

Avaliação do Polimorfismo da Galectina-3 em Indivíduos com Doença de Chagas Crônica

Assessment of Galectin-3 Polymorphism in Subjects with Chronic Chagas Disease

Gabriela da Silva Cruz¹, Ana Luiza Dias Angelo¹, Ticiane Ferreira Larocca^{1,2,3}, Carolina Thé Macedo^{1,2,3}, Márcia Noya-Rabelo², Luís Claudio Lemos Correia², Jorge Andion Torreão², Bruno Solano de Freitas Souza^{1,3}, Ricardo Ribeiro dos Santos^{1,3}, Milena Botelho Pereira Soares^{1,3}

Centro de Biotecnologia e Terapia Celular – Hospital São Rafael¹; Departamento de Cardiologia – Hospital São Rafael²; Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ³, Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A galectina-3, uma lectina de ligação à β -galactosidase, foi descrita como um mediador de fibrose cardíaca em estudos experimentais e um fator de risco associado com eventos cardiovasculares em indivíduos com insuficiência cardíaca. Estudos prévios avaliaram a susceptibilidade genética para doença de Chagas em humanos, incluindo polimorfismos dos genes de citocinas, demonstrando correlações entre o polimorfismo genético e o desenvolvimento de cardiomiopatia na fase crônica. No entanto, a relação entre polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism*, SNP) e variações fenotípicas na doença de Chagas ainda não foi avaliada.

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo determinar se os polimorfismos genéticos da galectina-3 podem predispor ao desenvolvimento de formas cardíacas da doença de Chagas.

Métodos: Cinquenta e cinco indivíduos com doença de Chagas foram incluídos neste estudo observacional. A genotipagem das variantes rs4644 e rs4652 do gene da galectina-3 foi realizada por PCR (reação em cadeia de polimerase).

Resultados: Para o SNP rs4644, não houve associação entre o risco relativo para a forma cardíaca e os genótipos AA (OR = 0,79, $p = 0,759$), AC (OR = 4,38, $p = 0,058$), ou CC (OR = 0,39, $p = 0,127$). Similarmente, para o SNP rs4652, não foi encontrada associação entre os genótipos AA (OR = 0,64, $p = 0,571$), AC (OR = 2,85, $p = 0,105$), ou CC (OR = 0,49, $p = 0,227$) e a forma cardíaca da doença.

Conclusão: Nossos resultados não mostraram associação entre os diferentes genótipos para ambos SNPs do gene da galectina-3 e a forma cardíaca da doença de Chagas. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(5):472-478)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Galectina 3; Insuficiência Cardíaca; Polimorfismo Genético; Cardiomiopatia Chagásica.

Abstract

Background: Galectin-3, a β -galactoside binding lectin, has been described as a mediator of cardiac fibrosis in experimental studies and as a risk factor associated with cardiovascular events in subjects with heart failure. Previous studies have evaluated the genetic susceptibility to Chagas disease in humans, including the polymorphisms of cytokine genes, demonstrating correlations between the genetic polymorphism and cardiomyopathy development in the chronic phase. However, the relationship between the galectin-3 single nucleotide polymorphism (SNP) and phenotypic variations in Chagas disease has not been evaluated.

Objective: The present study aimed to determine whether genetic polymorphisms of galectin-3 may predispose to the development of cardiac forms of Chagas disease.

Methods: Fifty-five subjects with Chagas disease were enrolled in this observational study. Real-time polymerase chain reaction (PCR) was used for genotyping the variants rs4644 and rs4652 of the galectin-3 gene.

Results: For the SNP rs4644, the relative risk for the cardiac form was not associated with the genotypes AA (OR = 0.79, $p = 0.759$), AC (OR = 4.38, $p = 0.058$), or CC (OR = 0.39, $p = 0.127$). Similarly, for the SNP rs4652, no association was found between the genotypes AA (OR = 0.64, $p = 0.571$), AC (OR = 2.85, $p = 0.105$), or CC (OR = 0.49, $p = 0.227$) and the cardiac form of the disease.

Conclusion: Our results showed no association between the different genotypes for both SNPs of the galectin-3 gene and the cardiac form of Chagas disease. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(5):472-478)

Keywords: Chagas Disease; Galectin 3; Heart Failure; Polymorphism, Genetic; Chagas Cardiomyopathy

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Ticiane Ferreira Larocca •

Av. São Rafael, 2152. CEP 41253-190. São Marcos, Salvador, BA – Brasil

Email: ticiane@cbtc-hsr.org

Artigo recebido em 21/05/15; revisado em 01/06/15; aceito em 23/06/15

DOI: 10.5935/abc.20150105

Introdução

A Doença de Chagas (DC), causada por um parasita intracelular *Trypanosoma cruzi*, é um importante problema de saúde pública na América Latina e afeta milhões de pessoas em todo o mundo¹. Cerca de 30% dos pacientes apresentam miocardiopatia crônica, a qual é a forma mais grave da DC, associada a um pior prognóstico entre as insuficiências cardíacas². Uma vez que não existe tratamento efetivo nesse estágio da doença, é fundamental a identificação de biomarcadores que possam ser utilizados na detecção precoce de doença cardíaca e na estratificação prognóstica.

Estudos prévios avaliaram a susceptibilidade genética à DC em humanos. Polimorfismos de moléculas envolvidas no dano ao hospedeiro, induzidas pelo parasita, foram determinados em indivíduos com a doença, tais como IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , e IFN- γ , demonstrando a associação entre polimorfismo genético e o desenvolvimento de miocardiopatia na fase crônica da DC³⁻⁸.

Recentemente, nosso grupo demonstrou a superexpressão do gene de galectina-3 no coração de animais cronicamente infectados com *Trypanosoma cruzi*^{9,10}. A galectina-3 é um membro da família galectina que se liga a β -galactosidases e é produzida por macrófagos e fibroblastos ativados¹¹. Estudos experimentais demonstraram que a galectina-3 é um mediador de fibrose cardíaca^{11,12}, e está relacionada a eventos cardiovasculares e à gravidade da insuficiência cardíaca^{13,14}.

Estudos prévios demonstraram que variantes genéticas em dois sítios de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene da galectina-3 (rs4644 e rs4652, correspondendo a *LGALS3* +191 A>C e *LGALS3* +292 A>C, respectivamente) são capazes de alterar os níveis da proteína¹⁵. A galectina-3 exerce um importante papel no processo de inflamação e fibrose, e a relação entre SNPs no gene que codifica a galectina-3 e variações fenotípicas na DC não foi avaliada. Nossa hipótese era a de que SNPs no gene que codifica a galectina-3 podem influenciar o desenvolvimento de formas cardíacas da DC. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a correlação de polimorfismos genéticos da galectina-3 e a gravidade da forma cardíaca da DC.

Métodos

População do estudo

Um estudo retrospectivo observacional foi realizado entre janeiro de 2011 a dezembro de 2013. Uma amostra de conveniência de 55 indivíduos atendidos no ambulatório de doença de Chagas do Hospital São Rafael foi estudada.

Os critérios de inclusão foram: DC confirmada microbiologicamente por dois testes sorológicos (hemaglutinação indireta e imunofluorescência indireta), e idade entre 18 a 70 anos. Os critérios de exclusão foram: história de infarto do miocárdio ou de doença arterial coronariana, doença primária das valvas cardíacas, hemodiálise por falência renal crônica, doença hepática ativa, doenças hematológicas, neoplásicas ou ósseas, e

contraindicações para realização de exame de ressonância magnética (RM). O estudo estava de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética. Todos os indivíduos assinaram um termo de consentimento antes de serem incluídos no estudo. Uma história médica estruturada de todos os voluntários foi obtida, e todos se submeteram a exame físico, análise de sangue, eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de tórax, monitoramento (24 h) com Holter, ecocardiograma com Doppler convencional, e ressonância magnética cardíaca.

Genotipagem do polimorfismo de nucleotídeo único do gene da galectina-3

Amostras do DNA genômico foram obtidas de células mononucleares de sangue periférico. A extração do DNA foi realizada utilizando-se o kit comercial *QIAamp DNA Blood Mini Kit* (Qiagen GmbH, Hilden, Alemanha), seguindo-se as especificações do fabricante. As amostras foram armazenadas em freezer a -20 °C. A genotipagem dos SNPs rs4644 e rs4652 do gene da galectina-3 foi realizada por PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real com o sistema TaqMan® (Life Technologies, Carlsbad, USA), e os SNPs foram amplificados usando o protocolo do sistema TaqMan® Universal PCR (Life Technologies). Os genótipos de cada SNP foram determinados pelo programa *Sequence Detection System*, versão 1.3.1 (Life Technologies). Os primers e as sondas para identificação dos SNPs foram obtidos de uma mesma empresa.

Ecocardiograma com Doppler

O ecocardiograma transtorácico foi realizado utilizando-se o sistema de ultrassom digital Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Três ciclos cardíacos foram registrados e armazenados digitalmente para posterior análise. Medidas do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD) foram obtidas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*)¹⁶. A fração de ejeção do VE (FEVE) foi calculada pelo método de Simpson biplano.

Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca foi realizada utilizando-se o sistema Sigma HDx 1.5-T (General Electric; Fairfield, CT, EUA). Para avaliação da função do ventrículo esquerdo, foram adquiridas imagens sincronizadas ao eletrocardiograma, em apneia expiratória, nos planos eixo curto, eixo longo e quatro câmaras, em sequências diferentes. Os parâmetros de aquisição aplicados para a sequência dinâmica foram: tempo de repetição (TR) de 3,5 ms, tempo de eco (TE) de 1,5 ms, ângulo de inclinação (*flip angle*) de 60°, largura de banda de 125 kHz, campo de visão de 35 x 35 cm, matriz de 256 x 148, resolução temporal (RT) de 35 ms, e espessura de corte de 8,0 mm, sem intervalo entre os cortes. Imagens por técnica de realce tardio foram adquiridas a cada batimento cardíaco, 10 a 20 minutos após a administração de um contraste a base de gadolínio (0,1 mmol/kg), utilizando TR de 7,1 ms, TE de 3,1 ms,

ângulo de inclinação de 20°, primeira fase do ciclo cardíaco, número de linhas por seguimento de 16/32, tamanho da matriz 256 x 192, espessura de corte de 8,0 mm, intervalo entre os cortes de 2 mm, campo de visão de 32 a 38 cm, tempo de inversão de 150 a 300 ms, largura de banda de 31,25 kHz, 2 NEX (número de excitações). A técnica de realce tardio foi usada para investigar a presença de fibrose miocárdica, a qual foi estimada por um método visual quantitativo.

Análise estatística

Os dados categóricos foram expressos em números (porcentagens, intervalo de confiança de 95%), e os dados contínuos foram expressos como média \pm DP ou mediana e intervalo interquartil. A distribuição dos genótipos dos SNPs rs4644 e rs4652 (AA, AC e CC) nos indivíduos com a forma indeterminada da DC foi comparada com a distribuição nos indivíduos com a forma cardíaca da DC usando o teste de χ^2 -quadrado ou o teste exato de Fisher. O percentual de fibrose miocárdica foi comparado entre os grupos com os 3 genótipos diferentes utilizando o teste de Kruskal-Wallis. Quando comparados separadamente os genótipos, analisando a mediana de fibrose miocárdica entre indivíduos com e sem a presença do SNP, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A associação entre a forma cardíaca da DC e cada um dos genótipos (AA, AC e CC) foi estimada pela razão de chances (*odds ratio*) e intervalo de confiança de 95%. Os casos com dados faltantes não foram incluídos na análise. As análises

foram realizadas utilizando o programa SPSS, versão 20.0 (IBM), e valores de p inferiores a 0,05 (teste bicaudal) foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Características clínicas e de imagem

O estudo envolveu 55 indivíduos, 42% homens, com idade média de 58 ± 9 anos. A prevalência de hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e tabagismo foi de 71, 14, 42 e 27%, respectivamente. Os indivíduos foram distribuídos quanto às formas clínicas em: 16 (29%) com a forma indeterminada (sem evidência de envolvimento cardíaco ou insuficiência cardíaca), 16 (29%) com a forma cardíaca sem disfunção ventricular, e 23 (42%) com a forma cardíaca com disfunção ventricular. Segundo a classificação da NYHA (*New York Heart Association*), 17 indivíduos encontravam-se na classe funcional III-IV (31%). A FEVE, calculada pelo método de Simpson biplano, foi de $54 \pm 15\%$, e a mediana do percentual de fibrose miocárdica foi de 9,4% (2,2- 17,3). Características demográficas e clínicas dos indivíduos encontram-se descritas na Tabela 1.

Genotipagem dos SNPs do gene LGALS3

A distribuição dos genótipos dos SNPs encontra-se na Tabela 2. Não houve associação significativa entre os genótipos

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos participantes

	Indivíduos (n = 55)
Sexo masculino	23 (41,8)
Idade (anos)	58 ± 9
Forma indeterminada	16 (29)
Forma cardíaca sem disfunção ventricular	16 (29)
Forma cardíaca com disfunção ventricular	23 (42)
NYHA III ou IV	17 (30,9)
Hipertensão	39 (70,9)
Diabetes	8 (14,5)
Tabagismo	15 (27,3)
Hipercolesterolemia	23 (41,8)
BRD	27 (49,1)
Hemoglobina (g/dL)	$14,0 \pm 0,97$
Creatinina (mg/dL)	$0,87 \pm 0,16$
FEVE (%)	$53,7 \pm 15,4$
VSFVE (ml)	$79,1 \pm 65,4$
VDFVE (ml)	$177,3 \pm 80,6$
Massa do VE (g)	$172,8 \pm 57,3$
Myocardial fibrosis (%)	9,4 (2,2-17,3)*

Dados expressos como número (percentual) para variáveis categóricas, e como média \pm DP ou mediana (intervalo interquartil) para variáveis contínuas; NYHA: *New York Heart Association*; BRD: Bloqueio do ramo direito do feixe de His; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VE: Ventriculo esquerdo; *n = 40 (ressonância magnética cardíaca pela técnica do realce tardio).

Tabela 2 – Frequência dos genótipos e dos alelos dos genes LGALS3 + 191 e LGALS3+292 em 16 indivíduos com a forma indeterminada e 39 indivíduos com a forma cardíaca da doença de Chagas

Polimorfismo do gene LGALS3	Forma indeterminada (n=16)	Forma cardíaca (n = 39)	OR (IC 95%)	Valor de p
LGALS3 +191				
AA	3 (19, 7-43)	6 (15, 7-30)	0,79 (0,17-3,63)	0,759
AC	2 (12, 4-36)	15 (38, 25-54)	4,38 (0,87-22,02)	0,058
CC	11 (69, 44-86)	18 (46, 32-61)	0,39 (0,11-1,33)	0,127
LGALS3 +292				
AA	3 (19, 7-43)	5 (13, 6-27)	0,64 (0,13-3,06)	0,571
AC	4 (25, 10-50)	19 (49, 34-64)	2,85 (0,78-10,40)	0,105
CC	9 (56, 33-77)	15 (38, 25-54)	0,49 (0,15-1,58)	0,227

Dados expressos em números (porcentagem, intervalo de confiança de 95%).

do gene LGALS3 (AA, AC, CC) dos SNPs rs4644 e rs4652 e a presença da forma cardíaca da DC. Para o SNP rs4644, o risco relativo da forma cardíaca não foi associado com o genótipo AA (OR = 0,79, IC 95% = 0,17 – 3,63, p = 0,759), AC (OR = 4,38, IC 95% = 0,87 – 22,02, p = 0,058), ou CC (OR = 0,39, IC 95% = 0,11 – 1,33, p = 0,127). Similarmente, para o SNP rs4652, o genótipo AA (OR = 0,64, IC 95% = 0,13 – 3,06, p = 0,571), AC (OR = 2,85, IC 95% = 0,78 – 10,40, p = 0,105), e CC (OR = 0,49, IC 95% = 0,15 – 1,58, p = 0,227) não se associaram com a forma cardíaca da DC.

As frequências dos genótipos do SNP rs4644 não foram estatisticamente diferentes entre os indivíduos com a forma indeterminada e aqueles com a forma cardíaca da DC [AA (19% vs 15%, p = 0,710), AC (12% vs 38%, p = 0,106) e CC (69% vs 46%, p = 0,149)] (Figura 1). Nos indivíduos com a forma indeterminada, o genótipo mais frequente foi o genótipo CC, com prevalência significativamente maior que os genótipos AA e AC (p = 0,011 e p = 0,003, respectivamente). Em indivíduos com a forma cardíaca, dois genótipos foram mais prevalentes, AC e CC, em

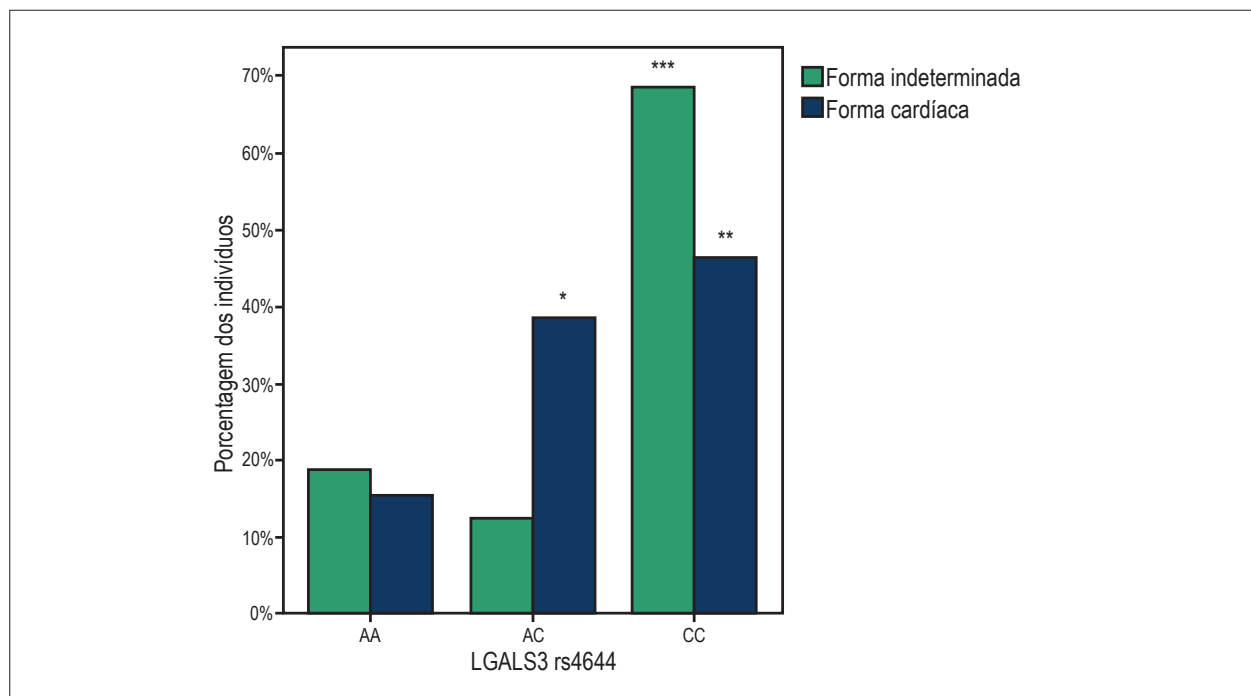


Figura 1 – Prevalência dos genótipos AA, AC e CC do LGALS3 rs4644 na forma indeterminada e na forma cardíaca da Doença de Chagas. Os valores de p usando o teste exato de Fisher (bilateral) foram p = 0,710, p = 0,106 e p = 0,149 respectivamente. * p = 0,04 em comparação ao genótipo AA; ** p = 0,006 em comparação ao genótipo AA; *** p = 0,011 em comparação ao genótipo AA; e p = 0,003 em comparação ao genótipo AC.

comparação ao genótipo AA, sem diferença significativa entre a prevalência de AC e CC ($p = 0,647$).

Resultados semelhantes foram observados para a distribuição dos genótipos para SNP rs4652 entre os grupos (Figura 2). Nos indivíduos com a forma indeterminada e naqueles com a forma cardíaca da DC, respectivamente, a prevalência do genótipo AA foi de 19% vs 13% ($p = 0,678$), de AC foi de 25% vs 49% ($p = 0,138$), e a prevalência de CC foi de 56% vs 38% ($p = 0,249$). Nos indivíduos com a forma indeterminada, não houve uma diferença significativa entre os três genótipos (AA vs CC, $p = 0,066$; AA vs AC, $p = 1,00$; e AC vs AA, $p = 0,149$). Similarmente ao SNP rs4644, nos indivíduos com a forma cardíaca, os genótipos AC e CC foram mais prevalentes quando comparados ao genótipo AA ($p = 0,001$ e $p = 0,018$, respectivamente), sem diferença significativa entre a prevalência de AC e CC ($p = 0,494$).

Fibrose miocárdica

Não houve diferença estatisticamente significativa na mediana de fibrose miocárdica entre indivíduos com e sem a presença de qualquer um dos genótipos dos SNPs rs4644 e rs4652 (Tabela 3).

A mediana do percentual de fibrose miocárdica também não foi estatisticamente diferente entre os genótipos AA, AC e CC dos SNPs rs4644 ($p = 0,508$) e rs4652 ($p = 0,903$, Figura 3).

Discussão

O presente estudo avaliou a associação entre as variantes genéticas do gene *LGALS3*, que codifica a galectina-3, e a gravidade da doença em indivíduos com DC. Uma vez que a galectina-3 foi previamente correlacionada com fibrose, também avaliamos a associação dos três genótipos dos SNPs rs4644 e rs4652 com fibrose miocárdica.

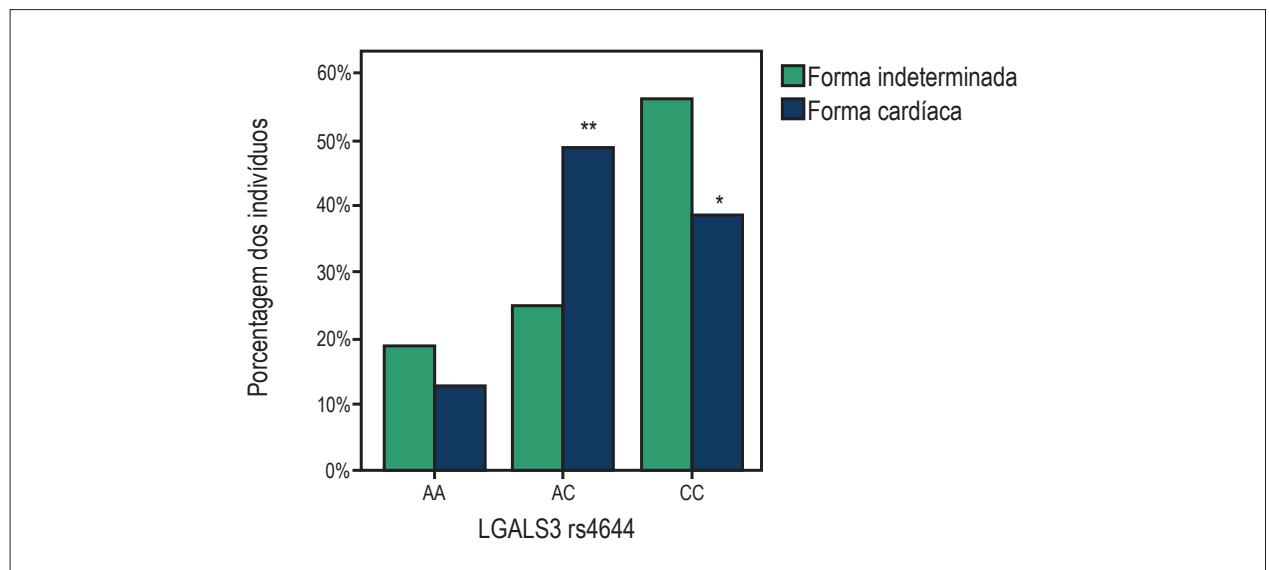


Figura 2 – Prevalência dos genótipos AA, AC e CC do *LGALS3* rs4652 na forma indeterminada e na forma cardíaca da doença de Chagas. Os valores de p usando o teste exato de Fisher (bilateral) foram $p = 0,678$, $p = 0,138$ e $p = 0,249$ respectivamente. * $p = 0,018$ em comparação ao genótipo AA. ** $p = 0,001$ em comparação ao genótipo AA.

Tabela 3 – Mediana do percentual de fibrose miocárdica em indivíduos com ou sem polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) por genótipo

	Sem SNP	Com SNP	Valor de p
rs4644 AA	4,3 (0,0-14,4)	1,6 (0,0-4,7)	0,261
rs4644 AC	4,4 (0,0-9,8)	1,6 (0,0-19,2)	0,969
rs4644 CC	1,6 (0,0-15,0)	5,2 (0,2-18,5)	0,441
rs4652 AA	4,3 (0,0-14,0)	2,0 (0,3-10,6)	0,743
rs4652 AC	4,4 (0,0-10,0)	1,7 (0,0-15,1)	0,862
rs4652 CC	1,9 (0,0-14,1)	4,8 (0,0-10,0)	0,681

SNP: Polimorfismos de nucleotídeo único (single nucleotide polymorphism); dados expressos em mediana (intervalo interquartil); valores de p derivados do teste de Mann-Whitney.

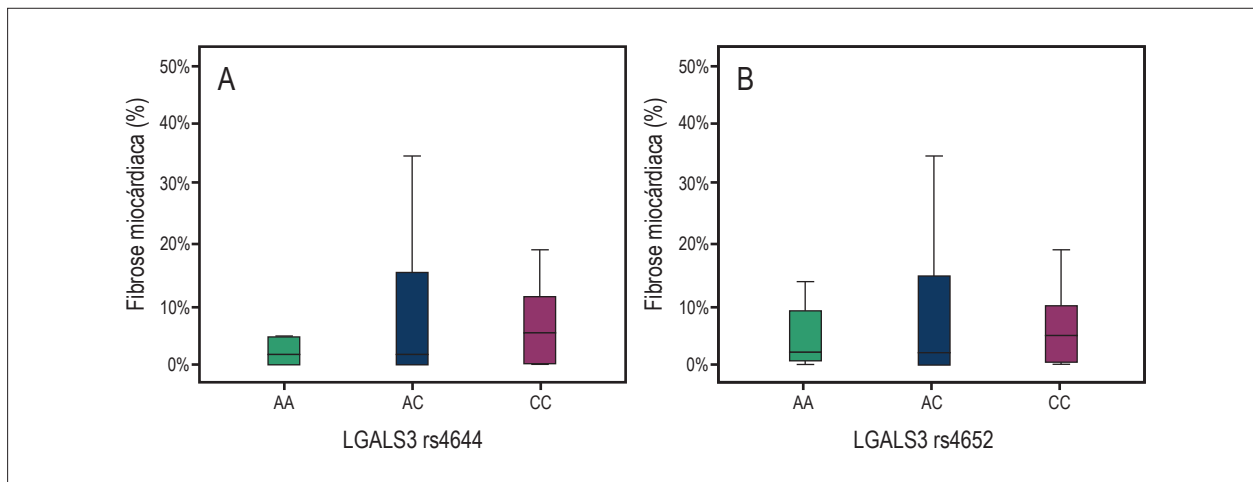


Figura 3 – Frequência de fibrose miocárdica em indivíduos com os genótipos AA, AC e CC de rs4644 (A) e rs4652 (B) do gene LGALS3 $p = 0,508$ e $p = 0,903$, respectivamente

Nós não encontramos diferença significativa na prevalência de qualquer dos genótipos entre os indivíduos com a forma indeterminada e a forma cardíaca da doença. Além disso, não houve diferença na mediana de fibrose miocárdica entre os indivíduos com os genótipos AA, AC e CC dos SNPs em questão.

A predisposição genética para o polimorfismo da galectina-3 já foi associada com artrite reumatoide, outra doença inflamatória. Hu e cols.¹⁵ descreveram a associação entre essa doença reumática e o alelo *LGALS3* +292C. Apesar de termos demonstrado que a frequência de *LGALS3* +191C e *LGALS3* + 292C foi relativamente maior nos indivíduos com a forma cardíaca da DC, o genótipo CC, pelo menos para SNP rs4644, foi relativamente mais frequente entre os indivíduos com a forma indeterminada. Assim, nós não confirmamos o possível papel da presença do genótipo CC ou do genótipo AA para ambos SNPs como um fator protetor ou de risco para o desenvolvimento da forma cardíaca da DC. Similarmente, não foi observada relação entre os polimorfismos genéticos no gene que codifica a galectina-3 e a frequência de fibrose miocárdica.

Conclusão

Estudos a níveis de genes e proteínas contribuem para o entendimento sobre o papel de variantes genéticas na etiologia das doenças, bem como seu potencial papel como alvos terapêuticos, preditores de risco e marcadores prognósticos.

Os nossos resultados não conduziram a uma conclusão significativa sobre o papel do polimorfismo da galectina-3 no desenvolvimento da forma cardíaca da DC. Estudos adicionais com longo seguimento são necessários para avaliar se outras variantes genéticas desempenham um papel na inflamação

e fibrose na forma indeterminada da DC, para identificar possíveis variantes associadas com a progressão da doença.

Agradecimentos

Os autores agradecem o Dr. Kyan James Allahdadi pela revisão cuidadosa do artigo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cruz GS, Angelo ALD, Souza BSF, Santos RR, Soares MBP; Obtenção de dados: Cruz GS, Angelo ALD, Larocca TF, Macedo CT, Noya- Rabelo M, Torreão JÁ; Análise e interpretação dos dados: Cruz GS, Angelo ALD, Larocca TF, Macedo CT, Noya- Rabelo M, Correia LCL, Torreão JA, Souza BSF, Soares MBP; Análise estatística: Cruz GS, Angelo ALD, Larocca TF, Noya- Rabelo M, Correia LCL; Obtenção de financiamento: Santos RR, Soares MBP; Redação do manuscrito: Cruz GS, Larocca TF, Souza BSF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cruz GS, Angelo ALD, Larocca TF, Macedo CT, Noya- Rabelo M, Correia LCL, Souza BSF, Santos RR, Soares MBP.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESB.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. World Health Organization. Chagas disease: control and elimination. Geneva; 2010.
2. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Junior MT, Scipioni A, Strunz-Cassaro C, Ramirez JA, et al. Why do patients with chagasic cardiomyopathy have worse outcomes than those with non-chagasic cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):358-62.
3. Beraún Y, Nieto A, Collado MD, González A, Martín J. Polymorphisms at tumor necrosis factor (TNF) loci are not associated with Chagas' disease. *Tissue Antigens.* 1998;52(1):81-3.
4. Costa GC, da Costa Rocha MO, Moreira PR, Menezes CA, Silva MR, Gollob KJ, et al. Functional IL-10 gene polymorphism is associated with Chagas disease cardiomyopathy. *J Infect Dis.* 2009;199(3):451-4.
5. Drigo SA, Cunha-Neto E, Ianni B, Mady C, Faé KC, Buck P, et al. Lack of association of tumor necrosis factor-alpha polymorphisms with Chagas disease in Brazilian patients. *Immunol Lett.* 2007;108(1):109-11.
6. Flórez O, Martín J, González CI. Interleukin 4, interleukin 4 receptor- α and interleukin 10 gene polymorphisms in Chagas disease. *Parasite Immunol.* 2011;33(9):506-11.
7. Torres OA, Calzada JE, Beraún Y, Morillo CA, González A, González CI, et al. Lack of association between IL-6-174G/C gene polymorphism and Chagas disease. *Tissue Antigens.* 2010;76(2):131-4.
8. Zafra G, Morillo C, Martín J, González A, González CI. Polymorphism in the 3' UTR of the IL12B gene is associated with Chagas' disease cardiomyopathy. *Microbes Infect.* 2007;9(9):1049-52.
9. Soares MB, Lima RS, Souza BS, Vasconcelos JF, Rocha LL, Dos Santos RR, et al. Reversion of gene expression alterations in hearts of mice with chronic chagasic cardiomyopathy after transplantation of bone marrow cells. *Cell Cycle.* 2011;10(9):1448-55.
10. Vasconcelos JF, Souza BS, Lins TF, Garcia LM, Kaneto CM, Sampaio GP, et al. Administration of granulocyte colony-stimulating factor induces immunomodulation, recruitment of T regulatory cells, reduction of myocarditis and decrease of parasite load in a mouse model of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *FASEB J.* 2013;27(12):4691-702.
11. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004;110(19):3121-8.
12. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(2):H404-12.
13. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):72-8.
14. Fermann GJ, Lindsell CJ, Storrow AB, Hart K, Sperling M, Roll S, et al. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure. *Biomarkers.* 2012;17(8):706-13.
15. Hu CY, Chang SK, Wu CS, Tsai WI, Hsu PN. Galectin-3 gene (LGALS3) +292C allele is a genetic predisposition factor for rheumatoid arthritis in Taiwan. *Clin Rheumatol.* 2011;30(9):1227-33.
16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.