *Trypanosoma lewisi* and *Trypanosoma microti* were used as outgroups of the *T. cruzi* clade. Numbers at the nodes are, respectively, maximum likelihood/parsimony (P) (500 replicates) and Bayesian inference support values.

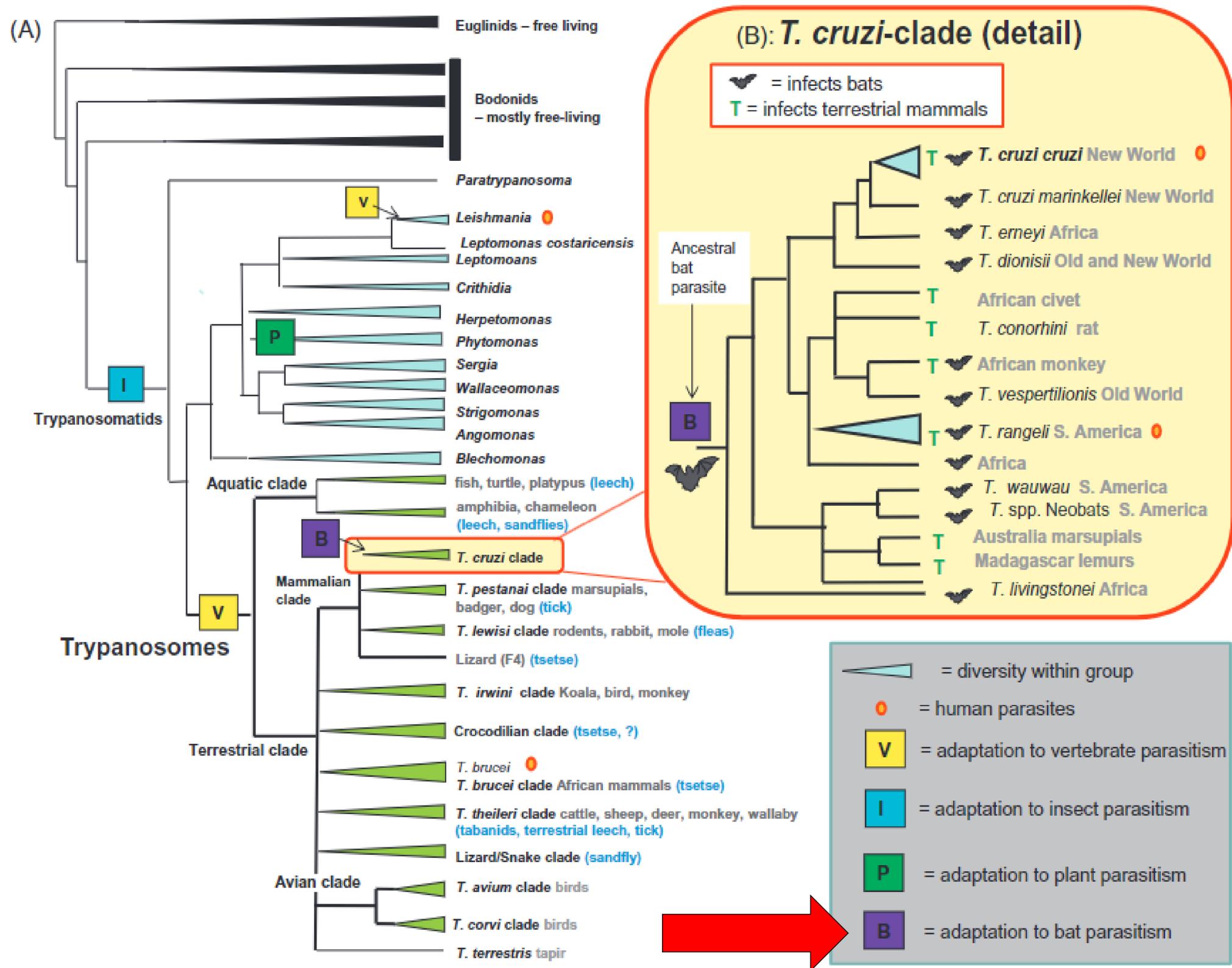


Figure 15.1 (A) Phylogenetic relationships of kinetoplastids, showing the relationships between the main trypanosomatid lineages. Groups connected by horizontal lines are descended from a common ancestor. I, origin of single-host (monogenetic) insect parasitism; V, origins of two-host (digenetic) vertebrate parasitism; P, origin of digenetic plant parasitism. (B) Detail of relationships within the *T. cruzi* clade. *Source: Refs.* ^{8,10,27–29,47,49,54,60–62} Relationships of trypanosomatids other than trypanosomes are from Refs. ^{32,36,63–65} Taxa in gray are vertebrate hosts. Taxa in parentheses are invertebrate hosts (vectors).

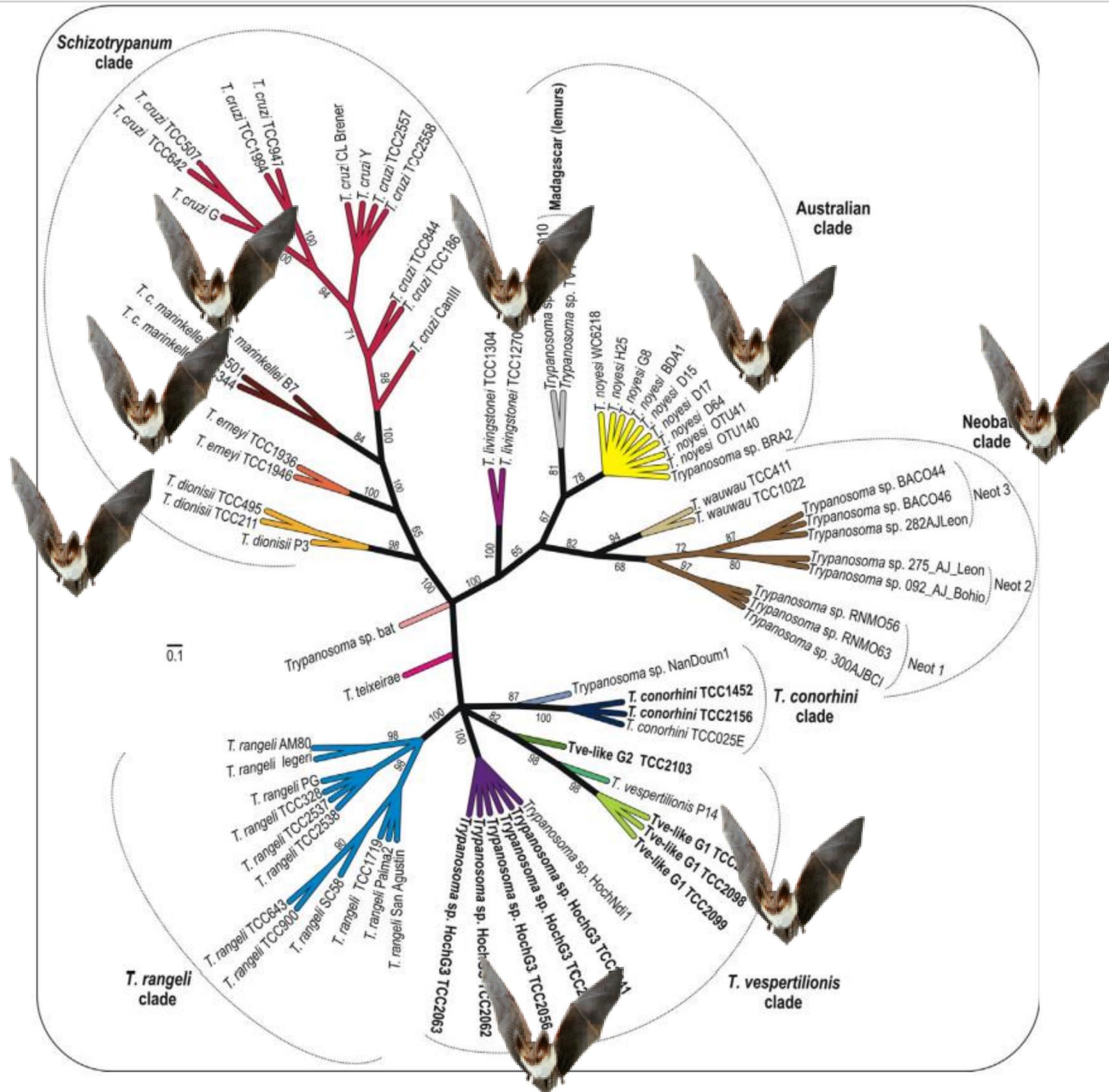
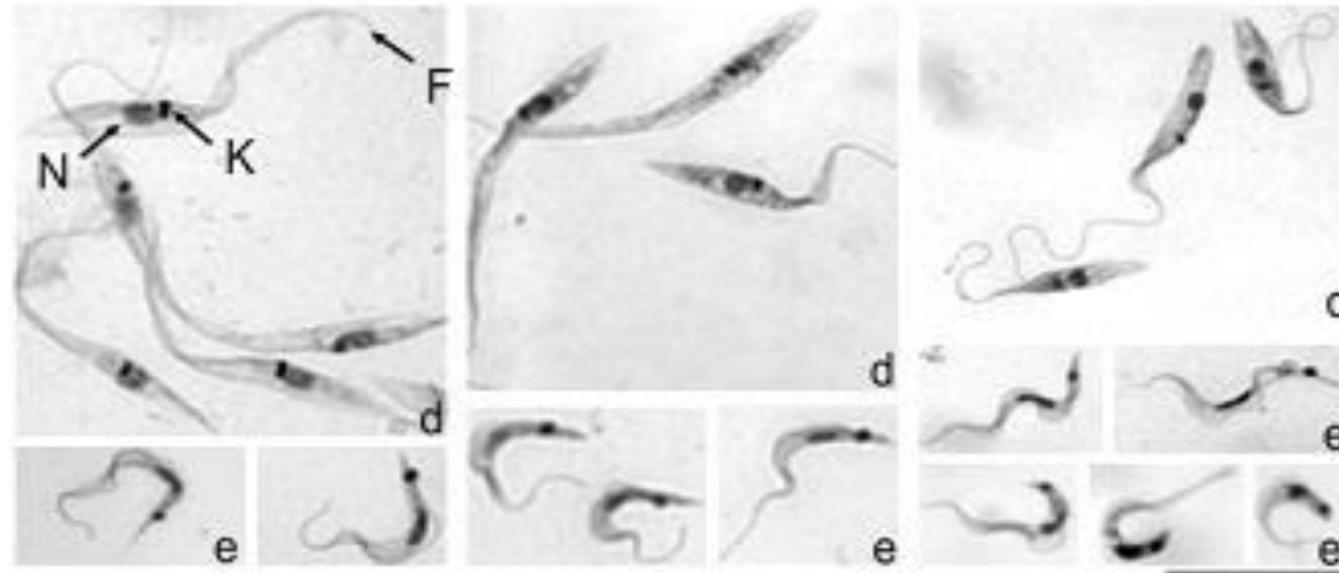


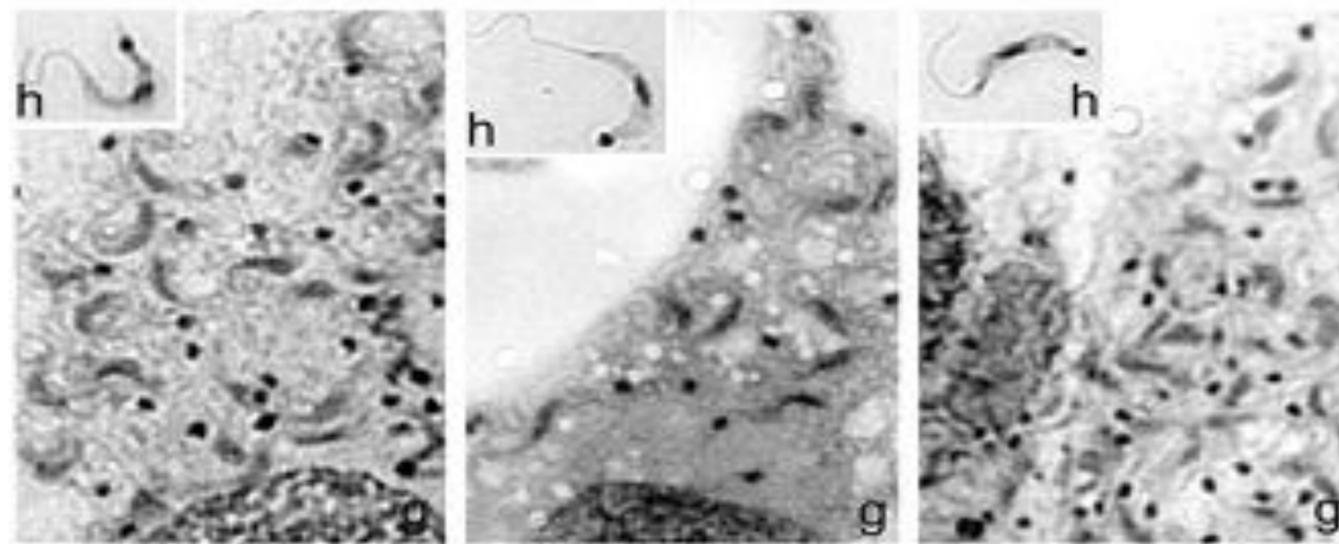
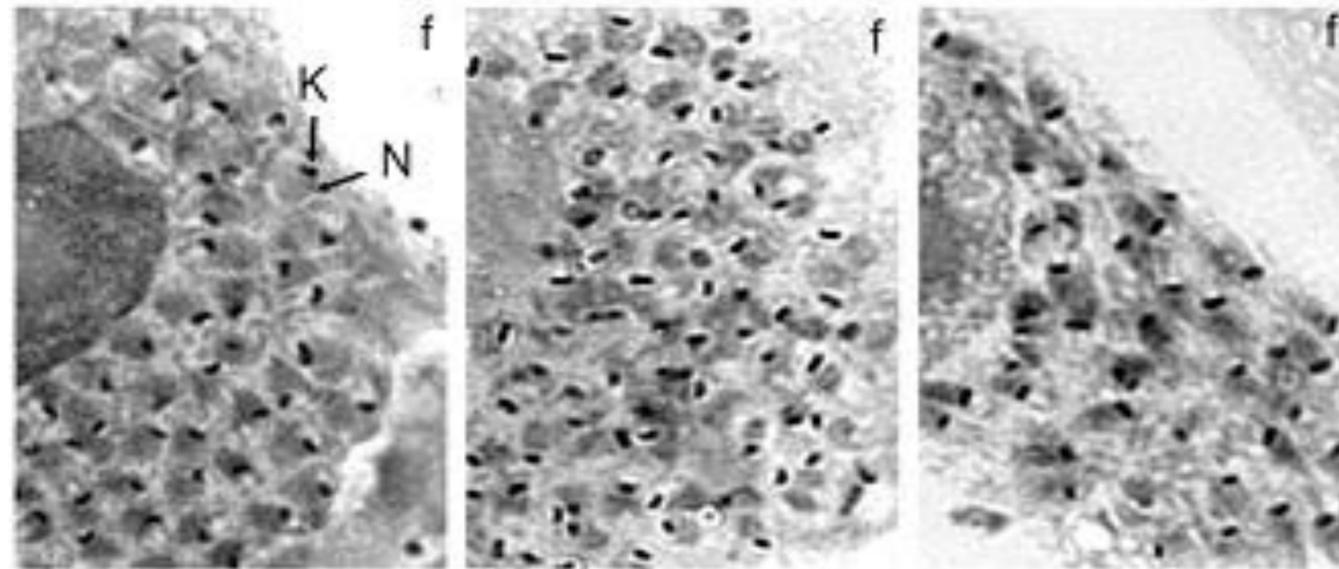
Fig. 2. Unrooted phylogram of the *Trypanosoma cruzi* clade based on variable V7-V8 region of *ssrRNA* barcode sequences. The dendrogram (P) was inferred using 73 sequences (800 bp) from 20 trypanosomes (most from bats) from the Neotropics, Afrotropics and Australia, showing the phylogenetic positioning of eight new trypanosomes from bats and one from a bat cimicid from Guinea Bissau, West Africa, and new isolates of *Trypanosoma conorhini* in the clade composed of *Trypanosoma vespertilionis* and *T. conorhini* lineages, respectively.

Subgênero *Schizotrypanum*

Formas em cultura



T. cruzi-like



T. cruzi

T. c. marinkellei

T. dionisii