



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

ELISAMA MAX DA SILVA SANTOS

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE GALECTINA-3 E O  
COMPROMETIMENTO CARDÍACO NA FASE CRÔNICA DA  
DOENÇA DE CHAGAS: IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS E  
TERAPÊUTICAS - UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife  
2025

ELISAMA MAX DA SILVA SANTOS

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE GALECTINA-3 E O  
COMPROMETIMENTO CARDÍACO NA FASE CRÔNICA DA  
DOENÇA DE CHAGAS: IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS E  
TERAPÊUTICAS - UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Biomedicina da Universidade Federal de  
Pernambuco, como pré-requisito à  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Wheverton Ricardo  
Correia do Nascimento

Coorientadora: Msc. Catarine Aragone de  
Albuquerque Mello

Recife  
2025

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE**

Santos, Elisama Max da Silva.

Relação entre os níveis de Galectina-3 e o comprometimento cardíaco na fase crônica da Doença de Chagas: implicações prognósticas e terapêuticas - uma revisão integrativa / Elisama Max da Silva Santos. - Recife, 2025.

54 p. : il.

Orientador(a): Wheverton Ricardo Correia do Nascimento  
Cooorientador(a): Catarine Aragone de Albuquerque Mello

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. Doença de Chagas. 2. Galectina-3. 3. Prognóstico. 4. Biomarcadores Cardíacos. 5. Cardiomiopatia Chagásica. I. Nascimento, Wheverton Ricardo Correia do. (Orientação). II. Mello, Catarine Aragone de Albuquerque. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ELISAMA MAX DA SILVA SANTOS

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE GALECTINA-3 E O  
COMPROMETIMENTO CARDÍACO NA FASE CRÔNICA DA  
DOENÇA DE CHAGAS: IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS E  
TERAPÊUTICAS - UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
em Biomedicina da Universidade  
Federal de Pernambuco, como  
pré-requisito à obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 24/10/2025

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Wheverton Ricardo Correia do Nascimento  
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Parasitologia

---

MSc. Amanda Virgínia Batista Vieira  
Instituto Aggeu Magalhães/ Departamento de Parasitologia

---

MSc. Bruna Eduarda Freitas Monteiro  
Instituto Aggeu Magalhães/ Departamento de Parasitologia

Dedico este trabalho a minha vó Maria.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, ao Prof. Dr. Wheverton Ricardo Correia do Nascimento, do Departamento de Parasitologia do Centro de Ciências da Saúde (CCS) e catarine Aragone de Albuquerque Mello, pela orientação, dedicação e valiosas contribuições ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Suas orientações foram essenciais para a concretização deste projeto.

Estendo meus sinceros agradecimentos aos professores, pesquisadores e técnicos que, de maneira direta ou indireta, contribuíram com seus conhecimentos e apoio durante as diferentes etapas desta pesquisa.

Aos colegas de curso e demais colaboradores, minha gratidão pelas sugestões, críticas construtivas e companheirismo ao longo desta caminhada.

Por fim, agradeço a Deus, por me fortalecer em todos os momentos; ao meu esposo Kalleb, por seu amor, compreensão e incentivo incondicional; às minhas amigas Raquel e Eloisa, pela amizade, apoio e encorajamento constante; e à minha família, pelo carinho, apoio e confiança depositados em mim ao longo dessa jornada acadêmica.

SANTOS, Elisama Max da Silva. **Relação entre os níveis de galectina-3 e o comprometimento cardíaco na fase crônica da doença de chagas:** Implicações prognósticas e terapêuticas - uma revisão integrativa. 2025. 54p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife., 2025.

## RESUMO

A Doença de Chagas (DC), causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é uma zoonose endêmica e negligenciada que afeta milhões de pessoas na América Latina, sendo a fase crônica associada a maior risco de complicações e mortalidade. Nesse contexto, estudos de novos biomarcadores são essenciais para identificar se houve progressão da doença de Chagas em pacientes com comprometimento cardíaco. Por isso, este projeto teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, para avaliar a associação entre os níveis séricos de galectina-3 e o comprometimento cardíaco na fase crônica da DC, assim como suas possíveis implicações prognósticas e terapêuticas. A busca foi realizada em bases científicas como PubMed, LILACS, Scopus, SciELO e Web of Science, incluindo estudos publicados entre 2000 e 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os resultados apontaram que concentrações elevadas de galectina-3 estão associadas à disfunção ventricular esquerda, alterações estruturais cardíacas, fração de ejeção reduzida e aumento do risco de morte ou necessidade de transplante cardíaco. Adicionalmente, observou-se que valores iguais ou superiores a 15,3 ng/mL foram significativamente relacionados à progressão da cardiomiopatia e à maior mortalidade em longo prazo. Além disso, pacientes com formas graves da doença apresentaram níveis mais altos de galectina-3 em comparação àqueles com forma indeterminada. Esses achados reforçam o papel da galectina-3 como possível marcador futuro de remodelamento cardíaco e estratificação prognóstica, embora seu uso isolado ainda não seja suficiente para guiar condutas clínicas. Assim, a integração da galectina-3 a outros biomarcadores e exames de imagem pode ampliar sua aplicabilidade na prática clínica, sendo necessários estudos multicêntricos e de maior escala para validação definitiva

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Galectina-3; Prognóstico; Biomarcadores Cardíacos; Cardiomiopatia Chagásica.

SANTOS, Elisama Max da Silva. **Relationship between galectin-3 levels and cardiac involvement in the chronic phase of Chagas Disease: Prognostic and therapeutic implications – an integrative review.** 2025. 54p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Cidade, 2025.

## ABSTRACT

Chagas Disease (CD), caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, is an endemic and neglected zoonosis that affects millions of people in Latin America, with its chronic phase being associated with a higher risk of complications and mortality. In this context, the investigation of new biomarkers is essential to identify disease progression and guide therapeutic strategies. Therefore, this project aimed to conduct an integrative literature review, based on the PICO strategy, to assess the association between serum levels of galectin-3 and cardiac involvement in the chronic phase of CD, as well as its potential prognostic and therapeutic implications. The search was conducted in scientific databases such as PubMed, LILACS, Scopus, SciELO, and Web of Science, including studies published between 2000 and 2025, in Portuguese, English, or Spanish. The results indicated that elevated galectin-3 concentrations are associated with left ventricular dysfunction, structural cardiac alterations, reduced ejection fraction, and an increased risk of death or need for heart transplantation. Additionally, values equal to or greater than 15.3 ng/mL were significantly related to cardiomyopathy progression and higher long-term mortality. Moreover, patients with severe forms of the disease showed higher levels of galectin-3 compared to those with the indeterminate form. These findings reinforce the role of galectin-3 as a potential future marker of cardiac remodeling and prognostic stratification, although its isolated use is still insufficient to guide clinical decisions. Thus, integrating galectin-3 with other biomarkers and imaging tests may enhance its applicability in clinical practice, with large-scale and multicenter studies being necessary for definitive validation.

**Key words:** Chagas Disease; Galectin-3; Prognosis; Cardiac Biomarkers; Chagasic Cardiomyopathy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Mapa esquemático da distribuição de cadastro autorreferidos para a DC no segundo município de residência no Brasil em dezembro de 2015.....	16
<b>Figura 2</b> – Ciclo biológico do <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	20
<b>Figura 3</b> – Funções de citocinas na imunopatogênese da doença de Chagas.....	23

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b> – Atividade das galectinas 1, 3, 8 e 9 relacionadas à resposta imune.....	28
<b>Quadro 2</b> – Descrição dos estudos sobre a associação da galectina-3 com a cronicidade na Doença de Chagas.....	40

## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	11
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	13
2.1	<i>Doença de Chagas .....</i>	13
2.2	<i>Epidemiologia e Prevenção.....</i>	13
2.3	<i>Ciclo Biológico e Formas de Transmissão .....</i>	18
2.4	<i>Patogênese e Imunopatologia.....</i>	22
2.5	<i>Diagnóstico e Tratamento .....</i>	25
2.6	<i>GALECTINAS.....</i>	26
2.7	<i>Galectina-3 no processo de Imunopatogênese .....</i>	29
2.8	<i>Galectina-3 como marcadores de diagnóstico e prognóstico .....</i>	30
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	31
3.1	<b>OBJETIVO GERAL .....</b>	31
3.2	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	31
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	32
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	34
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	43
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	44

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) foi reconhecida e identificada, pelo médico e pesquisador Carlos Chagas, pela primeira vez no Brasil em 1909 (SNCF, MDS 2023). A DC, também conhecida como tripanossomíase americana, é uma doença negligenciada causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, e tem assumido relevância global devido aos fluxos migratórios (Nunes et al., 2018). A principal forma de transmissão ocorre por meio de insetos hematófagos, popularmente chamados de “barbeiros” (gênero *Triatoma*) (Garcia et al., 2016).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) trata-se de uma zoonose de grande impacto na saúde pública, especialmente em países latino-americanos, onde aproximadamente 6 a 7 milhões de pessoas estão infectadas (Lidani et al., 2019; OMS 2014; SNCF, MDS 2023). O Brasil, Argentina, Bolívia e Colômbia concentram a maior parte desses casos. Apenas no Brasil, estima-se que aproximadamente 1 milhão de pessoas estejam atualmente infectadas, a maioria na fase crônica da doença. Embora a transmissão vetorial tenha diminuído em diversas regiões, ainda são registrados casos por transmissão congênita e oral, especialmente na região amazônica (Brasil, 2024; WHO, 2023).

A DC é caracterizada por uma fase aguda com característica mais marcante de febre persistente, inicialmente alta (38,5°C a 39°C), com possibilidade de picos à tarde. Essa síndrome febril pode se manifestar por um período de até 12 semanas e, mesmo sem tratamento ou diagnóstico, tende a evoluir para o desaparecimento da febre e da maior parte das outras manifestações clínicas. O diagnóstico nessa fase é realizado preferencialmente por métodos parasitológicos diretos, que permitem visualizar os tripomastigotas sanguíneos em amostras de sangue periférico, ou por testes sorológicos, como o Ensaio Imunoenzimático (ELISA) (Dias et al., 2016).

Ao evoluir para a fase crônica, a doença se apresenta de forma indeterminada ou evolui para as formas cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva. Aproximadamente até 30% dos indivíduos infectados podem desenvolver a cardiopatia chagásica crônica (CCC), uma das formas mais graves e de pior prognóstico entre as miocardiopatias. Essa forma é caracterizada por inflamação miocárdica persistente, fibrose e remodelamento ventricular, assim, CCC figura entre as principais causas de insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita em regiões endêmicas (Nunes et al., 2018; Guerra et al., 2021).

Neste estágio, o diagnóstico é essencialmente sorológico, sendo necessário

usar um teste de alta sensibilidade combinado com um de alta especificidade, tais como Hemaglutinação Indireta (HAI), Imunofluorescência indireta (IFI), ELISA e quimioluminescência. Desse modo, a confirmação clínica do diagnóstico de Doença de Chagas Crônica (DCC) requer dois testes sorológicos positivos, realizados por metodologias ou preparações antigênicas diferentes (WHO, 2021).

No entanto, devido à complexidade clínica da doença e às suas múltiplas manifestações, torna-se necessário o desenvolvimento de técnicas diagnósticas mais precisas e complementares, que permitam avaliar não apenas a presença do parasita, mas também os processos inflamatórios e fibróticos envolvidos na evolução da cardiopatia chagásica (Nunes et al., 2018; Guerra et al., 2021). Nesse cenário, a busca por biomarcadores tem ganhado destaque, especialmente por seu potencial em aprimorar o diagnóstico e o acompanhamento clínico (Nunes et al., 2018; Guerra et al., 2021). Consequentemente, a galectina-3 se destacou pelo seu potencial uso, uma vez que é uma lectina  $\beta$ -galactosídeo-ligante envolvida na ativação de macrófagos e na indução da fibrogênese. Diversos estudos apontam que níveis elevados dessa molécula podem estar associados à inflamação e ao agravamento do comprometimento cardíaco em pacientes chagásicos (Guerra et al., 2021; Shao et al., 2020; Moraes et al., 2018).

Assim, a galectina-3 surge como um marcador promissor na detecção de fibrose miocárdica, disfunção ventricular e evolução da CCC. Diante disso, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar a relação entre os níveis séricos de galectina-3 e o comprometimento cardíaco na fase crônica da Doença de Chagas, avaliando suas possíveis implicações prognósticas e terapêuticas. A compreensão dessa relação pode contribuir para aprimorar o monitoramento clínico e orientar estratégias terapêuticas mais individualizadas em pacientes chagásicos crônicos.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Doença de Chagas

A Doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, é uma enfermidade caracterizada por alta prevalência e significativa mortalidade, principalmente entre os países latinos (WHO, 2021). O patógeno da doença, o protozoário *Trypanosoma cruzi*, foi descrito pela primeira vez em 1909 pelo médico sanitarista Carlos Ribeiro Justiniano Chagas. Durante investigações de medidas para controlar surtos de malária em áreas rurais na cidade de Lassance, em Minas Gerais, o pesquisador descobriu o agente vivendo no intestino do barbeiro (*Triatoma infestans*) sendo o primeiro cientista a descrever o protozoário (Kropf, 2009).

Durante essas investigações, Carlos Chagas examinou uma criança chamada Berenice, que apresentava alguns sintomas incomuns como febre, ingurgitação linfática generalizada e edema. Ao analisar seu sangue, identificou o protozoário, que havia descoberto anteriormente no inseto vetor, reconhecendo ali a existência de uma nova doença, a qual ficou conhecida como doença de Chagas (Santos et al 2022). Chagas publicou essas descobertas na revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, detalhando a morfologia e ciclo de vida do parasito do *T. cruzi*. O pesquisador faleceu em 1934, mas deixando o seu marco na história (Santos et al., 2022).

Após alguns anos foi constatado que a doença de Berenice não evoluiu para fase crônica da doença, tendo ela falecido devido a um acidente vascular cerebral em 1981. Contudo, a doença de Chagas continua sendo considerada grave e silenciosa, podendo comprometer seriamente a vida de muitos brasileiros. Estima-se que atualmente milhões de pessoas estejam infectadas com a *T. cruzi* (Garcia, 2009; Laporta et al., 2024 ).

### 2.2 Epidemiologia e Prevenção

No período da primeira metade do século XX, a doença de Chagas, ou popularmente chamada de “avexume”, acomete principalmente trabalhadores rurais (Kropf, 2009). Trata-se de uma enfermidade de evolução lenta e, muitas vezes, discreta, que leva gradualmente ao desgaste físico dos pacientes e, em muitos casos, ao óbito (Kropf, 2009).

O aumento da transmissão do *Trypanosoma cruzi* foi influenciado por diversos

fatores sociais e ambientais, como por exemplo fluxos migratórios desordenados, degradação dos ecossistemas, mudanças climáticas, saneamento básico precário, crescimento das populações urbanas e carência de condições básicas de vida, incluindo moradia adequada, e acesso à educação (WHO, 2012).

Nesse contexto, a doença de Chagas consolidou-se como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, principalmente na América do Sul e América Central, onde se concentram as áreas endémicas. Na América Latina, a doença ocupa o quarto lugar de maior impacto entre doenças parasitárias e infecciosas. Segundo a OMS aproximadamente oito milhões de pessoas estão infectadas com o protozoário *T. cruzi*, resultando em aproximadamente 10.000 óbitos anuais. Além disso, estima-se que 25 milhões de pessoas estejam em risco de contrair a infecção, evidenciando, assim, o caráter alarmante da doença (Matos et al., 2022).

No Brasil, a situação epidemiológica da Doença de Chagas (DC) apresenta particularidades regionais marcadas por desigualdades socioeconômicas, que contribuem para a elevada prevalência de doenças infectoparasitárias, especialmente entre grupos vulneráveis das regiões Norte, Nordeste, Meio-Norte e Centro-Oeste (Souza et al., 2020). As primeiras ações de controle vetorial surgiram na década de 1950, e o programa nacional estruturado foi implantado apenas em 1975. Naquele período, estimava-se que aproximadamente 6,5 milhões de pessoas estavam infectadas pelo *T. cruzi*, correspondendo a cerca de 4,2% da população brasileira (Aguiar et al., 2022; Vinhaes et al., 2002; Silveira et al., 1980). Com o avanço das estratégias de vigilância e controle, especialmente a redução de *Triatoma infestans*, observou-se expressiva queda na incidência e na mortalidade associadas à doença. Na década de 2000, a prevalência estimada foi de 2,4% (IC95%: 1,5–3,8), o que representava cerca de 4,6 milhões (IC95%: 2,9–7,2 milhões) de pessoas infectadas (Melo et al., 2014).

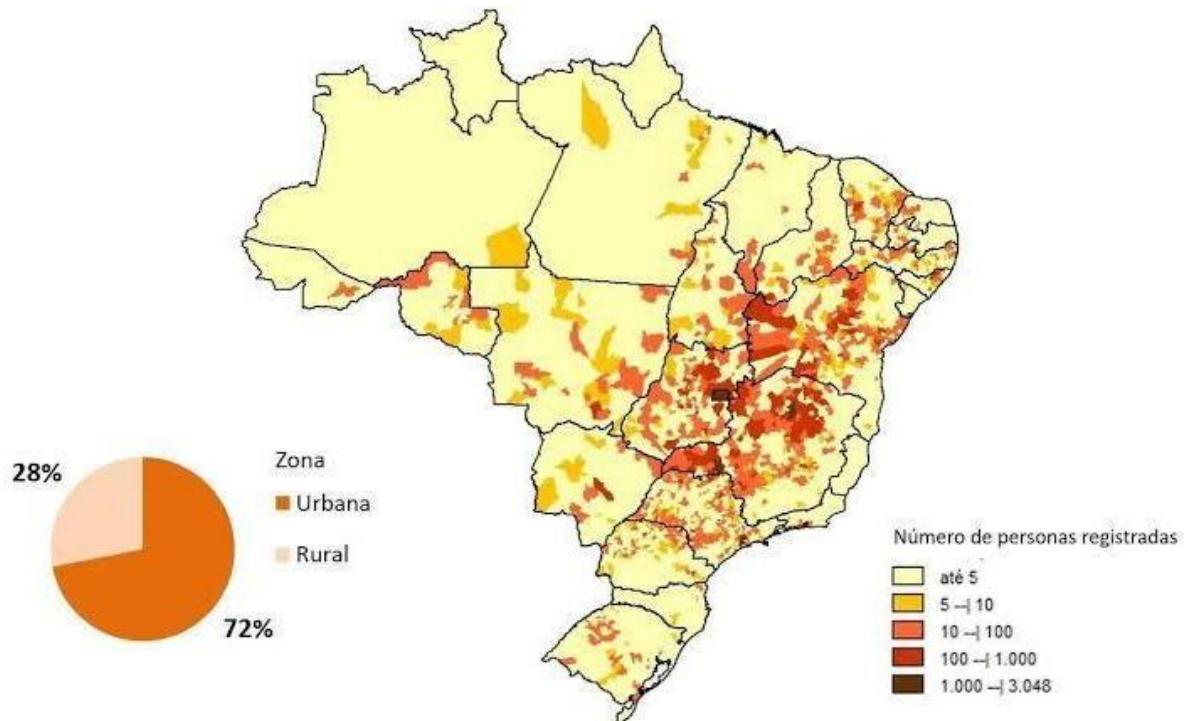
Entre 2001 e 2020, o número de casos registrados apresentou oscilações, com aumento entre 2005 e 2007, redução entre 2006 e 2009, novo crescimento a partir de 2010 e nova queda em 2020 (Pedrosa et al., 2021). Apesar dessa tendência geral de declínio, persistem desafios relacionados à testagem e à vigilância epidemiológica, dificultando a detecção precoce de surtos. Entre 2010 e 2020, foram notificados 2.777 casos agudos no país, incluindo 38 em Pernambuco (SINAN, 2021).

Os dados do SINAN apontam que, entre 2012 e 2021, o Brasil registrou média

anual de 297 casos, dos quais 95% ocorreram na região Norte, com destaque para o Pará, responsável por cerca de 75% dos registros. Nesse estado, aproximadamente 85% dos casos tiveram origem na transmissão oral, associada ao consumo de alimentos contaminados, como açaí e cana-de-açúcar (Matos et al., 2022; Oliveira et al., 2025). Na mesma região, observa-se o predomínio de indivíduos entre 20 e 59 anos (58%), autodeclarados negros (87%), e a via oral representou 83% dos casos. No Distrito Federal, por sua vez, destaca-se a segunda maior taxa de mortalidade do país, com 6,56 óbitos a cada 100.000 habitantes (Matos et al., 2022). A região Nordeste apresentou aumento de transmissão vetorial, favorecida pela precariedade das moradias rurais e proximidade com o habitat natural do vetor. De forma geral, cerca de 72% dos casos foram registrados em áreas urbanas, reflexo da migração populacional da zona rural, estimando-se que 500 mil pessoas infectadas pelo *T. cruzi* tenham se deslocado para centros urbanos (Brasil, 2020).

A Figura 1 apresenta a distribuição geográfica dos casos autorreferidos de Doença de Chagas no Brasil, com informações recebidas dos municípios de residência dos pacientes, conforme dados do Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) até dezembro de 2015. Na imagem observa-se concentração significativa nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste, especialmente nos estados de Minas Gerais, Bahia, Goiás, Piauí, Maranhão e Tocantins, com intensidade variável de até 5 casos (amarelo claro) a mais de 1.000 casos (vermelho intenso) (Brasil, 2020).

**Figura 1.** Mapa esquemático da distribuição de cadastro autorreferidos para a DC no segundo município de residência no Brasil em dezembro de 2015.



**Fonte:** Ministério da Saúde, Brasil, 2020.

Em 2023, foram registrados 130 casos de Doença de Chagas no país, dos quais 88% dos indivíduos estavam vivos no momento da notificação, enquanto 47 óbitos foram diretamente atribuídos à doença (Oliveira et al., 2025). No cenário global, estima-se que 8 a 12 milhões de adultos estejam acometidos pela infecção em diversas regiões, incluindo América do Norte, Japão, Europa e Austrália (OMS, 2022). Dessa forma, apesar dos avanços no controle vetorial, fatores como desigualdade social, destruição do habitat do vetor e migração populacional continuam favorecendo a persistência e a expansão da doença para áreas urbanas, tornando a Doença de Chagas um desafio global de saúde pública (Vilhena et al., 2020).

O impacto da doença também pode ser mensurado em anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs). Mundialmente, estima-se que a doença resulte em uma perda global de 806.170 DALYS. Somente na América Latina, são aproximadamente 752.000 DALYS (Andrade et al., 2023). No Brasil, a doença representou a maior carga de anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs) entre todas as Doenças Tropicais Negligenciadas, com destaque aos estados de Goiás (614,4 DALYs/100

mil hab.), Minas Gerais (433,7) e Distrito Federal (430,0) (Martins et al., 2018). Essa carga foi mais expressiva entre homens, crianças menores de 1 ano e idosos com mais de 70 anos, refletindo tanto a persistência de novas infecções quanto os efeitos a longo prazo da forma crônica da enfermidade.

Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem a forma crônica grave da doença, com acometimento cardíaco com alta mortalidade, evoluindo para cardiopatia dilatada, arritmias, disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e até problemas graves gastrointestinal e nervoso (Bonney et al., 2019). Durante os anos de 2017 e 2019, foram registradas 4.407 internações hospitalares por DC Gastrointestinal (DC-GI) no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a maioria com predomínio das formas graves, como megaesôfago (56,7%) e megacôlon (29,2%), muitas (60%) em caráter emergencial, o que evidencia diagnóstico tardio e altos custos hospitalares (Bierrenbach et al., 2022). A taxa de mortalidade hospitalar analisada foi de 5,8%. Entre os pacientes internados em unidades de terapia intensiva, esse índice foi substancialmente mais elevado, alcançando 14,3% dos casos, o que evidencia o impacto clínico das formas graves da doença e reforça a importância do acompanhamento precoce e contínuo (Andrade et al., 2023). A idade média dos pacientes internados foi superior a 60 anos, configurando-se como um importante fator de risco.

Em relação aos custos, o valor médio por internação foi de US\$ 553,15, resultando em um gasto anual de aproximadamente US\$ 812 mil para o SUS, porém depende da região, os pacientes hospitalizados por DC-GI eram residentes em um total de 1.585 dos 5.571 municípios brasileiros, cerca de US\$ 462,81 na região Centro-Oeste a US\$ 614,22 na região Sul. Internações associadas a procedimentos cirúrgicos apresentaram custo até cinco vezes superior ao das intervenções exclusivamente clínicas, com valores médios de US\$881,04 e US\$194,91, respectivamente (Andrade et al., 2023). Apenas na fase crônica, o custo anual médio por paciente hospitalizado varia amplamente dependendo do país, oscilando de US\$25,47 a US\$18.823,74, com mediana de aproximadamente US\$324,44 por ano. O custo hospitalar vitalício por paciente pode alcançar US\$14.351,68, especialmente em casos com insuficiência cardíaca (Andrade et al., 2023).

Na fase cardíaca crônica, a cardiomiopatia chagásica é a principal responsável pela mortalidade, na qual há o comprometimento do tecido cardíaco,

resultando em arritmias graves, insuficiência cardíaca progressiva, bloqueio de condução ou até evoluir para óbito. Em casos com sintomas mais graves, pode haver necessidade de realização de transplante cardíaco ou do implante do marca-passos. Essa forma de manifestação dos sintomas é responsável por 80% das mortes relacionadas à doença de chagas, sendo assim considerada como a principal causa de mortalidade da doença (Andrade et al., 2023) (Tameirão et al., 2021).

Diante desse cenário, a prevenção da doença exige múltiplas estratégias, adaptadas às diferentes formas de transmissão. A eliminação dos triatomíneos em domicílios por meio de inseticidas e melhoria das condições habitacionais representa medida fundamental (Amato et al., 2000). No contexto da transmissão congênita, a prevenção baseia-se na detecção precoce da infecção em gestantes, através dos testes diagnósticos, para que se possa iniciar o tratamento ainda durante a gestação (Amato et al., 2000).

Os casos de transmissão oral representam um desafio particular, pois podem ocorrer de forma esporádica e imprevisível. Nesse cenário, medidas como o saneamento básico, a higienização rigorosa dos alimentos e o cozimento adequado são essenciais, principalmente em áreas endêmicas. Um exemplo dessas medidas é a pasteurização da polpa de açaí, prática fundamental para reduzir o risco de transmissão da doença, uma vez que esse produto é amplamente comercializado e transportado da região Amazônica para outros estados e até para o exterior (Amato et al., 2000). Já a transmissão transfusional foi bastante reduzida no Brasil com a triagem rigorosa em doadores de sangue, mas permanece relevante em países não endêmicos. Por fim, quanto à transmissão por transplante de órgãos, recomenda-se triagem sorológica de doadores e receptores, acompanhamento clínico e tratamento precoce em casos de reativação (Dias, 2006).

### **2.3 Ciclo Biológico e Formas de Transmissão**

O *T. cruzi* é um protozoário muito antigo, uma vez que foi encontrado em múmias de cerca de 9.000 anos, as quais pertenciam a uma civilização chamada chinchorro, que apresentavam distribuição nas regiões costeiras do Peru e Chile. Alguns testes moleculares foram realizados nessas múmias, estimando-se

prevalência de 40% do protozoário, evidenciando assim que a transmissão da doença estava muito ativa (Zingales et al., 2022).

Esse parasito é digenético, ou seja, necessita parasitar dois hospedeiros para completar seu ciclo biológico, sendo um deles, o hospedeiro invertebrado, como os insetos vetores (ordem Hemiptera, família Reduviidae e subfamília Triatominae) e o outro, o hospedeiro vertebrado, como os mamíferos silvestres (Dias, et al., 1997) (zingales et al., 2022) (Macedo, Pena 2022).

O *T. cruzi* apresenta diferentes formas evolutivas ao longo de seu ciclo biológico, que envolve dois hospedeiros: um invertebrado (vetor) e um vertebrado (hospedeiro definitivo). No vetor, o desenvolvimento ocorre de forma extracelular, enquanto no hospedeiro vertebrado, o parasita se multiplica intracelularmente (WHO, 2021).

No triatomíneo, conhecido como barbeiro, o *T. cruzi* pode ser encontrado em duas formas principais: a epimastigota, que predomina nas porções médias do tubo digestivo, onde se multiplica por divisão binária; e a tripomastigota, localizada principalmente na porção distal do intestino e nos túbulos de Malpighi, sendo esta a forma infectante para o hospedeiro vertebrado. Essa forma é eliminada com as fezes e urina do vetor, geralmente durante ou após o repasto sanguíneo, favorecendo a penetração do parasita na pele do hospedeiro, especialmente quando há coceira no local da picada (WHO, 2021).

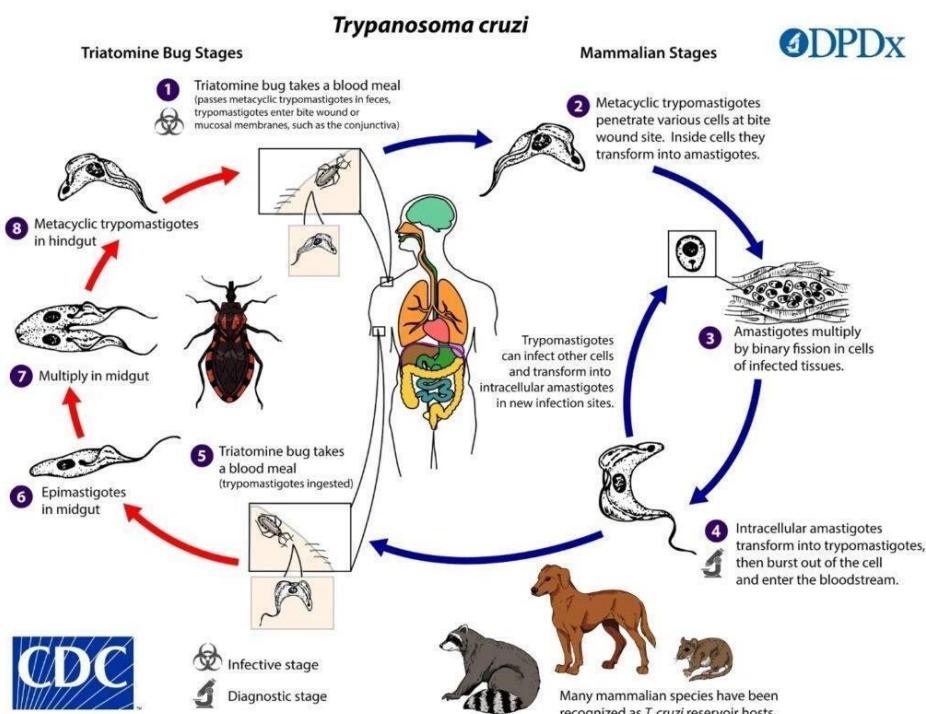
Como ilustrado na Figura 2, o ciclo no vetor tem início quando este se alimenta do sangue de um hospedeiro vertebrado infectado, ingerindo as formas tripomastigotas sanguíneas (Figura 2 – parte 5). No interior do inseto, essas formas chegam à porção anterior do trato digestivo, onde se diferenciam em epimastigotas (Figura 2 – parte 6). Essas, ao chegarem ao intestino médio, sofrem modificações morfológicas e funcionais, com parte sendo degradada pela digestão, enquanto outras se multiplicam por divisão binária (Figura 2 – parte 7). Posteriormente, algumas se transformam em tripomastigotas metacíclicas, forma infectante que se aloja na região retal do barbeiro (Figura 2 – parte 8) e é eliminada junto às excretas.

Ao atingir o hospedeiro vertebrado, o tripomastigota metacíclico penetra na pele ou mucosas (Figura 2 – parte 2), invade células do tecido subcutâneo e se transforma na forma amastigota, que se multiplica intracelularmente (Figura 2 – parte 3). Após replicação, os amastigotas se diferenciam novamente em

tripomastigotas, que são liberados no interstício, alcançando a corrente sanguínea e podendo invadir outros tecidos e órgãos (Figura 2 – parte 4) (Sanches, 2025).

O *T. cruzi* circula naturalmente entre morcegos, roedores, tatus, animais domésticos, entre outros vertebrados silvestres e sinantrópicos, constituindo um reservatório diverso (Figura 2 – parte 4). Estudos indicam que as trocas genéticas do parasita nos hospedeiros vertebrados e invertebrados contribuem para sua heterogeneidade genética, refletida na existência de diferentes cepas e linhagens circulantes. A distinção entre essas linhagens é de grande importância, pois pode ajudar a explicar as variações na apresentação clínica da doença e contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes no futuro (Sanches, 2025).

**Figura 2:** Ciclo biológico do *Trypanosoma cruzi*.



Fonte: Atlas parasitologia, projeto de extensão universitária, UNIFAL MG .

Assim, em hospedeiros vertebrados, as diferentes formas de *T. Cruzi* podem ser encontradas em diversos sítios de acordo com a fase da doença. Na fase aguda, por exemplo, tem prevalência da forma tripomastigota sanguínea na circulação e da forma amastigota nas células dos músculos esqueléticos e lisos, músculo cardíaco, sistema fagocítico mononuclear, linfonodos, fígado e baço. Na fase crônica, a forma

amastigota prevalece principalmente no tecido cardíaco e/ou no músculo liso do aparelho digestório (Rodrigues, 2022).

Para o hospedeiro vertebrado, a transmissão do protozoário na sua forma de tripomastigota metacíclica ocorre por diferentes vias, como a vetorial e a oral. Entretanto, a transmissão do protozoário na sua forma de tripomastigota sanguínea e/ou amastigota ocorre por meio da via vertical, por transplantes de órgãos sólidos, medula óssea, transfusão sanguínea ou por via ocupacional. A via vetorial ocorre principalmente quando as fezes do triatomíneo infectado entram em contato com a pele lesionada no ato de coçar, decorrente da picada, ou com as mucosas (López-Vélez et al., 2019). Outra via é a transmissão vertical, que ocorre, principalmente, por via transplacentária, podendo acontecer durante a gestação ou o parto. A infecção também pode ocorrer durante a amamentação, caso haja sangramento mamilar, mas não diretamente pelo leite (Brasil, 2024).

Adicionalmente, a transmissão por transplantes envolve a transferência de órgãos ou tecidos de doadores infectados a receptores saudáveis, enquanto a transmissão ocupacional pode ocorrer pelo contato com culturas, sangue infectado ou fezes de triatomíneos contaminados. (Brasil, 2024). Contudo, a forma de infecção mais comum atualmente é a transmissão oral, que ocorre pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminadas com fezes de triatomíneos ou secreções de reservatórios infectados, estando frequentemente associada a surtos (Brasil, 2024). Uma vez na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado, o tripomastigota atravessa a parede capilar, e entram nas células hospedeiras. Uma vez dentro da célula, as formas tripomastigotas se transformam rapidamente nas células do tecido em amastigotas, e se multiplicam a cada 12 horas por divisão binária. Essa célula suporta até 500 amastigotas antes de se romper (Nogueira, Cohn, 1976; Oliveira, 1948). Adicionalmente, estudos *in vitro* sugerem que a entrada dos parasitos na forma amastigota pode ocorrer nas células por endocitose, sendo envolvidos por uma membrana que após duas horas se rompe, liberando-os no citoplasma (Silva et al., 2021).

O *T. cruzi* apresenta uma alta resistência e infectabilidade, uma vez que consegue se manter vivo e infectante nas fezes do triatomíneo no ambiente por dias, e até mesmo se o triatomíneo estiver morto (Alvarenga, Marsden 1975) (Ungría, 1969). Contudo, em ambientes com pH muito ácidos ou básicos, com valores

distantes do ideal para *T. cruzi* (pH entre 7.2 e 7.3), podem causar a morte do parasito (Abras et al., 2024).

#### **2.4 Patogênese e Imunopatologia**

O processo patológico da doença de Chagas é caracterizado por sua complexidade, pois depende de fatores como a imunidade do paciente, o grau de inflamação e a intensidade da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. Nas primeiras semanas após a infecção, estabelece-se a forma aguda da doença. Nessa, o parasita inoculado se replica e, na forma de tripomastigota, invade diferentes tipos celulares, como células endoteliais, fibroblastos, miócitos e neurônios (Bonney et al., 2018).

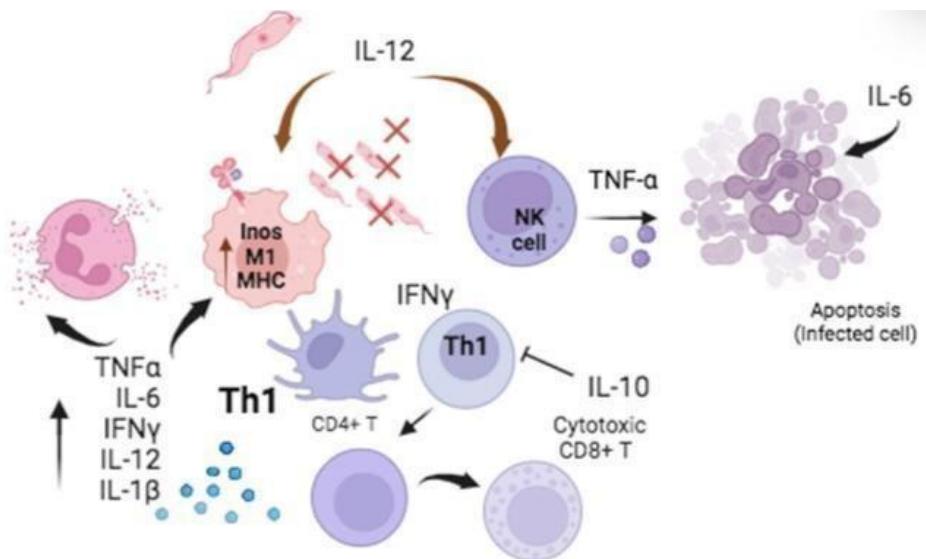
A primeira defesa do organismo é representada pela resposta imune inata, composta por barreiras físicas e químicas, além de macrófagos, células NK e células dendríticas. No caso da infecção pelo *T. cruzi*, essas células desempenham um importante papel, pois intensificam a inflamação e regulam as citocinas inflamatórias. Os fagócitos, como os macrófagos por exemplo, possuem maior número de receptores de reconhecimento padrão (PRRs), o que ativa diversos fatores de transcrição ligados à inflamação (Mazliah et al., 2020). Esses receptores reconhecem padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs); induzindo a expressão de genes que se relacionam com a inflamação (Alves , 2022; Mazliah et al., 2020).

Entre os PRR, destacam-se os Toll-like receptor (TLRs), por possuírem alta sensibilidade maior a fatores microbianos. Esses receptores ativam vias de sinalização por meio do domínio Toll/interleucina-1 receptor (TIR). A interação de PAMPs e DAMPs com TLR, durante a infecção, leva a produção de citocinas inflamatórias, como IFN, TNF, IL-12, IL-1 $\beta$  e IL-6, que estimulam macrófagos e cardiomiócitos infectados (Alves, 2022). Isso resulta na liberação de quimiocinas pró-inflamatórias (CCL2, CCL3, CXCL10 e CXCL9) e de óxido nítrico, que em conjunto causam destruição de células, como os miócitos. Essas células acabam substituídas por colágeno, o que favorece a fibrose e o remodelamento cardíaco (Fonseca, 2020).

Nessa fase, a resposta imune do tipo Th1 é ativada. Dessa forma, linfócitos T CD4+ produzem IFN e TNF, que estimulam macrófagos e células NK a combater o parasita intracelularmente. Os macrófagos liberam IL-12, por exemplo, que é

essencial no combate ao *T. cruzi*, pois estimula a diferenciação de linfócitos T CD4+ em células Th1 e aumenta a produção de IFN. Além disso, macrófagos ativados liberam TNF e óxido nítrico, que também ajudam na eliminação do parasita. Já as células NK contribuem produzindo IFN e exercendo ação citotóxica (Alves, 2022) (Acevedo et al., 2018). Assim, a resposta Th1 é fundamental para controlar a fase aguda da doença, mas sua ativação excessiva pode causar destruição tecidual (Silva et al., 2001) (Acevedo et al., 2018). Esse processo pode ser melhor visualizado na Figura 3, que resume as principais citocinas e células envolvidas na imunopatogênese da Doença de Chagas. Clinicamente, a fase aguda é caracterizada por febre alta e persistente (entre 38,5°C e 39°C), podendo apresentar picos vespertinos por até 12 semanas. Essa fase é marcada por intensa parasitemia e imunossupressão induzida pelo parasito, o que contribui para o surgimento da fase crônica (Dias et al., 2016).

**Figura 3 -** Funções de citocinas na imunopatogênese da doença de Chagas.



Fonte: Alba-Alvarado et al., 2024

Em relação a fase crônica, observa-se que o *T. cruzi* apresenta tropismo pelas fibras cardíacas, a qual pode estar relacionada a mecanismos de reparo da membrana plasmática, o que ajuda a explicar por que o coração é o órgão mais afetado. A inflamação nesse estágio leva à presença de células mononucleares nas fibras musculares cardíacas, causando lesões como miocitólise, vacuolização e degeneração miofibrilar (Bonney et al., 2018). Além disso, ocorre liberação de

citocinas, quimiocinas, ativação do sistema complemento e agregação plaquetária. Há também ação de outras células, como os macrófagos, que por estarem ativados, produzem espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio, que auxiliam na eliminação do parasita, mas também contribuem para o dano celular. Em miócitos cardíacos, por sua vez, o *T. cruzi* pode induzir produção de ROS mitocondrial, ativando genes pró-inflamatórios (Bonney et al., 2018).

O sistema imune adaptativo também participa desse processo, atuando de forma mais específica, por meio da apresentação de抗ígenos feita pelas células dendríticas aos linfócitos T através do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) (ABBAS et al., 2019). A resposta adaptativa, como consequência, envolve secreção de anticorpos, fagocitose dos patógenos e na morte celular através da citotoxicidade (ABBAS et al., 2019). Em relação aos linfócitos CD4+, estes reconhecem抗ígenos apresentados pelo MHC de classe II, enquanto os CD8+ reconhecem os do MHC classe I. Uma vez ativados, os linfócitos T desencadeiam respostas que incluem a ativação da resposta Th2, que estimula linfócitos B, produção de anticorpos e liberação de citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (Alves, 2022).

Na fase crônica da doença de Chagas, caracteriza-se por uma intensa inflamação e desregulação do equilíbrio entre fatores anti-inflamatórios e pró-inflamatórios, o que contribui para o desenvolvimento da miocardiopatia chagásica (Fonseca, 2020). Nessa fase, predominam os monócitos (cerca de 50% das células imunes), linfócitos T, principalmente CD8+. Em pacientes com cardiopatia chagásica, observa-se aumento de IFN e TNF, que agravam o dano ao miocárdio, podendo levar à fibrose e ao remodelamento cardíaco (Alves, 2022).

As manifestações clínicas variam: a fase crônica pode ser indeterminada, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva (WHO, 2021). A forma cardíaca é caracterizada por alterações eletrocardiográficas típicas da Doença de Chagas, tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos (Brasil, 2023). Além disso, alterações do ritmo e da condução elétrica são frequentes, incluindo arritmias, que podem surgir mesmo sem disfunção ventricular evidente. As principais características são fibrose intensa no coração e dilatação ventricular, que pode levar à formação de aneurismas (Dias et al., 1985).

Outro processo importante é a apoptose, induzida pelas células TCD8+ em decorrência da infecção pelo *T. cruzi* tanto em células cardíacas quanto no sistema

imune. Essa morte celular programada é mediada por sinais pró-apoptóticos e resulta em destruição de linfócitos CD4+ e cardiomiócitos, enfraquecendo a defesa contra o parasita e favorecendo sua persistência (Decote-Ricardo et al., 2017). A apoptose pode ocorrer pela via extrínseca (mediada por receptores como Fas/FasL) ou pela via intrínseca (estresse mitocondrial e excesso de radicais livres), ambas levando à ativação de caspases (Chaves, 2009). Esse processo contribui para a fibrose e insuficiência cardíaca.

A fibrose miocárdica, por sua vez, está diretamente relacionada ao estágio da doença crônica e a gravidade da cardiomiopatia chagásica, além de estar associada ao risco de arritmias. Quanto mais avançada a doença, maior a quantidade de fibrose observada, que decorre tanto da inflamação crônica quanto de edema do miocárdio (Rochitte, 2021).

As metaloproteinases (MMPs) também desempenham papel importante nesse processo. Essas enzimas regulam a remodelação da matriz extracelular, mas seu desequilíbrio contribui para a progressão da doença. Níveis elevados de MMP-2 e MMP-9 foram observados em pacientes com formas cardíacas e indeterminadas da Doença de Chagas (Santos et al., 2021). O estresse oxidativo induzido pelo *T. cruzi* em cardiomiócitos gera espécies reativas de oxigênio que danificam o DNA e ativam vias de morte celular, contribuindo para o remodelamento cardíaco e a fibrose. Além disso, receptores como MR, AMPK, Arg1, PPARs e STAT6 estão associados a respostas imunorregulatórias e ao remodelamento da matriz extracelular. Quando essa resposta persists, pode evoluir para fibrose cardíaca e agravar a progressão da fase crônica da doença (Alba-Alvarado et al., 2024).

## **2.5 Diagnóstico e Tratamento**

Atualmente, o Brasil enfrenta dificuldades na realização de testes sorológicos durante a fase aguda da doença, principalmente pela ausência de kits comerciais devidamente registrados e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), além da dificuldade de obtenção de amostras de controle positivas para IgM. Então, recomenda-se tradicionalmente a utilização da metodologia de imunofluorescência indireta (IFI) para detecção de IgM em laboratórios de referência, além de outras técnicas complementares (Ministério da Saúde, 2014). Além disso, continuam sendo utilizadas as metodologias convencionais, como a imunofluorescência indireta (IFI) para detecção de IgG, a hemaglutinação indireta

(HAI) e o ensaio imunoenzimático (ELISA) (Luquetti et al., 2011). Na fase crônica da Doença de Chagas, a manifestação pode ser indeterminada, ou apresentar-se com acometimento cardíaco, digestivo ou ambas as formas, cardiodigestiva (WHO et al., 2021). O diagnóstico nessa etapa baseia-se principalmente em testes sorológicos, que devem combinar métodos de alta sensibilidade e alta especificidade, como HAI, IFI, ELISA e quimioluminescência.

Para o diagnóstico inicial do CCC o eletrocardiograma (ECG) convencional é recomendado, por sua ampla disponibilidade e alta sensibilidade e especificidade (próximas de 90%), para identificação da CCC em pacientes com infecção crônica pelo *Trypanosoma cruzi* (Ministério da Saúde, 2005). Contudo a confirmação laboratorial da cardiopatia chagásica crônica ocorre quando dois testes sorológicos distintos, seja por princípios diferentes ou por diferentes preparações antigênicas, apresentam resultados positivos (Ministério da Saúde, 2005).

O tratamento da doença de Chagas baseia-se na terapia antitripanossômica, e é realizada com os medicamentos benznidazol ou nifurtimox, ambos eficazes contra o *T. cruzi*. Na fase aguda, esses fármacos apresentam taxas de cura entre 60% e 90%, o que reforça a importância de iniciar o tratamento imediatamente após a confirmação do diagnóstico, prevenindo a progressão da enfermidade (Bern, 2015). Contudo, ao alcançar a fase crônica, a taxa de cura diminui para cerca de 20% a 30%. Portanto, nessa etapa, o principal objetivo da terapia é reduzir a carga parasitária, e assim, contribuir para retardar a evolução da doença (Montgomery; Bern, 2007).

## **2.6 GALECTINAS**

Até o momento foram descritas cerca de quinze galectinas, nomeadas de acordo com a ordem de descoberta. Elas pertencem à família das lectinas, um grupo de proteínas especializadas no reconhecimento e ligação a carboidratos, principalmente  $\beta$ -galactosídeos, e atuam tanto no interior quanto no exterior das células (Ferreira et al., 2024). As galectinas não possuem atividade enzimática, desempenhando exclusivamente a função de reconhecimento de glicanos específicos. Trata-se de uma família de proteínas evolutivamente conservadas, capazes de identificar padrões de açúcares (glicocódigos) presentes nas membranas celulares ou na matriz extracelular (Vázquez et al., 2023). Esse reconhecimento ocorre por meio de uma região funcional de aproximadamente 130

aminoácidos, conhecida como domínio de reconhecimento de carboidratos (CRD).

Quanto a características estruturais, as galectinas podem apresentar três formas principais. Os protótipos possuem apenas um CRD, que geralmente formam homodímeros, exceto a Galectina-5, que se mantém monomérica. As galectinas de repetição em tandem apresentam dois domínios CRD diferentes conectados por uma sequência peptídica flexível (Vázquez et al., 2023). Já as quiméricas são compostas por um monômero com um CRD na extremidade C-terminal associado a uma cauda polipeptídica rica em glicina e prolina na região N-terminal, o que permite a formação de oligômeros. A única galectina conhecida com essa estrutura é a Galectina-3 (Vásquez et al., 2023). As galectinas são expressas em diferentes tecidos e células, e suas funções variam de acordo com a localização, como mostrado no quadro 1. Em células imunes, por exemplo, a Galectina-3 está associada à fibrose, inflamação e metástase, enquanto a Galectina-9 participa da regulação das respostas Th1, Th2 e da apoptose. Além disso, as galectinas 1, 3 e 9 atuam de forma importante na modulação das respostas imune inata e adaptativa. Alterações na expressão dessas proteínas estão relacionadas a diversas doenças, incluindo enfermidades cardiovasculares, trombose, aterosclerose, diabetes e processos inflamatórios crônicos (Mansour et al., 2022).

Na inflamação, o efeito das galectinas pode ser pró ou anti-inflamatório, dependendo do seu subtipo e o contexto celular. A Galectina-1 apresenta perfil anti-inflamatório, favorecendo a polarização de macrófagos para o fenótipo M2. Já a Galectina-3 exerce papel pró-inflamatório, recrutando monócitos e neutrófilos, enquanto a Galectina-9 atua como reguladora, limitando a inflamação excessiva. Na Doença de Chagas, por exemplo, a Galectina-1 contribui para a redução da inflamação, enquanto a Galectina-3 intensifica o processo inflamatório (Mansour et al., 2022). Atualmente, a Galectina-3 tem recebido destaque como biomarcador de fibrose e progressão da Doença de Chagas, já que níveis elevados dessa proteína estão associados a formas mais graves da doença, tornando-a um alvo promissor para estudos (Pedrosa RC, 2021).

**Quadro 1:** Atividade das galectinas 1, 3, 8 e 9 relacionadas à resposta imune.

Lectinas	Ação	Células envolvidas	Papel na imunidade
Galectina-1	Ligando-se a glicanos $\beta$ -galactosídeos, estimulando e modulando adesão celular e induzindo apoptose de linfócitos T ativados.	Linfócitos T, células dendríticas, macrófagos, células endoteliais.	Atua como regulador imunossupressor, reduz a inflamação excessiva e promove tolerância imunológica.
Galectina-3	Participa da adesão célula-matriz, também na fagocitose, e na ativação de macrófagos .	Macrófagos, neutrófilos, células epiteliais, fibroblastos	Apresenta ação pró-inflamatória ativa fagocitos e estimula a resposta contra patógenos, sendo muito associada à fibrose.
Galectina-8	Funciona como um sensor de danos nas membranas que abrigam patógenos; induz autofagia; regula adesão e a migração celular e regula a produção de citocinas.	Células epiteliais, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, linfócitos T.	Favorece eliminação de patógenos intracelulares e regula intensidade da inflamação para evitar dano excessivo.
Galectina-9	Interage com receptor TIM-3 em células T, induzindo a apoptose e regula a migração celular.	Linfócitos T (Th1, Th17), células NK, células dendríticas, macrófagos	Controla a inflamação, promove tolerância e reduzir o dano tecidual.

**Fonte:** (Liu , Stowell 2025).

## 2.7 Galectina-3 no processo de Imunopatogênese

Na doença de Chagas, a resposta inflamatória é decorrente da invasão das células do hospedeiro pelo *T. cruzi* que pode resultar em fibrose e necrose, principalmente no tecido cardíaco. Esse processo envolve a ativação de linfócitos T, macrófagos e outras células imunes, que liberam citocinas pró-inflamatórias, como IFN e TNF. Embora importantes para o controle do parasita, essas moléculas também contribuem para o dano tecidual (Kierszenbaum, 2007).

Nesse contexto, as galectinas desempenham papel central na modulação da resposta imune e na imunopatogênese da doença. Entre elas, a galectina-3 se destaca por sua estreita relação com processos de fibrose, remodelamento cardíaco e regulação da inflamação. Estudos experimentais mostram que sua presença pode favorecer a deposição de matriz extracelular e colágeno, intensificando a inflamação e o processo fibrótico (Kierszenbaum, 2007).

A galectina-3 possui funções tanto intracelulares quanto extracelulares. No citoplasma, pode translocar para o núcleo e estimular a produção de citocinas, além de influenciar a quimiotaxia e a autofagia. Em relação à apoptose, a forma intracelular interage com a proteína antiapoptótica BCL-2, inibindo a morte de linfócitos T, enquanto a forma extracelular pode induzir apoptose dessas células por meio da proteína Alix, além de ativar receptores como TCR e PRR (Liu , Stowell 2023).

Adicionalmente, nas células B, a galectina-3 intracelular inibe a diferenciação em plasmócitos produtores de IgA. Já a forma extracelular interage com glicanos de superfície, como CD22 e CD45, modulando receptores BCR e prejudicando a ativação e diferenciação dessas células. Além disso, a galectina-3 atua como DAMP, sendo liberada por células lesadas e sinalizando ao sistema imune a ocorrência de injúria tecidual. Como consequência, ocorre ativação da imunidade inata, com recrutamento de macrófagos e liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias, como IL-12, IL-10 e IL-23 (Liu , Stowell 2023). Desse modo, a galectina-3 desempenha papel duplo na doença de Chagas: de um lado, auxilia na modulação da resposta imune contra o *T. cruzi*; de outro, contribui para processos de inflamação exacerbada, fibrose e remodelamento cardíaco, características marcantes da fase crônica da doença (Liu, Stowell 2023).

## **2.8 Galectina-3 como marcadores de diagnóstico e prognóstico**

A galectina-3 é uma proteína amplamente estudada como biomarcador, principalmente em doenças cardiovasculares. Em 2014, foi aprovada pela FDA como marcador adicional para estratificação de risco em insuficiência cardíaca (IC). Apesar de sua baixa especificidade, uma vez que pode estar elevada em outras condições, sua utilização é aceita pela Sociedade Europeia de Cardiologia e pela AHA/ACC/HFSA American Heart Association (AHA) Colégio Americano de Cardiologia (ACC) Sociedade Americana de Insuficiência Cardíaca (HFSA) como ferramenta complementar no acompanhamento da IC (Moura , 2021) (Zaborska et al., 2023).

Níveis elevados de galectina-3 têm sido associados à disfunção diastólica precoce, fibrose miocárdica difusa e pior prognóstico em pacientes com IC. Na fase aguda, altos valores desse biomarcador predizem remodelamento ventricular, fibrose e mortalidade precoce, enquanto, na fase crônica, relacionam-se à menor capacidade funcional, pior resposta à reabilitação e maior risco de morte (Zaborska et al., 2023).

Por sua vez, em pacientes com doença de Chagas crônica, a galectina-3 apresenta papel ainda mais relevante. Seus níveis elevados estão diretamente relacionados à inflamação persistente, fibrose do miocárdio e disfunção ventricular progressiva, fatores que contribuem para a evolução desfavorável da cardiopatia chagásica, incluindo insuficiência cardíaca avançada e morte súbita (Zaborska et al., 2023).

Portanto, a galectina-3 representa um biomarcador promissor tanto para a detecção precoce de alterações estruturais quanto para o prognóstico da insuficiência cardíaca. Seu maior desafio permanece sendo a baixa especificidade, mas sua integração a painéis de marcadores pode aprimorar a avaliação clínica, especialmente em doenças como a cardiopatia chagásica, em que a fibrose é determinante para a evolução da doença (Zaborska et al., 2023).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a relação entre os níveis de galectina-3 e o comprometimento cardíaco na fase crônica da Doença de Chagas, com ênfase em suas implicações prognósticas e terapêuticas.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar evidências científicas sobre a expressão de galectina-3 em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.
- 2) Investigar o potencial da galectina-3 como biomarcador prognóstico na Doença de Chagas crônica, especialmente em relação à progressão da insuficiência cardíaca e risco de mortalidade.
- 3) Explorar possíveis implicações terapêuticas associadas à modulação da galectina-3 no manejo clínico da cardiopatia chagásica.

#### 4 METODOLOGIA

A revisão seguiu as diretrizes metodológicas propostas por Whittemore e Knafl (2005) e atualizada por Oermann e Knafl (2021), sendo orientada pela estratégia PICO, onde: P (População) foram os pacientes com Doença de Chagas na fase crônica com comprometimento cardíaco; I (Intervenção/Indicador): avaliação dos níveis séricos de gal-3; C (Comparação): Foi realizada uma análise comparativa entre os níveis de gal-3 entre os participantes do estudo que apresentaram CCC e o grupo controle; e O (Desfecho): evidência de correlação com gravidade da cardiopatia, risco de mortalidade e/ou respostas terapêuticas.

A questão norteadora da pesquisa, elaborada com base no modelo PICO, foi: “Qual é a relação entre os níveis de galectina-3 e o comprometimento cardíaco em pacientes com Doença de Chagas crônica, e quais são suas implicações prognósticas e terapêuticas?”

Com relação à estratégia de busca, foi realizado um levantamento sistematizado nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, LILACS, Scopus, Web of Science e SciELO. A combinação de descritores controlados (DeCS/MeSH) e palavras-chave livres incluiu: (“Chagas Disease” OR “*Trypanosoma cruzi*” OR “Cardiomyopathy, Chagas”) AND (“Galectin-3” OR “LGALS3”) AND (“Biomarkers” OR “Prognosis” OR “Heart Failure”). Os estudos primários (ensaios clínicos, estudos observacionais, coortes ou casos-controle), publicados nos últimos 25 anos (2000 a 2025) e redigidos em inglês, espanhol ou português, foram incluídos nas análises.

Quanto aos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados como inclusão: 1) estudos originais com abordagem quantitativa que investigaram a expressão ou os níveis séricos de galectina-3 em pacientes com cardiopatia chagásica crônica; 2) estudos que analisaram a correlação com desfechos clínicos (gravidade, mortalidade, função cardíaca, resposta terapêutica). Foram excluídas: 1) revisões de literatura, cartas ao editor, relatos de caso, estudos com modelo animal ou *in vitro*; e 2) estudos sem relação com a Doença de Chagas ou que abordaram outras causas de cardiomiopatia.

A coleta e análise dos dados foram realizadas em três etapas, sendo a primeira baseada na leitura dos títulos, a segunda na avaliação dos resumos e, por fim, a terceira com a leitura completa dos artigos selecionados nas duas primeiras

etapas. Os dados extraídos foram organizados em uma ficha contendo: autor, ano, país, delineamento do estudo, características da população, método de dosagem da galectina-3, desfechos avaliados e principais resultados. A análise foi descritiva e sintética, buscando identificar padrões, convergências e lacunas nas evidências disponíveis. Os resultados foram apresentados em forma de quadro e narrativa descritiva. A discussão foi baseada na comparação entre os achados dos estudos incluídos e as implicações clínicas e científicas desses resultados para o prognóstico e o manejo da cardiopatia chagásica crônica.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão integrativa da literatura, permitindo a síntese das evidências científicas disponíveis sobre a relação entre os níveis de galectina-3 e o comprometimento cardíaco na fase crônica da Doença de Chagas (DCC), com foco em aspectos prognósticos e terapêuticos. Foram identificados inicialmente 71 artigos na revisão. Na base PubMed, foram encontrados 43 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, 34 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, sendo na maioria estudos com modelo animal, *in vitro*, revisões bibliográficas ou que não avaliavam a Galectina-3 em pacientes com Doença de Chagas. Assim, nove artigos foram selecionados para leitura completa. Destes, quatro foram excluídos por não apresentarem resultados compatíveis com o objetivo da pesquisa, restando cinco artigos que foram incluídos nos resultados.

Na base LILACS, foram identificados 10 artigos, dos quais cinco eram duplicados da base PubMed e três foram excluídos por não seguirem o modelo PICO ou por serem estudos experimentais. Ao final, um artigo foi incluído.

Na Web of Science, foram encontrados 18 artigos, sendo 10 duplicados em relação às outras bases. Após a triagem dos títulos e resumos, sete artigos foram excluídos por utilizarem modelos animais, análises genéticas ou revisões sem dados experimentais. O único artigo restante já havia sido incluído anteriormente a partir da PubMed, portanto nenhum novo artigo foi adicionado desta base. Ao final do processo de seleção, após a exclusão de duplicatas e leituras completas, seis artigos foram incluídos na revisão final.

Os estudos revisados apresentam resultados relevantes, mas também divergentes, quanto ao papel da galectina-3 na cardiomiopatia chagásica crônica. Luquetti e colaboradores (2022), por exemplo, avaliaram quatro biomarcadores em pacientes com Doença de Chagas crônica, buscando compreender sua relação com a progressão clínica ao longo do tempo. O estudo acompanhou 103 indivíduos soropositivos para *Trypanosoma cruzi* em dois momentos distintos, com intervalo médio de 11 anos entre as coletas. No início, 52 pacientes apresentavam a forma indeterminada da doença e 51 já tinham manifestações clínicas, sendo 25 com cardiopatia chagásica e 26 com megaviscera. Os biomarcadores analizados foram galectina-3, NT-proBNP, LOXL2 (lysyl oxidase-like protein 2) e troponina,

mensurados por ensaios laboratoriais, além da realização de eletrocardiograma em ambas as etapas. Os resultados revelaram que, entre os 91 pacientes que permaneceram estáveis, houve aumento significativo das concentrações de galectina-3, NT-proBNP e LOXL2, mas não de troponina. Já nos 12 indivíduos que evoluíram para a forma cardíaca da doença, observaram-se elevações ainda mais expressivas de NT-proBNP e LOXL2. Entretanto, apenas a galectina-3 apresentou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que progrediram e os que permaneceram estáveis, sugerindo sua relevância como biomarcador prognóstico. Esses achados reforçam evidências anteriores de que a galectina-3 participa da ativação de fibroblastos, da deposição de colágeno e do remodelamento tecidual, os quais são mecanismos centrais na fibrose miocárdica associada à cardiopatia chagásica (Shen et al., 2018; Tan et al., 2021).

Em modelos experimentais, a deficiência de galectina-3 foi associada a parasitemia mais elevada, maior replicação intracelular de *T. cruzi* e acúmulo de lesões cardíacas, podendo ser considerada mais um indicativo do seu papel tanto no controle imunológico quanto na resposta inflamatória e fibrótica (Souza et al., 2017). Portanto, além de reforçar seu potencial como marcador de progressão clínica, a galectina-3 pode representar um elo fisiopatológico entre a infecção crônica por *T. cruzi*, a resposta imune persistente e o desenvolvimento de fibrose cardíaca. Isso indica sua utilidade no monitoramento clínico de pacientes e sugere que a investigação de estratégias terapêuticas moduladoras dessa lectina pode abrir novas perspectivas para o manejo da Doença de Chagas (SOUZA et al., 2017).

De forma semelhante, Pedrosa e colaboradores (2021) avaliaram 330 pacientes com Doença de Chagas em diferentes estágios e demonstraram que níveis elevados de galectina-3 estavam associados às formas mais graves da cardiopatia chagásica, bem como ao maior risco de mortalidade ou necessidade de transplante cardíaco. Pacientes com função ventricular preservada apresentaram níveis semelhantes aos de indivíduos saudáveis, enquanto aqueles com fração de ejeção reduzida (FEVE < 50%) exibiram concentrações significativamente mais altas de galectina-3. Esse achado indica a galectina-3 como biomarcador promissor na identificação de pacientes de alto risco.

Echeverría e colaboradores (2021) também investigaram a relação entre galectina-3 e a função cardíaca, avaliando 100 pacientes adultos soropositivos para *T. cruzi* com sinais de cardiomiopatia chagásica crônica, englobando diferentes

estágios da doença, inclusive casos com disfunção diastólica. Foram mensurados níveis séricos de galectina-3 e outros biomarcadores cardiológicos, além da realização de ecocardiografia para classificação dos pacientes em grupos com e sem disfunção diastólica, contemplando os padrões de relaxamento anormal, pseudonormal e restritivo. Os resultados mostraram níveis mais altos de galectina-3 nos pacientes com disfunção diastólica; entretanto, após ajustes para idade, sexo, índice de massa corporal e classe funcional, a associação não atingiu significância estatística ( $p = 0,081$ ). Assim, embora a galectina-3 tenha se mostrado promissora, não apresentou desempenho superior a outros biomarcadores, como o NT-proBNP, na detecção de disfunção diastólica em pacientes com cardiomiopatia chagásica (Echeverría et al., 2021).

Em outra investigação, Fernandes e colaboradores (2021) observaram que pacientes com cardiomiopatia chagásica grave (CC-Dys) apresentaram níveis significativamente mais elevados de galectina-3 em comparação com indivíduos com forma indeterminada da doença ou soropositivos sem envolvimento cardíaco. Valores iguais ou superiores a 15,3 ng/mL foram associados a risco aproximadamente três vezes maior de morte ou necessidade de transplante (RR não ajustado: 3,27; IC95%:1,39–7,71;  $p=0,007$ ; e RR ajustada: 2,63; IC95%:1,00-6,9;  $p=0,04$ ). A galectina-3 correlacionou-se ainda com parâmetros ecocardiográficos, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o diâmetro do átrio esquerdo, indicando que níveis mais elevados refletem maior disfunção ventricular e remodelamento estrutural. Esses achados reforçam seu papel como biomarcador prognóstico, útil na estratificação de risco e no suporte à decisão terapêutica, incluindo a avaliação da necessidade de transplante (Fernandes et al., 2021).

Noya-Rabelo e colaboradores (2017) avaliaram 61 pacientes com diferentes formas clínicas da Doença de Chagas, utilizando ressonância magnética para quantificação de fibrose e ELISA para mensuração de galectina-3. Embora a fibrose tenha aumentado conforme a gravidade da doença, os níveis de galectina-3 não diferiram entre os grupos nem se correlacionaram com a extensão da fibrose. Em complemento, Magalhães e colaboradores (2020) estudaram 61 pacientes com forma clínica indeterminada, 50 com CCC e 39 controles não infectados. Pacientes com CCC apresentaram níveis significativamente mais elevados de galectina-3 ( $p < 0,001$ ), com correlação negativa em relação à FEVE ( $r = -0,5961$ ;  $p<0,01$ ) e positiva com o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e outros marcadores de

remodelamento ( $r = 0,6656$ ;  $p<0,01$ ). Esses resultados reforçam a associação da galectina-3 à deterioração da função cardíaca e à progressão da CCC, ainda que sua correlação direta com fibrose permaneça inconsistente (Magalhães et al., 2020).

Resultados adicionais sustentam essa interpretação. Fernandes e colaboradores (2021) mostraram que níveis  $\geq 15,3$  ng/mL associam-se a maior risco de eventos adversos, enquanto Ferreira et al. (2021), em um acompanhamento de cinco anos com 61 pacientes, confirmaram associação independente entre galectina-3 e mortalidade, mesmo após ajuste para BNP e hs-TnT. Esses dados sugerem que a galectina-3 reflete processos de inflamação ativa e remodelamento, mais do que a fibrose estabelecida. Em contrapartida, Rabelo e colaboradores (2016) e Menezes e colaboradores (2024) não encontraram correlação significativa entre galectina-3 e fibrose, seja por dosagem sérica ou por expressão tecidual, embora esta última tenha se relacionado à presença de miocardite, sugerindo ligação maior aos processos inflamatórios. Outras evidências experimentais corroboram esse papel em camundongos infectados por *T. cruzi*, Souza e colaboradores (2017), que identificaram expressão de galectina-3 em áreas inflamatórias associadas tanto à fibrose quanto à miocardite.

O envolvimento da galectina-3 em outras parasitoses amplia a compreensão de sua função. Em modelos murinos de malária cerebral, sua superexpressão esteve associada à imunopatogênese, enquanto a deficiência parcial conferiu proteção (Barros et al., 2017). Na esquistossomose, a proteína foi implicada na fibrose hepática induzida por ovos de *Schistosoma*, regulando a resposta de macrófagos (Silva et al., 2017). Já na toxoplasmose, a galectina-3 interagiu com glicoesfingolipídeos do parasita e estimulou a produção de TNF- $\alpha$  por macrófagos, intensificando a resposta inflamatória (Liu et al., 2017). Esses achados sugerem que a galectina-3 exerce papel duplo nas infecções parasitárias: por um lado, pode favorecer a persistência do parasita; por outro, contribui para a regulação da resposta imune e remodelamento tecidual, o que a torna potencial alvo terapêutico.

Sua utilidade clínica parece mais evidente na estratificação prognóstica do que na quantificação direta de fibrose. A discrepância entre expressão tecidual e níveis séricos pode estar relacionada a fatores de secreção, metabolismo e eliminação do biomarcador. Do ponto de vista clínico, concentrações elevadas de galectina-3 podem auxiliar no monitoramento da progressão da doença e na identificação precoce de pacientes de maior risco. No entanto, o uso isolado desse

marcador não é suficiente para guiar condutas, sendo mais adequado em associação a outros biomarcadores (NT-proBNP, troponina) e exames de imagem, o que amplia sua acurácia prognóstica.

Apesar do potencial, algumas limitações podem reduzir sua aplicabilidade imediata, e, adicionalmente, muitos estudos envolvem amostras pequenas, de centros únicos e com delineamento transversal, além da heterogeneidade metodológica na dosagem, dificultando a definição de pontos de corte específicos para a CCC. São necessários estudos multicêntricos, prospectivos e de maior escala que validem a galectina-3 como marcador prognóstico.

Os estudos incluídos abrangem diferentes desenhos epidemiológicos, variando desde estudos transversais até coortes prospectivas observacionais, analíticas e longitudinais. Essa heterogeneidade metodológica proporciona uma visão ampla do papel da Galectina-3 (Gal-3) na cardiomiopatia chagásica, mas também impõe limitações à comparabilidade direta dos resultados. Diferenças na população amostrada, no estadiamento clínico dos pacientes, na presença ou ausência de disfunção ventricular, na duração do seguimento e nos desfechos avaliados, como mortalidade, hospitalização ou progressão da disfunção cardíaca, influenciam de maneira significativa os achados e a força das evidências disponíveis. Em relação à metodologia analítica, os estudos utilizaram predominantemente ensaios imunoenzimáticos (ELISA) para a quantificação da Gal-3, embora também tenham sido empregadas abordagens automatizadas, como o sistema ELFA/VIDAS® (bioMérieux), e, em alguns casos, plataformas de painel multiplex, como o Luminex™ Xmap, que permitem a avaliação simultânea de múltiplos biomarcadores.

Do ponto de vista assistencial, a Gal-3 apresenta potencial relevante como biomarcador complementar na avaliação de risco de pacientes com Doença de Chagas crônica. Sua utilização pode contribuir para uma estratificação prognóstica mais precisa, identificando indivíduos com maior probabilidade de progressão da cardiopatia ou de mortalidade, que se beneficiariam de um seguimento mais intensivo. Além disso, a combinação da Gal-3 com outros marcadores, como NT-proBNP, BNP e parâmetros ecocardiográficos, pode aprimorar a predição de desfechos clínicos adversos, configurando uma estratégia multimarcador promissora. No entanto, para que a Gal-3 seja incorporada de forma efetiva à prática clínica na Doença de Chagas, ainda é necessário superar algumas etapas

fundamentais. Porém Persistem lacunas importantes no conhecimento atual Faltam estudos prospectivos multicêntricos amplos que avaliem de maneira robusta a acurácia diagnóstica e prognóstica da Gal-3 em populações chagásicas, incluindo análises de curvas ROC e definição de pontos de corte otimizados para desfechos clínicos relevantes. Também é necessária uma harmonização analítica, com padronização dos procedimentos pré-analíticos, como tipo de amostra e condições de armazenamento, e a escolha e validação de métodos de dosagem (ELISA manual, VIDAS® automatizado ou plataformas multiplex), a fim de reduzir a variabilidade entre laboratórios. Além disso, ainda não existem ensaios clínicos que testem a utilidade prática da Gal-3 em estratégias de manejo baseadas em seu uso, comparando, por exemplo, o seguimento intensivo com o cuidado usual, o que seria essencial para demonstrar seu benefício real. Outro aspecto relevante refere-se à influência de comorbidades, como doença renal crônica, diabetes e outras causas de fibrose, que podem alterar os níveis séricos de Gal-3 e, portanto, devem ser cuidadosamente consideradas na definição de pontos de corte e na interpretação dos resultados. Em conclusão, a galectina-3 vem se consolidando como biomarcador relevante na Doença de Chagas crônica, refletindo no remodelamento cardíaco, disfunção ventricular e risco de desfechos adversos. Entretanto, a confirmação de sua utilidade prática depende da superação de limitações metodológicas e da consolidação de evidências mais robustas em estudos futuros . O quadro 2 aborda as principais características do desenho do estudo e os principais resultados.

**Quadro 2: Descrição dos estudos sobre a associação da galectina-3 com a cronicidade na Doença de Chagas.**

Autor	Ano	País	Delineamento	Características da população	Método de dosagem de galectina-3	Desfecho	Principais resultados obtidos
Luquetti et al.,	2022	Brasil	Estudo retrospectivo longitudinal	103 indivíduos soropositivos para <i>Trypanosoma cruzi</i> , acompanhados em dois momentos distintos, com intervalo médio de 11 anos entre as coletas	ELISA	Desfecho primário foi a progressão clínica da Doença de Chagas crônica, definida como desenvolvimento de cardiopatia ou megaviscera ao longo do acompanhamento. Também foram analisadas correlações entre os níveis de galectina-3 e parâmetros ecocardiográficos, como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e diâmetro do átrio esquerdo.	Concentração elevada de galectina-3 associada à disfunção ventricular esquerda e alterações estruturais cardíacas (ex: diâmetro atrial esquerdo, fração de ejeção reduzida).
Pedrosa et al.,	2021	Brasil	Estudo transversal + coorte prospectiva censurada até o evento (morte ou transplante)	330 pacientes soropositivos para <i>T. cruzi</i> , sendo: 187 sem cardiopatia, 46 com ECG anormal e FEVE > 50%, e 97 com FEVE < 50%; além de 153 controles soronegativos	ELISA	Associação entre níveis de galectina-3 com a gravidade da cardiopatia chagásica e mortalidade/transplante cardíaco em longo prazo	Galectina-3 elevada apenas nos pacientes com FEVE < 50%; correlação significativa com disfunção ventricular esquerda e maior risco de morte ou transplante cardíaco (HR 3,11; p = 0,019). Níveis normais de Gal-3 nos pacientes sem cardiomiopatia ou com

							FEVE > 50%. A Gal-3 mostrou-se útil para identificar formas graves e pacientes de maior risco na DCh.
Echeverría et al.,	2021	Colômbia	Estudo coorte prospectivo	100 pacientes adultos com cardiomiopatia chagásica crônica, em diferentes estágios de gravidade	Técnica ELFA (enzyme-linked fluorescent assay), plataforma VIDAS® (bioMérieux, França)	Avaliar associação entre biomarcadores e disfunção diastólica	Galectina-3 apresentou níveis mais altos em pacientes com disfunção diastólica (DD)
Fernandes.,	2021	Brasil	Estudo observacional de coorte prospectiva	97 pacientes com forma grave de cardiomiopatia chagásica (CC-Dys), 46 pacientes com forma indeterminada da doença (CC-Non-Dys) e 187 doadores de sangue soropositivos para <i>Trypanosoma cruzi</i> sem evidências de cardiomiopatia	ELISA	Os desfechos avaliados foram a associação entre níveis elevados de galectina-3 e a presença de formas graves de cardiomiopatia chagásica, bem como a associação com mortalidade e necessidade de transplante cardíaco em um seguimento de 5 anos.	Pacientes com forma grave de cardiomiopatia chagásica apresentaram níveis significativamente mais altos de galectina-3 em comparação com controles e pacientes com forma indeterminada. Valores de galectina-3 iguais ou superiores a 15,3 ng/mL estiveram associados a maior risco de morte ou necessidade de transplante cardíaco.
Ferreira et al.,	2021	Brasil	Estudo observacional longitudinal (coorte prospectiva)	61 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de doença de Chagas; incluía pacientes com diferentes formas de cardiomiopatia chagásica (leve, moderada e grave)	ELISA	Gravidade da cardiomiopatia chagásica e mortalidade a longo prazo (seguimento de 5 anos)	Níveis elevados de Gal-3 foram significativamente associados a formas graves da doença e a maior risco de mortalidade a longo prazo.
	2020	Brasil	Estudo	61 pacientes com a	ELISA, Complementado	Observou-se uma	A galectina-3 apresentou

Magalhães et al.,			observacional analítico, com avaliação de biomarcadores séricos em diferentes grupos de pacientes.	forma indeterminada da Doença de Chagas (FCI), 50 pacientes com a forma cardíaca grave (classificados como CCC5) e um grupo controle formado por 39 indivíduos não infectados pelo <i>Trypanosoma cruzi</i> (NI).	por plataforma Xmap para outros biomarcadores Luminex™	correlação negativa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ( $r = -0,5961$ ; $p < 0,01$ ), indicando piora da função cardíaca à medida que os níveis de galectina-3 aumentam.	concentrações significativamente mais elevadas nos pacientes com cardiopatia chagásica grave (CCC5) em comparação aos portadores da forma indeterminada da doença (FCI) ( $p < 0,001$ ).
-------------------	--	--	--	---	--	---	--

## 6 CONCLUSÃO

A revisão integrativa evidenciou que os estudos demonstram que há um aumento significativo nos níveis séricos de galectina-3 em pacientes com formas mais graves de cardiomiopatia chagásica, especialmente naqueles com disfunção ventricular e maior remodelamento estrutural. Assim, a galectina-3 se mostra relacionada à ativação de fibroblastos e processos inflamatórios que contribuem para a patogênese da doença, indicando que sua expressão está aumentada na presença de comprometimento cardíaco associado ao *T. cruzi*.

Os dados sugerem que níveis elevados de galectina-3 estão associados ao aumento do risco de eventos adversos, como mortalidade e necessidade de transplante, particularmente naqueles com função ventricular reduzida. Apesar de sua utilidade promissora na estratificação de risco, as evidências existentes ainda enfrentam limitações metodológicas, o que reforça a necessidade de estudos maiores, prospectivos e multicêntricos para validar seu uso clínico efetivo na previsão da evolução da doença.

A participação da galectina-3 na fisiopatologia da fibrose e do remodelamento cardíaco indica que ela pode representar um alvo terapêutico para o controle desses processos. Estratégias que modulam sua expressão ou atividade podem abrir novas perspectivas para o tratamento da cardiomiopatia chagásica, embora mais pesquisas sejam necessárias para explorar essa possibilidade de forma segura e eficaz.

## REFERÊNCIAS

- ABRAS, A.; BALLART, C.; FERNÁNDEZ-ARÉVALO, A.; LLOVET, T.; GÁLLEG, M.; MUÑOZ, C. Avaliação do Alinity™ Chagas® como teste diagnóstico primário para a doença de Chagas crônica em uma área não endêmica da Europa (Barcelona, Espanha). *Life*, v. 14, n. 10, p. 1278, 2024. DOI: [10.3390/life14101278](https://doi.org/10.3390/life14101278).
- ACEVEDO, Gonzalo R.; GIRARD, Magalí C.; GÓMEZ, Karina A. The Unsolved Jigsaw Puzzle of the Immune Response in Chagas Disease. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 1929, 2018. DOI: [10.3389/fimmu.2018.01929](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01929).
- ALVARENGA, N. J.; MARSDEN, P. D. Estudos sobre a persistência da infectividade do *Trypanosoma cruzi*: I. Efeito da temperatura sobre a infectividade de flagelados da amostra Peru de *T. cruzi* obtidos de fezes de triatomíneos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 9, n. 6, p. 284–287, dez. 1975. DOI: [10.1590/S0037-86821975000600002](https://doi.org/10.1590/S0037-86821975000600002).
- ALVES, Gabriel Rosa. Mecanismos da imunidade inata e adaptativa envolvidos na infecção por *Trypanosoma cruzi*. 2022. 29 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade Pitágoras de Uberlândia, Uberlândia, 2022. Disponível em: [https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/49175/1/GABRIEL\\_ALVE\\_S.pdf](https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/49175/1/GABRIEL_ALVE_S.pdf). Acesso em: 27 ago. 2025
- AMATO NETO, V.; CHIEFFI, P. P.; NISIDA, I. V. V.; UMEZAWA, E. S.; SABINO, E. C.; RUOCOCO, R. M. DE S. A.; LOPES, M. H.; DIAS, J. C. P. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi*. *Revista De Medicina*, 2000;79(1):12-26. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v79i1p12-26.
- ANDRADE, M. V.; NORONHA, K. V. M. S.; DE SOUZA, A.; MOTTA-SANTOS, A. S.; BRAGA, P. E. F.; BRACARENSE, H.; DE MIRANDA, M. C. C.; NASCIMENTO, B. R.; MOLINA, I.; MARTINS-MELO, F. R.; PEREL, P.; GEISSBÜHLER, Y.; QUIJANO, M.; MACHADO, I. E.; RIBEIRO, A. L. P. The economic burden of Chagas disease: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, 2023 Nov 22;17(11):e0011757. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011757.
- BARROS, F. M. C., et al. (2017). Galectin-3 participates in immunity to experimental cerebral malaria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7:276. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5672833>
- BERN, C. Chagas' Disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 5, p. 456-466, 2015. doi:10.1056/NEJMra1410150.
- BERN, C.; MONTGOMERY, S. P.; HERWALDT, B. L.; et al. Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States: A Systematic Review. *JAMA*, v. 298, n. 18, p. 2171-2181, 2007. doi:10.1001/jama.298.18.2171.
- BIERRENBACH, A. L.; QUINTINO, N. D.; MOREIRA, C. H. V.; DAMASCENO, R. F.; NUNES, M. D. C. P.; BALDONI, N. R.; et al. Hospitalizations due to gastrointestinal Chagas disease: National registry. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 16, n. 9, e0010796, 2022.

doi:10.1371/journal.pntd.0010796.

BONNEY, K. M.; LUTHRINGER, D. J.; KIM, S. A.; GARG, N. J.; ENGMAN, D. M. Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 14, 421-447, 2019. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043711.

BOTONI, F. A. et al. Prognostic value of Galectin-3 in chronic Chagas cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*, [S.I.], v. 6, n. 3, p. 411–417, 2013 BOUFFETTE, S.; BOTEZ, I.; DE CEUNINCK, F. Visando a galectina-3 em doenças inflamatórias e fibróticas. *Trends Pharmacol Sci.*, Ago. 2023;44(8):519–531. DOI: 10.1016/j.tips.2023.06.001. Epub 28 jun. 2023. PMID: 37391294.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde: volume 2. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. v. 2, il. ISBN 978-65-5993-505-5. Recurso eletrônico. Disponível em: Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. Guia de vigilância em saúde: volume 2 [recurso eletrônico]. 6. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 3 v.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico – Volume 55, nº 16. Situação epidemiológica da doença de Haff no Brasil, 2023. Brasília, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-16.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico nº 11, de 14 de abril de 2021: Doença de Chagas. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas/arquivos/be-numero-especial-doenca-de-chagas-14-de-abril-dia-mundial-2020.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico nº 11, de 14 de abril de 2020: Doença de Chagas. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas/arquivos/be-numero-especial-doenca-de-chagas-14-de-abril-dia-mundial-2020.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. *Saúde Brasil 2005: uma análise da situação de saúde no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios).

BRASIL. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease (American trypanosomiasis) — factsheet (revised in August 2012). *Weekly Epidemiological*

Record, v. 87, n. 51-52, p. 519-522, 2012.

CHAPAPELLA, S.; DURANTE, E. I. Agente etiológico: *Trypanosoma cruzi*. In: STORINO, R.; MILEI, J. (orgs). *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Doyma Argentina, p. 31-40, 1994.

CHAVES, A. T. et al. Galectin-3 and fibrosis intensity in Chronic Chagas Cardiomyopathy: a systematic review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 64, e45, 24 jun. 2022. DOI: 10.1590/S1678-9946202264045. Acesso em: 22 maio 2025.

CHAVES, A. T.; ESTANISLAU, J. A. S. G.; FIUZA, J. A.; CARVALHO, A. T.; SILVESTRE, K. S.; FALES, R. C. G.; GAZZINELLI GUIMARÃES, P. H.; FAGUNDES, E. M. S.; ORATO, M. J.; FUJIWARA, R. T.; COSTA ROCHA, M. O.; CORREA-OLIVEIRA, R. Mecanismos imunorregulatórios na doença de Chagas: modulação da apoptose nas respostas imunes mediadas por células T. *BMC Infectious Diseases*, [S.I.], v. 16, p. 191, 30 abr. 2016. DOI: 10.1186/s12879-016-1523-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1523-1>. Acesso em: 2 set. 2025.

COLOQUEM, A. B. Doença de Chagas no Brasil: análise de 12 anos (2012 a 2023). *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 4, p. 79357, 2025. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/79357>. Acesso em: 26 ago. 2025.

DE ALBA-ALVARADO, M. C.; CABRERA-BRAVO, M.; ZENTENO, E.; SALAZAR-SCHETINO, P. M.; BUCIO-TORRES, M. I. The Functions of Cytokines in the Cardiac Immunopathogenesis of Chagas Disease. *Pathogens*, v. 13, n. 10, p. 870, 2024. doi:10.3390/pathogens13100870.

DECOTE-RICARDO, D.; NUNES, M. P.; MORROT, A.; FREIRE-DE-LIMA, C. G. Implication of Apoptosis for the Pathogenesis of *Trypanosoma cruzi* Infection. *Front Immunol*, v. 8, p. 518, 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.00518.

DIAS, J. C. P.; COURAS, J. R. (Org.). Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 486 p. ISBN 85-85676-31-0. Disponível em: <http://books.scielo.org>. Acesso em: [colocar a data de acesso].

DIAS, João Carlos Pinto. Doença de Chagas e a questão da tecnologia. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, Washington, v. 99, n. 3, set. 1985. p. 244. Disponível em: [repositório da OPAS]. Acesso em: dd mmm. aaaa.

DIAS, João Carlos Pinto. Doença de Chagas e transfusão de sangue no Brasil: vigilância e desafios. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 28, n. 2, p. 83-84, jun. 2006. DOI: 10.1590/S1516-84842006000200003. ISSN 1516-8484.

DÍAZ-UNGRÍA, Carlos. Transmissão experimental do *Trypanosoma cruzi* em vertebrados. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v. 67, n. 6, p. 497-506, 1969. Disponível em:

[https://iris.paho.org/handle/10665.2/12671?utm\\_source=chatgpt.com](https://iris.paho.org/handle/10665.2/12671?utm_source=chatgpt.com). Acesso em: 27 ago. 2025.

DVORAK, J. A. New in vitro approach to quantitation of *Trypanosoma cruzi* vertebrate cell interactions. PAHO International Symposium of new approaches American Trypanosomiasis Research. Belo Horizonte, 1975.

ECHEVERRÍA, Luis E.; et al. Cardiovascular biomarkers as predictors of adverse outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy. PLOS ONE, v. 16, n. 10, p. e0258622, 28 out. 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0258622.

ELKELESS, G. On the life cycle of *Trypanosoma cruzi*. Parasitology, v. 37, p. 379-385, 1951.

FERNANDES, F. M.; et al. Galectina-3 associada a formas graves e mortalidade em longo prazo em pacientes com doença de Chagas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 2, p. 248–256, 2021. DOI: 10.36660/abc.20201162.

FERREIRA, A. T.; et al. Galectin-3 associated with severe forms and long-term mortality in patients with Chagas disease. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 2, p. 248–256, 2021. DOI: 10.5935/abc.20210107.

FONSECA, Keila Cardoso Barbosa. Influência da poluição do ar no remodelamento miocárdico na doença de Chagas em modelo experimental. 2020. 146 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em: [https://www.pgcardiologiausp.com.br/wp-content/uploads/2024/12/KEILA\\_CARDOSO\\_BARBOSA\\_FONSECA.pdf](https://www.pgcardiologiausp.com.br/wp-content/uploads/2024/12/KEILA_CARDOSO_BARBOSA_FONSECA.pdf). Acesso em: 27 ago. 2025.

GARCIA, A. R. M.; ROCHA, A. P.; MOREIRA, C. C.; ROCHA, S. L.; GUARNERI, A. A.; ELLIOT, S. L. Screening of fungi for biological control of a triatomine vector of Chagas disease: temperature and Trypanosome infection as factors. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 10, n. 11, p. 1–14, 2016. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005128. PMID: 27855217.

GARCIA, L. P.; DUARTE, E. A contribuição do Consenso brasileiro em doença de Chagas no contexto epidemiológico nacional. Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 25, spe, p. 5-6, jun. 2016. DOI: 10.5123/S1679-49742016000500001. Acesso em: 22 maio 2025.

GARCIA, S. B. Doença de Chagas: os 100 anos da descoberta e a atualidade do pensamento do seu descobridor. Arq Gastroenterol, v. 46, n. 4, p. 249-251, 2009. doi:10.1590/s0004-28032009000400001.

GONÇALVES DOS SANTOS, N.; LIMA, I. S.; CARVALHO, L. C.; ANDRADE, D. C. G. F.; ROCHA, M. F.; MOURA, S. M. O.; DA CUNHA, A. O. A. Biomarcadores Cardíacos como preditores do prognóstico na Insuficiência Cardíaca: uma Revisão Sistemática da Literatura. Brazilian Journal He, 2025.

GONZÁLES CAPA, S.; DURANTE, E. I. Agente etiológico: *Trypanosoma cruzi*. In:

STORINO, R.; MILEI, J. (orgs). Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Doyma Argentina, p. 31-40, 1994.

GUERRA, M. T. et al. Galectin-3 as a biomarker for predicting mortality in chronic Chagas cardiomyopathy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 116, n. 3, p. 429–437, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538719/>. Acesso em: 02 jun. 2025.

KIERSZENBAUM, F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. *Acta Parasitologica*, Warszawa, v. 52, n. 1, p. 1–12, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11686-006-0048-y>.

KROPF, S. P. Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2009.

LAPORTA, G. Z.; LIMA, M. M.; MAIA DA COSTA, V.; LIMA NETO, M. M.; PALMEIRA, S. L.; RODOVALHO, S. R.; et al. Estimativa de prevalência de doença de Chagas crônica nos municípios brasileiros. *Rev Panam Salud Publica*, v. 48, p. e28, 2024. doi:10.26633/RPSP.2024.28.

LIDANI, Karlla A. da S.; HIDALGO, Monica E.; BERNARDO, Wanderley; et al. Chagas disease: current status of diagnostics and challenges in the 21st century. *Acta Tropica*, v. 199, p. 105–112, 2019. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.05.010.

LIU, F. T., et al. (2017). Galectin-3 regulates the inflammatory response to *Toxoplasma gondii* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7:276. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5672833>

LIU, F. T.; STOWELL, S. R. The role of galectins in immunity and infection. *Nat Rev Immunol.*, Aug. 2023;23(8):479–494. DOI: 10.1038/s41577-022-00829-7. Epub 16 Jan. 2023. PMID: 36646848; PMCID: PMC9842223.

LIU, F. T.; STOWELL, S. R. The role of galectins in immunity and infection. *Nature Reviews Immunology*, v. 23, n. 8, p. 479–494, ago. 2023. DOI: 10.1038/s41577-022-00829-7

LÓPEZ-VÉLEZ, R.; NORMAN, F. F.; BERN, C. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). In: RYAN, E. T.; HILL, D. R.; SOLOMON, T.; ENDY, T. P.; ARONSON, N. (Eds.). *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 10. ed. London: Elsevier, 2019. p. 762–765. DOI: 10.1016/B978-0-323-55512-8.00103-4.

LUQUETTI, A. O.; de OLIVEIRA, D. E. C.; do NASCIMENTO TAVARES, S. B.; de OLIVEIRA, E. C. Avaliação de quatro biomarcadores em pacientes cronicamente infectados com *Trypanosoma cruzi* e sua relação com a progressão da doença. *Sou J Trop Med Hyg.*, 28 mar. 2022;106(5):1434–1441. DOI: 10.4269/ajtmh.21-0620. Epub antes da impressão. PMID: 35344933; PMCID: PMC9128678.

LUQUETTI, A. O.; SCHMUÑIS, G. A. Diagnóstico da infecção por *Trypanosoma cruzi*. In: TELLERIA, J.; TIBAYREN, M. (Ed.). *American trypanosomiasis: Chagas disease One Hundred Years of Research*. 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 2017. p.

743–792. DOI: [10.1016/B978-0-12-801029-7.00036-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801029-7.00036-6).

MACEDO, A. M.; PENA, S. D. Peeking into the mysterious world of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2022 May 6;117:e210193chgsa. DOI: 10.1590/0074-02760210193chgsa. PMID: 35544858; PMCID: PMC9088419.

MAGALHÃES, Isabela Cristina. Avaliação de biomarcadores séricos e suas relações com marcadores de remodelamento cardíaco e da fibrose miocárdica na cardiopatia chagásica crônica [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais]. Belo Horizonte: UFMG, 2020. 101 f. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/server/api/core/bitstreams/527d11d2-29ee-42c7-831b-086a5e29534e/content>. Acesso em: [colocar a data que você acessou].

MARTINS-MELO, F. R.; CARNEIRO, M.; RAMOS, A. N. Jr; HEUKELBACH, J.; RIBEIRO, A. L. P.; WERNECK, G. L. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018 Jun 4;12(6):e0006559. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006559.

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*, v. 130, p. 167-174, 2014.

MATOS, G. M.; LEWIS, M. D.; TALAVERA-LÓPEZ, C.; YEO, M.; GRISARD, E. C.; MESSENGER, L. A.; MILES, M. A.; ANDERSSON, B. Microevolution of *Trypanosoma cruzi* reveals hybridization and clonal mechanisms driving rapid genome diversification. *Elife*, v. 11, e75237, 2022. doi:10.7554/eLife.75237.

MENEZES, C. A. D. S.; OLIVEIRA, A. L. G.; BARBOSA, I. C. M.; et al. Galectin-3 and the tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-2) as potential biomarkers for the clinical evolution of chronic Chagas cardiomyopathy. *PubMed*, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38373528/>. Acesso em: [colocar a data de acesso].

MEYER H, XAVIER DE OLIVEIRA M. Cultivation of *Trypanosoma cruzi* in tissue cultures; a 4-year study. *Parasitology*. 1948 Jul;39(1-2):91-4. doi: 10.1017/s0031182000083591. PMID: 18876881.

MEYER, H.; OLIVEIRA-MUSACCHIO, M. X. Cultivation of *Trypanosoma cruzi* in tissue cultures: A four-Year study. *Parasitology*, v. 39, p. 91-94, 1948.

MILES, M. A. The agent. In: GILLES, H. M. (org). *Protozoal Diseases*. London: Arnold Editora, p. 313-322, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Análise de situação de saúde: livro-texto. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/publicacoes/cursos/analise-de-situacao-de-saude-2013-livro-texto.pdf>. Acesso em: 2 set. 2025.

MORAES, D. N. et al. Cardiac fibrosis and galectin-3 expression in chronic chagasic

cardiomyopathy: correlation with left ventricular dysfunction. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, San Francisco, v. 12, n. 6, e0006480, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29944469/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

MOURA, Iara Gonçalves de. Avaliação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória da galectina-1: uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Instituto de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

NOGUEIRA, N.; COHN, Z. *Trypanosoma cruzi: Mechanism of entry and intracellular fate in mammalian cells*. *Journal Experimental Medicine*, v. 143, p. 1402-1470, 1976.

NOYA-RABELO, M. M.; LAROCCA, T. F.; MACÊDO, C. T.; TORREÃO, J. A.; SOUZA, B. S.; VASCONCELOS, J. F.; SOUZA, L. E.; SILVA, A. M.; RIBEIRO DOS SANTOS, R.; CORREIA, L. C.; SOARES, M. B. Evaluation of Galectin-3 as a novel biomarker for Chagas cardiomyopathy. *Cardiology*, v. 136, n. 1, p. 33–39, 2017. DOI: 10.1159/000447529. Epub 23 ago. 2016. PMID: 27548475.

NUNES, Filipa; MOTA, Catarina Pinheiro. Vinculação aos pais, competências sociais e ideação suicida em adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*, Rio de Janeiro, v. 69, n. 3, p. 52–65, 2017. Disponível em: <https://pepsic.bvsalud.org>. Acesso em: 4 set. 2025.

NUNES, M. C. P. et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, Dallas, v. 138, n. 12, p. e169-e209, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181239/>. Acesso em: 25 maio 2025.

OERMANN, Marilyn H.; KNAFL, Kathleen A. Strategies for completing a successful integrative review. *Journal of Nursing Scholarship*, v. 53, n. 3, p. 379–383, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnu.12680>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Doença de Chagas: relatório técnico. Genebra: OMS, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). OMS pede acesso abrangente e equitativo aos cuidados de saúde para todos os pacientes com doença de Chagas. 14 abr. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/14-04-2021-who-calls-for-comprehensive-equitable-access-to-healthcare-for-every-chagas-disease-patient>. Acesso em: 2 set. 2025.

PASCUAL-VÁZQUEZ, G.; ALONSO-SARDÓN, M.; RODRÍGUEZ-ALONSO, B.; PARDO-LLEDÍAS, J.; ROMERO ALEGRÍA, A.; FERNÁNDEZ-SOTO, P.; MUÑOZ BELLIDO, J. L.; MURO, A.; BELHASSEN-GARCÍA, M. Molecular diagnosis of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*, 16 Oct. 2023;12(1):95. DOI: 10.1186/s40249-023-01143-7. PMID: 37845734; PMCID: PMC10577976.

PEDROSA, R. C. Does Galectin-3 (Myocardial Fibrosis Biomarker) Predict Progression in Chagas Disease? *Arq Bras Cardiol*, v. 116, n. 2, p. 257-258, 2021.

doi:10.36660/abc.20201162.

PÉREZ-MAZLIAH, D., WARD, A. I., & LEWIS, M. D. (2020). Host-parasite dynamics in Chagas disease from systemic to hyper-local scales. *Parasite immunology*, e12786. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/pim.12786>

RABELO, M. M. N.; LAROCCA, T. F.; MACÊDO, C. T.; et al. Evaluation of Galectin-3 as a novel biomarker for Chagas cardiomyopathy. *Clinical Research in Cardiology*, Karger, 2016. PubMed: 27548475.

ROCHITTE, Carlos E. A importância de compreender a progressão da fibrose miocárdica na cardiomiopatia chagásica crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 117, n. 6, p. 1091–1092, dez. 2021. DOI: 10.36660/abc.20210897. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20210897>. Acesso em: 2 set. 2025.

RODRIGUES, C. C. Nocaute no gene da proteína P21 de *Trypanossoma cruzi* modula a invasão, multiplicação intracelular e eclosão do parasita de cepa pouco virulenta [recurso eletrônico]. Tese (Doutorado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2022. Orientador: Claudio Vieira da Silva; Coorientadora: Thaise Lara Teixeira. Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2022.591>.

RODRIGUES, C. F.; SANTOS, F. A.; AMORIM, L. A. A.; da SILVA, A. L. C.; MARQUES, L. G. A.; ROCHA, B. A. M. Galectin-9 is a target for the treatment of cancer: A patent review. *Int J Biol Macromol.*, Jan. 2024;254(Pt 1):127768. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127768. Epub 30 Oct. 2023. PMID: 38287577.

SANCHES, J. M. Estratégias de controle para a doença de Chagas: uma revisão bibliográfica. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas). Natal: Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2025. 34 f. Orientador: Paulo Marcos da Matta Guedes.

SANTOS AGUIAR, E.; DE OLIVEIRA ALVES, R. F.; HAGSTRÖM, L.; HECHT, M.; DALLAGO, B.; DE MACEDO PEREIRA, M. W. Educação em saúde e a doença de chagas: Realidade de uma região no centro Brasileiro. *Saúde Coletiva* (Barueri), v. 12, n. 76, p. 10540–10557, 2022. DOI: 10.36489/saudecoletiva.2022v12i76p10540-10557.

SANTOS, D. R.; GONÇALVES, D. L. de S.; SANTOS, W. L. dos. Doença de Chagas: uma revisão integrativa. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 5, n. 10, p. 1-15, 2022. doi:10.5281/zenodo.5914991. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/330>. Acesso em: 26 ago. 2025.

SANTOS, É.; MENEZES FALCÃO, L. Chagas cardiomyopathy and heart failure:From epidemiology to treatment. *Revista Portuguesa de Cardiologia* (English Edition), [S.I.], v. 39, n. 5, p. 279-289, maio 2020. DOI: 10.1016/j.repc.2019.12.006. Acesso em: 22 maio 2025.

SANTOS, J. B. F.; GOTTLIEB, I.; TASSI, E. M.; CAMARGO, G. C.; ATIÉ, J.; XAVIER, S. S.; et al. Cardiac Fibrosis and Changes in Left Ventricle Function in Patients with

Chronic Chagas Heart Disease. Arq Bras Cardiol, v. 117, n. 6, p. 1081-1090, 2021. doi:10.36660/abc.20200597.

SANTOS, L. M. B.; TÁTILA-FERREIRA, A.; GARCIA, G. A.; PAVAN, M. G.; MOREIRA, C. J. C.; VICTORIANO, J. C.; JUNIOR, R. S.; MALLET, J. R. S.; VERLY, T.; BRITTO, C.; SIKULU-LORD, M. T.; MACIEL-DE-FREITAS, R. Near infrared spectroscopy accurately detects *Trypanosoma cruzi* non-destructively in midguts, rectum and excreta samples of *Triatoma infestans*. *Scientific Reports*, [S.I.], v. 11, p. 23884, 13 dez. 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-03465-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03465-8>. Acesso em: 2 set. 2025.

SHAO, Y. et al. Galectin-3: a potential biomarker and therapeutic target in heart failure. *Heart Failure Reviews*, [S.I.], v. 25, p. 1001–1013, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915923/>. Acesso em: 29 maio 2025.

SILVA, Brígida Adriene Muniz et al. *PERFIL DE TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL: 2008 A 2020*. *Revista Presença*, [S.I.], v. 7, n. 15, p. 22-42, nov. 2021. ISSN 2447-1534. Disponível em: <<https://revistapresenca.celsolisboa.edu.br/index.php/numerohum/article/view/354>>. Acesso em: 27 aug. 2025.

SILVA, L. M., et al. (2017). Galectin-3 deficiency reduces liver fibrosis and granuloma formation in *Schistosoma mansoni* infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(11):e0005137.

<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005137>

SILVEIRA, A. C.; SILVA, G. R.; PRATA, A. O Inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975-1980). *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 44, supl. 2, p. 33-39, 2011.

SOUZA, B. S. F. et al. Association of Cardiac Galectin-3 Expression, Myocarditis, and Fibrosis in Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy. *The American Journal of Pathology*, [S.I.], v. 187, n. 5, p. 1134-1146, maio 2017. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.01.016.

SOUZA, B. S. F., et al. Galectin-3 deficiency increases *Trypanosoma cruzi* burden and cardiac pathology in chronically infected mice. *Frontiers in Immunology*, 8:1602, 2017.

SOUZA, B. S. F.; DA SILVA, K. N.; SILVA, D. N.; ROCHA, V. P. C.; PAREDES, B. D.; AZEVEDO, C. M.; et al. Galectin-3 Knockdown Impairs Survival, Migration, and Immunomodulatory Actions of Mesenchymal Stromal Cells in a Mouse Model of Chagas Disease Cardiomyopathy. *Stem Cells Int*, 2017, 3282656, 2017. doi:10.1155/2017/3282656.

SOUZA, B. S. F.; SILVA, D. N.; CARVALHO, R. H.; et al. Association of cardiac Galectin-3 expression, myocarditis, and fibrosis in chronic Chagas disease cardiomyopathy. *American Journal of Pathology*, v. 187, p. 1134–1146, 2017.

SOUZA, H. P.; OLIVEIRA, W. T. G. H.; SANTOS, J. P. C.; TOLEDO, J. P.;

FERREIRA, I. P. S.; ESASHIKA, S. N. G. S.; et al. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 44, p. e10, 2020.

SOUZA, J. P.; SILVA, M. A.; PEREIRA, L. R.; COSTA, R. F.; SANTOS, A. C.; OLIVEIRA, F. T. Doença de Chagas no Brasil: análise de 12 anos (2012 a 2023). *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 4, p. 79357, 2025. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/79357>. Acesso em: 26 ago. 2025.

SOUZA, W. O parasito e sua interação com os hospedeiros. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z. A.; BARRAL NETO, M. (orgs). *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p. 88-126, 2000.

TAMEIRÃO, C. M. B.; MIRANDA, L. J. DE; GOMES, M. E. F.; D'ASSUMPÇÃO, M. G. E.; JUNIOR, M. H. G. A doença de chagas e a cardiopatia chagásica crônica: uma revisão de literatura / Chagas disease and chronic chagas heart disease: literature review. *Brazilian Journal of Development*, 2021;7(12):112598–112615. DOI: 10.34117/bjdv7n12-172.

TAN, Y., et al. Galectin-3: a key player in fibrotic diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(17):7791-7805, 2021.

VANELLI, F. T.; STOWELL, S. R. 1Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinia, Taipei, Taiwan; 2Center for Glycosciences, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; 3Joint Program in Transfusion Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. e-mail: ftliu@ibms.sinica.edu.tw; srstowell@bwh.harvard.edu

VIANA, L. L. et al. A doença de Chagas no município de Abaetetuba, Pará, Brasil. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 23, n. 1, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://patua.iec.gov.br/handle/iec/4117>. Acesso em: 26 ago. 2025.

VIHENA, A. Doença de Chagas aguda no estado do Pará, Brasil: série histórica de aspectos clínicos e epidemiológicos em três municípios, no período de 2007 a 2015. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 2020;11. DOI: 10.5123/S2176-6223202000245. License CC BY-NC 4.0.

VINHAES, M. C.; DIAS, J. C. P. Doença de Chagas no Brasil. *Cad Saúde Pública*, v. 16, supl. 2, p. 7-12, 2000.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, Oxford, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268861/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease (American trypanosomiasis). Geneva: WHO, 2023. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 22 maio 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease, Geneva: WHO, 2022.

ZABORSKA, B.; SIKORA-FRĄC, M.; SMARZ, K.; PILICHOWSKA-PASZKIET, E.; BUDAJ, A.; SITKIEWICZ, D.; et al. The Role of Galectin-3 in Heart Failure—The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential—Where Do We Stand? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 17, p. 13111, 2023. doi:10.3390/ijms241713111.

ZINGALES, B.; BARTHOLOMEU, D. C. Trypanosoma cruzi genetic diversity: impact on transmission cycles and Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2022 May 6;117:e210193. DOI: 10.1590/0074-02760210193. PMID: 35544857; PMCID: PMC9088421.