

## Galectina-3: Ligação entre Rigidez Miocárdica e Arterial em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada?

*Galectin-3: A Link between Myocardial and Arterial Stiffening in Patients with Acute Decompensated Heart Failure?*

Radu Ioan Lala<sup>1,2</sup>, Dan Darabantiu<sup>1,2</sup>, Luminita Pilat<sup>1</sup>, Maria Puschita<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"Vasile Goldis" West University Arad<sup>1</sup> – Romania; Arad County Emergency Clinical Hospital – Cardiology Department<sup>2</sup>

### Resumo

**Fundamento:** A insuficiência cardíaca é acompanhada por anormalidades na interação ventrículo-vascular devido à rigidez miocárdica e arterial aumentada. A galectina-3 é um biomarcador recentemente descoberto que exerce um importante papel na fibrose miocárdica e vascular, e na progressão da insuficiência cardíaca.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi determinar se a galectina-3 está correlacionada com marcadores de rigidez arterial e acoplamento ventriculoarterial deficiente em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

**Métodos:** Um total de 79 pacientes internados com insuficiência cardíaca descompensada foi avaliado. Galectina-3 sérica basal foi determinada e, durante a admissão hospitalar, foram realizadas ecocardiografia transtorácica e medidas de índices vasculares por ultrassonografia Doppler.

**Resultados:** Velocidade de onda de pulso elevada e baixa distensibilidade da artéria carótida estão associadas com insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção preservada ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,009$ ). Velocidade de pulso, distensibilidade da artéria carótida e módulo de Young não se correlacionaram com níveis séricos de galectina-3. Por outro lado, níveis elevados de galectina-3 correlacionaram com razão de acoplamento ventriculoarterial aumentada (Ea/Elv)  $p = 0,047$ , OR = 1,9, IC 95% (1,0-3,6). Níveis aumentados de galectina-3 estavam associados com taxas mais baixas de pressão ventricular esquerda na fase inicial da sístole (dp/dt) ( $p = 0,018$ ), e pressão arterial pulmonar aumentada ( $p = 0,046$ ). Os resultados mostraram que níveis elevados de galectina-3 ( $p = 0,038$ , HR = 3,07) e pressão pulmonar arterial ( $p = 0,007$ , HR = 1,06) são fatores de risco independentes para mortalidade de todas as causas e reinternações hospitalares.

**Conclusões:** O estudo mostrou que não houve correlação significativa entre níveis séricos de galectina-3 e marcadores de rigidez arterial. Altos níveis de galectina-3, por outro lado, foi um preditor de acoplamento ventriculoarterial deficiente. A galectina-3 pode ser um preditor de pressões arteriais pulmonares aumentadas. Níveis elevados de galectina-3 correlacionam-se com disfunção sistólica grave e, juntamente com hipertensão pulmonar, é um marcador independente de desfecho. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(2):121-129)

**Palavras-chave:** Galectina 3/análise; Biomarcadores Farmacológicos; Rigidez Vascular; Insuficiência Cardíaca/patologia; Ventriculos do Coração/fisiopatologia; Ecocardiografia.

### Abstract

**Background:** Heart failure is accompanied by abnormalities in ventricular-vascular interaction due to increased myocardial and arterial stiffness. Galectin-3 is a recently discovered biomarker that plays an important role in myocardial and vascular fibrosis and heart failure progression.

**Objectives:** The aim of this study was to determine whether galectin-3 is correlated with arterial stiffening markers and impaired ventricular-arterial coupling in decompensated heart failure patients.

**Methods:** A total of 79 inpatients with acute decompensated heart failure were evaluated. Serum galectin-3 was determined at baseline, and during admission, transthoracic echocardiography and measurements of vascular indices by Doppler ultrasonography were performed.

**Results:** Elevated pulse wave velocity and low arterial carotid distensibility are associated with heart failure in patients with preserved ejection fraction ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.009$ ). Pulse wave velocity, carotid distensibility and Young's modulus did not correlate with serum galectin-3 levels. Conversely, raised galectin-3 levels correlated with an increased ventricular-arterial coupling ratio (Ea/Elv)  $p = 0.047$ , OR = 1.9, 95% CI (1.0-3.6). Increased galectin-3 levels were associated with lower rates of left ventricular pressure rise in early systole (dp/dt) ( $p=0.018$ ) and raised pulmonary artery pressure ( $p = 0.046$ ). High galectin-3 levels ( $p = 0.038$ , HR = 3.07) and arterial pulmonary pressure ( $p = 0.007$ , HR = 1.06) were found to be independent risk factors for all-cause mortality and readmissions.

**Conclusions:** This study showed no significant correlation between serum galectin-3 levels and arterial stiffening markers. Instead, high galectin-3 levels predicted impaired ventricular-arterial coupling. Galectin-3 may be predictive of raised pulmonary artery pressures. Elevated galectin-3 levels correlate with severe systolic dysfunction and together with pulmonary hypertension are independent markers of outcome. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(2):121-129)

**Keywords:** Galectin 3/analysis; Biomarkers Pharmacological; Vascular Stiffness; Heart Failure/pathology; Heart Ventricles/physiopathology; Echocardiography.

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

Correspondência: Radu I. Lala •

Universitatea de Vest Vasile Goldis Arad. Str. Liviu Rebreanu, nr. 86, Arad. CEP 310045, Arad – Romania

E-mail: radu\_lala@yahoo.com

Artigo recebido em 11/08/15; revisado em 03/11/15; aceito em 06/11/15

DOI: 10.5935/abc.20150149

## Introdução

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa caracterizada por constantes alterações moleculares, celulares e intersticiais que levam a mudanças no tamanho, forma e função cardíacas. Partes dessas alterações são devidas à ativação neurohormonal exacerbada, que possui uma relação direta com rigidez arterial.<sup>1</sup> Vários estudos demonstraram que a rigidez arterial está aumentada na insuficiência cardíaca congestiva, e está associada com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE).<sup>2,3</sup> Esses dados são importantes, uma vez que uma menor elasticidade arterial é responsável por um acoplamento ventriculoarterial anormal, maior pós-carga cardíaca, estresse da parede do VE aumentado, e fluxo coronário reduzido. Todos esses fatores levam à deterioração da função do VE.<sup>4</sup>

Recentemente, um biomarcador vem ganhando atenção, a galectina-3, a qual está distribuída em várias células, incluindo macrófagos, e cuja concentração aumenta durante inflamação.<sup>5</sup> Estudos destacaram uma forte relação entre ativação dos macrófagos e fibrose na patogênese da insuficiência cardíaca.<sup>6</sup> A galectina-3 está envolvida na progressão da fibrose, hipertrofia e insuficiência cardíaca.<sup>7</sup> Dados os mecanismos patogênicos mencionados e o estado pró-inflamatório encontrado na insuficiência cardíaca, consideramos a galectina-3 um possível mediador da fibrose vascular, em como uma conexão entre rigidez miocárdica e arterial. Portanto, nosso objetivo foi avaliar se a galectina-3 correlaciona-se com marcadores de rigidez arterial e acoplamento ventriculoarterial deficiente em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

## Métodos

O estudo foi conduzido em 2014. Foram avaliados 79 pacientes internados no hospital regional com diagnóstico primário de insuficiência cardíaca aguda descompensada. Galectina-3 sérica basal dos pacientes foi determinada. Desses pacientes, 60 apresentaram insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE) reduzida (média de 25%) e 19 pacientes apresentaram FE preservada (média de 45%). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética médica do hospital e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes.

## Ecocardiografia (ECG)

A ECG transtorácica foi realizada em cada paciente durante hospitalização. Os seguintes índices estruturais foram avaliados: volumes e diâmetros sistólicos e diastólicos finais do ventrículo esquerdo (VE), espessura da parede do VE, massa do VE (equação de Devereux), espessura relativa da parede, volume do átrio esquerdo indexado, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Os marcadores da função sistólica incluíram a determinação da FE pelo método de Simpson biplano modificado, fração de encurtamento, e a taxa de aumento da pressão ventricular esquerda na fase inicial da sístole (dp/dt). Marcadores da disfunção diastólica também foram determinados: velocidades diastólicas (E, A), velocidade de propagação do fluxo mitral (Vp), tempo de

desaceleração precoce (TDP), velocidade no anel septal mitral obtida por Doppler tecidual, e índices diastólicos E/A, E/e', E/Vp. Cada paciente foi avaliado utilizando-se o mesmo aparelho de ecocardiografia, e dois pesquisadores avaliaram os resultados do exame.

## Índices de Função Vascular

Os seguintes índices vasculares foram avaliados: velocidade de onda de pulso, coeficiente de distensibilidade da artéria carótida e módulo (de elasticidade) de Young. Cada um desses índices fornece parâmetros confiáveis ao se avaliar a rigidez arterial. A medida da velocidade de onda de pulso foi realizada por ultrassonografia Doppler de pulso sincronizada à ECG. A artéria carótida comum foi localizada posicionando o volume da amostra a nível supraclavicular, e a artéria femoral posicionando o volume da amostra na região inguinal (não simultaneamente). Após aquisição do traçado Doppler, fizemos três registros consecutivos de ambas as artérias, e medimos o intervalo de tempo entre a onda R do complexo QRS ao início da forma de onda Doppler usando cursores digitais (tempo gasto para o sangue ejetado do coração alcançar as artérias estudadas). Calculamos a média de tempo dos três registros, e medimos a distância entre os locais em que traçamos as formas de onda Doppler. Para o cálculo do coeficiente de distensibilidade e do módulo de Young, utilizamos o eco modo M para medir o diâmetro do vaso durante sístole e diástole, bem como a espessura da parede do vaso. Finalmente, medimos a espessura da túnica íntima pelo eco-2D. Esses parâmetros foram calculados por fórmulas matemáticas existentes: *Coefficiente de distensibilidade* =  $(D_{max}^2 - D_{min}^2) / D_{max} * MAP$ ; *Módulo de Young* =  $MAP * D_{max} / (D_{max} - D_{min}) * h$ ; *Velocidade de onda de pulso* =  $Dist / T_2 - T_1$ , onde  $D_{max}$ : diâmetro máximo do vaso durante a sístole,  $D_{min}$ : diâmetro mínimo do vaso durante a sístole, MAP: pressão arterial média, h: espessura da parede do vaso, Dist: distância entre carótida arterial e artéria femoral,  $T_2$ : tempo médio entre a onda R do complexo QRS e o início da forma de onda Doppler da artéria femoral comum,  $T_1$ : tempo médio entre a onda R do complexo QRS e o início da forma de onda Doppler da artéria carótida comum.

## Acoplamento ventriculoarterial

A pressão da artéria braquial foi determinada no paciente em repouso, usando um esfigmomanômetro e um estetoscópio. A elastância arterial (Ea) é um parâmetro usado para estimar a carga vascular que representa a mudança de volume a cada mudança de pressão. O índice de Ea inclui características como complacência arterial e resistência vascular periférica, e é calculada como  $Ea = \text{pressão sistólica final} / \text{volume sistólico}$ . Uma estimativa não invasiva da pressão sistólica final foi feita utilizando-se a fórmula de aproximação:  $0,9 \times \text{pressão sistólica na artéria braquial}$ , que prediz precisamente curvas de pressão e volume da pressão sistólica final.<sup>8</sup> O volume sistólico foi determinado por ECG, pelo método de Simpson biplano modificado. Em seguida, avaliamos o índice de elastância do VE (Elv), parâmetro utilizado para estimar a contratilidade ventricular

esquerda com base na equação  $Elv = \text{pressão sistólica final} / \text{volume sistólico final} - V_0$ , onde  $V_0$  é o volume teórico à pressão zero, e considerado desprezível comparado ao volume sistólico final.<sup>8</sup> Finalmente, avaliamos o acoplamento ventriculoarterial determinando-se a razão entre  $Ea$  e  $Elv$ , que estima a hemodinâmica cardiovascular pela interação entre o sistema arterial e o VE.

#### Avaliação laboratorial

As amostras de sangue foram colhidas durante admissão hospitalar. As amostras foram centrifugadas, e a concentração de galectina-3 sérica foi determinada por um kit de ensaio de imunoabsorção enzimática (Human galectin-3 NBP1-91275, NOVUS BIOLOGICALS, R&D Systems Europe, Germany), e medido usando um leitor de microplaca (Tecan Sunrise). Trata-se de um imunoenensaio em que o anticorpo anti-galectina-3 humano, conjugado com biotina, liga-se à galectina humana ligado ao anticorpo de captura. A calibração e a padronização do teste foram realizadas de acordo com o protocolo do fabricante.

#### Análises estatísticas

As variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas em média e desvio padrão, e a significância das diferenças foi testada pelo teste t de Student. As variáveis contínuas com distribuição normal são expressas em média (intervalo interquartil), e a significância das diferenças testada pelo teste Kruskal-Wallis ou teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas são expressas em porcentagens. A normalidade da distribuição foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. As correlações dos índices vasculares

com variáveis clínicas e ecocardiográficas foram avaliadas pela análise de correlação de Spearman. Também usamos o teste qui-quadrado de Pearson para comparação das variáveis categóricas, a regressão logística multivariada para avaliar a relação entre variáveis categóricas dependentes e independentes, e o modelo de regressão de Cox para identificar preditores de desfechos compostos (mortalidade por todas as causas e reinternações). Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa IBM SPSS 20. A significância estatística foi avaliada por teste bicaudal, com um  $p < 0,05$  considerado como significativo.

#### Resultados

A média de idade da coorte foi  $64 \pm 11$  anos, dos quais 73% eram homens e 26% mulheres. Durante o período de 12 meses de acompanhamento, foram registrados 35 reinternações por piora da insuficiência cardíaca e 1 óbito (choque cardiogênico). Primeiramente, dividimos os pacientes em dois grupos com base na FE, reduzida ou preservada ( $< 40\%$  or  $\geq 40\%$ , respectivamente) (Tabela 1). Os valores medianos de galectina-3 não foram significativamente diferentes ( $p = 0,9$ ) entre os pacientes com insuficiência cardíaca com FE reduzida [8,2 ng/mL (3,6-14,0)] (mediana e intervalo interquartil) e aqueles com insuficiência cardíaca com FE preservada [9,7 ng/mL (3,7-12,0)]. Comparados aos pacientes com FE reduzida, os pacientes com FE preservada apresentaram velocidades de onda de pulso significativamente maiores [11,3 m/s (9,4-16,0) versus 10 m/s (7,3-12,5),  $p = 0,04$ ], pressão sanguínea sistólica mais elevada ( $169 \pm 45$  mmHg versus  $134 \pm 60$  mmHg,  $p = 0,004$ ), idade mais avançada

Tabela 1 – Etiologia da insuficiência cardíaca e condições associadas

Etiologia da insuficiência cardíaca	Fração de ejeção		
	ICFEP	ICFER	p
Isquêmica n(%)	9(47,4)	27(45)	0,85
Hipertensão n(%)	8(42,1)	12(20)	0,05
Valvular n(%)	2(10,5)	2(3,3)	0,21
Miocardiopatia dilatada idiopática n(%)	0(0)	19(31,7)	0,005
<b>Insuficiência cardíaca descompensada</b>			
Evento isquêmico n(%)	4(21,1)	12(20)	0,92
Edema pulmonar hipertensivo n(%)	11(57,9)	2(3,3)	< 0,001
Arritmia n(%)	3(15,8)	5(8,3)	0,34
Doença valvular n(%)	1(5,3)	4(6,7)	0,82
Baixa adesão a medicamentos n(%)	0(0)	10(16,7)	0,05
Ingestão aumentada de sódio n(%)	0(0)	11(18,3)	0,04
Outros n(%)	0(0)	15(25)	0,01
Reinternações n( %)	13(47,4)	22(26,6)	0,05
Diabetes n(%)	11(57,9)	24(40)	0,1
Fibrilação atrial n(%)	8(42,1)	12(20)	0,07

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

(76 anos versus 62 anos,  $p = 0,001$ ) e menor coeficiente de distensibilidade da artéria carótida [2,7 mmHg (1,8-3,5) versus 3,9 mmHg (2,7-5,7),  $p = 0,009$ ] (Tabela 2).

### Características basais, correlação dos índices vasculares com parâmetros clínicos e ecocardiográficos

A associação entre covariáveis (clínicas, ecocardiográficas) e índices vasculares foi avaliada pela correlação bivariada de Spearman. Níveis elevados de velocidade de onda de pulso associaram-se significativamente com FE ( $r = 0,275$ ,  $p = 0,01$ ), razão Ea/Elv aumentada ( $r = -0,228$ ,  $p = 0,04$ ), menor diâmetro ventricular ( $r = -0,247$ ,  $p = 0,02$ ), e pressão sanguínea sistólica elevada ( $r = 0,236$ ,  $p = 0,03$ ). Um menor coeficiente de distensibilidade da carótida esteve associado com maior FE ( $r = -0,332$ ,  $p = 0,003$ ), maior razão Ea/Elv ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ), idade avançada ( $r = -0,236$ ,  $p = 0,03$ ), pressão sanguínea sistólica elevada ( $r = -0,258$ ,  $p = 0,02$ ) e menor velocidade septal ( $e'$ ) no Doppler tecidual ( $r = -0,235$ ,  $p = 0,03$ ). A espessura íntima-média carotídea apresentou correlação significativa com idade avançada ( $r = 0,446$ ,  $p < 0,001$ ) e hiperglicemia ( $r = 0,268$ ,  $p = 0,01$ ). Nenhum dos índices vasculares (velocidade de onda de pulso, coeficiente de distensibilidade da carótida, módulo de Young) correlacionou-se com níveis séricos de galectina-3 ( $p = 0,1$ ,  $p = 0,9$ ,  $p = 0,6$ ). A análise de regressão mostrou uma associação significativa entre níveis elevados de

galectina-3 ( $> 9,9$  ng/mL) e acoplamento ventriculoarterial (Ea/Elv) [ $p = 0,047$ , OR = 1,9, IC 95% (1-3,6)] (Tabela 3).

### Remodelação ventricular esquerda, remodelação arterial e galectina-3

A avaliação da associação entre variáveis ecocardiográficas e níveis séricos de galectina-3 revelou uma forte correlação da proteína com função sistólica. Mais especificamente, níveis mais elevados de galectina-3 estavam relacionados com menor aumento da pressão ventricular esquerda na fase inicial da sístole (dp/dt) 524 (262-982) mmHg/s (mediana e IQR) ( $p = 0,01$  pelo teste para tendência) (versus 682 [340-1882] mmHg/s). Quando agrupado por tipo de disfunção sistólica, os níveis elevados de galectina-3 estavam associados com relaxamento diastólico anormal do tipo I, definido como E/A  $< 1$  ( $p = 0,017$ ). Uma análise de regressão dos índices ecocardiográficos e concentrações de galectina-3 mostrou que PSAP ( $p = 0,04$ ), razão E/A ( $p = 0,001$ ), espessura relativa da parede ( $p < 0,001$ ), FE ( $p = 0,02$ ), volume sistólico final ( $p = 0,010$ ) e diâmetro sistólico final ( $p = 0,04$ ) estavam associados com concentrações mais elevadas de galectina-3 (Tabela 4). Espessura íntima-média aumentada estava fortemente relacionada com remodelação concêntrica do ventrículo esquerdo, definida como espessura relativa da parede maior que 0,42 [1,05 cm (0,7-0,16),  $p = 0,016$ ] (Tabela 5).

**Tabela 2 – Características basais dos pacientes com insuficiência cardíaca**

	Fração de ejeção		
	ICFEP	ICFER	p
Idade [mediana(IQR)]	76[67-79]	62[56-69]	0,001
Pressão sistólica (mmHg) (mean $\pm$ SD)	169 $\pm$ 45	134 $\pm$ 25	0,004
Pressão diastólica (mmHg) (mean $\pm$ SD)	93 $\pm$ 19	88 $\pm$ 17	0,31
Frequência cardíaca (b/min) [mediana(IQR)]	88[74-111]	99[80-120]	0,15
Classe NYHA IV (%)	13(68,4)	45(75)	0,57
Glicemia (mg/dL) [mediana(IQR)]	162[109-243]	132[95-182]	0,09
TFG (média $\pm$ DP)	64 $\pm$ 21	65 $\pm$ 22	0,79
Galectina-3 (ng/mL) [mediana(IQR)]	9,7[3,7-12]	8,2[3,6-14]	0,96
VOP (m/s) [mediana(IQR)]	11,3[9,4-16]	10[7,3-12,5]	0,04
DC (10 <sup>3</sup> mmHg) [mediana(IQR)]	2,7[1,8-3,5]	3,9[2,7-5,7]	0,009
Young (kPa) [mediana(IQR)]	563[432-749]	408[260-706]	0,15
EIM (cm) [mediana(IQR)]	1,1[0,9-2,2]	1[0,8-1,1]	0,08
E/e' [mediana(IQR)]	10[8-14]	13,6[9,8-16]	0,04
E/Vp (média $\pm$ DP)	1,8 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,8	0,009
Volume AE (ml/m <sup>2</sup> ) (média $\pm$ DP)	76 $\pm$ 30	74 $\pm$ 26	0,77
PSAP (mmHg) [mediana(IQR)]	35[25-46]	30[20-42]	0,4
Ea (mmHg*ml <sup>-1</sup> *m <sup>2</sup> ) [mediana(IQR)]	2,8[2,6-3,9]	2,5[2-3,7]	0,11
Elv(mmHg*ml <sup>-1</sup> *m <sup>2</sup> ) [mediana(IQR)]	2,4[1,9-3,7]	0,9[0,7-1,2]	< 0,001
Razão Ea/Elv [mediana(IQR)]	1,1[1-1,3]	2,5[2-3,3]	< 0,001

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; TFG: taxa de filtração glomerular; VOP: velocidade de onda de pulso; DC: coeficiente de distensibilidade da artéria carótida. EIM: espessura íntima-média; AE: átrio esquerdo. PSAP: pressão sistólica arterial. Ea: elastância arterial. Elv: elastância ventricular esquerda

**Tabela 3 – Análise de regressão da associação entre níveis de galectina-3 e marcadores de acoplamento ventriculoarterial**

	p	OR	IC95% para OR	
			Superior	Inferior
Ea	0,09	0,57	0,30	1,09
Ela	0,07	2,36	0,93	6,00
Ea/Elv	0,047	1,92	1,00	3,67

\* Ea: elastância arterial; Elv: elastância ventricular esquerda; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

**Tabela 4 – Análise de regressão multivariada das concentrações de galectina-3 e marcadores ecocardiográficos. Os parâmetros ecocardiográficos estavam associados com níveis elevados de galectina-3 (> 9,9 ng/mL)**

	Valor de p	OR	IC95% para OR	
			Inferior	Superior
Fração de ejeção	0,025	1,23	1,02	1,49
Razão E/e'	0,246	0,85	0,65	1,11
E/Vp	0,371	1,73	0,51	5,79
Velocidade de pico e'-septal	0,144	1,58	0,85	2,92
Tempo de desaceleração precoce	0,391	1,00	0,99	1,01
Razão E/A	0,001	0,12	0,03	0,44
Volume do átrio esquerdo indexado	0,150	1,02	0,99	1,05
Pressão sistólica arterial pulmonar*	0,046	1,06	1,00	1,13
Espessura relativa da parede	0,024	0,00	0,00	0,09
Diâmetro diastólico final do VE	0,073	0,73	0,52	1,02
Diâmetro sistólico final do VE*	0,046	1,36	1,00	1,85
Volume sistólico final do VE	0,011	0,89	0,82	0,97
Volume diastólico final do VE*	0,011	1,17	1,03	1,33

OR: odds ratio. IC: intervalo de confiança; E,A: velocidades diastólicas; Vp: velocidade de propagação do fluxo mitral; \*estatisticamente significativo

### Fatores preditivos para desfechos

Regressão multivariada de Cox foi realizada para identificar fatores de risco para desfechos. A análise revelou que níveis elevados de galectina-3 ( $p = 0,038$ , HR = 3,07, IC 95% 1-8,8) e PSAP aumentada ( $p = 0,007$ , HR = 1,06, IC 95% 1-1,1) foram fatores de risco independentes para mortalidade por todas as causas e reinternações (Tabela 6).

### Discussão

Um achado importante deste estudo foi que o espessamento da artéria está fortemente presente no grupo de pacientes com insuficiência cardíaca com FE preservada. Ensaios clínicos utilizaram diferentes pontos de corte para FE (> 40%, > 45%, > 50%) para definir insuficiência cardíaca com síndrome de FE preservada. Neste estudo, usamos o ponto de corte de FE > 40%, igualmente ao estudo *Candesartan in heart failure - assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM)*.<sup>9</sup> Aspectos fisiopatológicos dessa condição incluem rigidez do VE com complacência reduzida (devido à hipertrofia, aposição da matriz), incompetência cronotrópica, hipertensão pulmonar

e enrijecimento vascular.<sup>10</sup> Em nosso estudo, pacientes com insuficiência cardíaca com FE preservada tinham idade mais avançada e apresentaram pressão sanguínea mais elevada, similar aos dados registrados no banco de dados do *Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)*.<sup>11</sup>

Kawaguchi et al.<sup>12</sup> demonstraram que os pacientes com insuficiência cardíaca com FE preservada apresentam rigidez arterial elevada, medindo-se a elastância arterial. A velocidade de onda de pulso é conhecida como um marcador de rigidez da artéria e é amplamente utilizada em ensaios clínicos; tem valor prognóstico e está aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.<sup>13</sup> Nós demonstramos que a velocidade de onda de pulso é consistentemente maior no grupo com FE preservada que no grupo com FE reduzida, o que está de acordo com o estudo de Balmain et al.<sup>13</sup> (10,7 m/s vs. 8,9 m/s.  $p < 0,05$ ).<sup>14</sup> Os pacientes com FE reduzida apresentaram velocidades de onda de pulso mais baixas provavelmente pelo débito cardíaco e pressão sanguínea reduzidos. Esses resultados indicam que pacientes com insuficiência cardíaca com FE preservada apresentam menor distensibilidade da artéria

Tabela 5 – Comparação dos índices vasculares de acordo o índice de espessura relativa da parede determinado por ecocardiografia

	VOP (m/s)		CD (10 <sup>3</sup> mmHg)		Módulo de Young (kPa)		EIM (cm)	
	Espessura relativa da parede		Espessura relativa da parede		Espessura relativa da parede		Espessura relativa da parede	
	> 0,42	< 0,42	> 0,42	< 0,42	> 0,42	< 0,42	> 0,42	< 0,42
Mediana	10,2	10,1	3	3,8	520	478	1,05	0,95
Valor de p		0,52		0,30		0,72		0,02

VOP: velocidade de onda de pulso; CD: coeficiente de distensibilidade da artéria carótida; EIM: espessura íntima-média

Tabela 6 – Regressão (multivariada) de Cox dos desfechos de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada

	Valor de p	Taxa de risco (HR)	IC95% para HR	
			Inferior	Superior
Idade	0,019	1,07	1,01	1,15
Classe NYHA	0,688	0,85	0,38	1,88
Frequência cardíaca na internação	0,535	0,99	0,97	1,01
Glicemia	0,619	0,99	0,99	1,00
Taxa de filtração glomerular	0,343	0,98	0,95	1,01
Hemoglobina	0,510	0,90	0,68	1,20
Galectina-3*	0,038	3,07	1,06	8,86
Velocidade de onda de pulso	0,573	0,98	0,91	1,05
Distensibilidade da artéria carótida	0,615	1,09	0,76	1,57
Módulo de Young	0,433	1,00	0,99	1,00
Fração de ejeção	0,826	1,00	0,94	1,07
Razão E/e'	0,590	0,95	0,78	1,14
Razão E/Vp	0,817	0,90	0,37	2,17
Velocidade de pico e'-septal	0,768	1,06	0,71	1,58
Volume do átrio esquerdo indexado	0,673	1,00	0,98	1,02
Pressão sistólica arterial pulmonar*	0,007	1,06	1,01	1,10
Diâmetro diastólico final do VE	0,395	0,95	0,86	1,06
Volume diastólico final do VE	0,115	1,01	0,99	1,02

\*estatisticamente significativo; VE: ventrículo esquerdo; HR:hazard ratio. IC: intervalo de confiança

carótida e idade mais avançada. Kitzman et al.<sup>15</sup> também relataram que a distensibilidade da artéria carótida está diminuída em pacientes mais velhos com insuficiência cardíaca com FE preservada, e correlacionada com menor tolerância ao exercício. Outro resultado desse estudo é que a espessura íntima-média carotídea, a qual é um marcador da aterosclerose, está altamente correlacionada com a remodelação concêntrica do ventrículo esquerdo e hipertrofia. Outro estudo, conduzido por Xu et al.<sup>16</sup> na população chinesa destacou que a espessura íntima-média

carotídea está associada com um aumento no índice da massa e na espessura da parede posterior do VE.

Foi demonstrado que a galectina-3 promove fibrose por meio do aumento da ativação da via de sinalização do fator de crescimento transformador beta/Smad-3 (TGF-beta/Smad-3).<sup>17</sup> Devido ao seu papel na fibrogênese, a galectina-3 tem sido proposta como um biomarcador tanto na remodelação cardíaca como ventricular. Uma expressão aumentada de galectina-3 foi documentada em pacientes com insuficiência

cardíaca descompensada, e esteve associada com remodelação ventricular esquerda.<sup>18,19</sup> Um estudo recente conduzido por Calvier et al.<sup>20</sup> demonstrou que a galectina-3 é um mediador da fibrose vascular. Os autores mostraram uma superexpressão de galectina-3 por células do músculo liso vascular em camundongos tratados com aldosterona, o que aumenta o depósito de colágeno tipo I nessas células.<sup>20</sup> Com base nesses achados e no fato de que a ativação neurohormonal está aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca, nós tentamos estabelecer se havia uma ligação entre os níveis de galectina-3 e os índices de rigidez vascular. Nossos dados não demonstraram correlação entre esses marcadores, apesar de termos observado um leve aumento, não significativo, na rigidez arterial com o aumento nos níveis de galectina-3. Ao contrário dessas observações, Libhaber et al.<sup>21</sup> mostraram, em um estudo realizado com uma amostra de 966 indivíduos de uma comunidade, que a galectina-3 esteve independentemente associada com a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral.<sup>21</sup> Nossos achados são os primeiros a sugerirem que níveis aumentados de galectina-3 estão associados com acoplamento ventriculoarterial anormal, o que significa que poderia estar envolvida no processo de enrijecimento tanto de componentes do miocárdio como das artérias. A rigidez arterial e a complacência cardíaca reduzida são responsáveis pela razão de acoplamento (Ea/Elv) mais elevada.<sup>22</sup> A razão Ea/Elv é um parâmetro complexo que inclui complacência arterial, resistência vascular periférica, impedância, intervalos sistólico e diastólico, contratilidade do VE e função do VE.<sup>23</sup> Ela pode ser usada para avaliar a interação entre o miocárdio e o sistema arterial. Em pacientes com insuficiência cardíaca com FE reduzida, há uma elevação na razão Ea/Elv devido ao aumento da carga vascular e uma diminuição da contratilidade do VE. Por outro lado, essa razão encontra-se equilibrada em pacientes com insuficiência cardíaca com FE preservada em comparação a indivíduos normais, devido ao aumento simultâneo na elasticidade arterial e ventricular esquerda, similar ao encontrado em nosso estudo.<sup>23</sup>

Conforme observado por De Boer et al.,<sup>24</sup> nós não encontramos diferença nos níveis de galectina-3 entre pacientes com insuficiência cardíaca com FE preservada e aqueles com FE reduzida.<sup>24</sup> Até o momento, o papel da galectina-3 na rigidez cardíaca foi demonstrada por sua associação com marcadores ecocardiográficos da disfunção diastólica: pressão de enchimento do VE elevada (expressa pela razão E/e) e relaxamento anormal do VE (velocidade da onda E).<sup>25</sup> Em relação à função sistólica, um estudo realizado por Van der Velde et al.,<sup>26</sup> demonstrou que a galectina-3 era um preditor independente da FE nos pacientes após o infarto do miocárdio.<sup>26</sup> Em nosso estudo, observamos que os níveis de galectina-3 estavam associados com função sistólica ventricular esquerda comprometida, refletida por taxas mais baixas de aumento da pressão ventricular esquerda. Ao que sabemos, este é o primeiro estudo a relatar uma correlação desse tipo. A taxa de aumento da pressão ventricular esquerda na fase inicial da sístole (dp/dt) avalia a contratilidade global do VE pelo exame Doppler do jato de regurgitação mitral. Como a força de contratilidade exercida pelo VE diminui na insuficiência cardíaca avançada, as taxas de elevação da pressão ventricular esquerda tornam-se reduzidas. Além disso,

uma vez que pacientes com insuficiência cardíaca com FE reduzida e diâmetros do VE aumentados apresentam taxas dp/dt mais baixas, a galectina-3 poderia estar envolvida na remodelação excêntrica, representando um possível marcador de disfunção sistólica grave. Os efeitos negativos da galectina-3 sobre a função sistólica também foram observados no volume e diâmetro sistólicos finais aumentados. Lok et al.<sup>19</sup> foram os primeiros a demonstrarem uma correlação positiva entre níveis basais elevados de galectina-3 e o aumento dos diâmetros finais sistólicos e diastólicos ao longo do tempo em pacientes com insuficiência cardíaca. Outro achado interessante foi que a pressão pulmonar arterial aumentada foi preditora dos níveis séricos aumentados de galectina-3. A associação entre hipertensão pulmonar e galectina-3 foi demonstrada em pacientes com hipertensão pulmonar induzida por insuficiência cardíaca diastólica, e foi demonstrado que níveis de galectina-3 correlacionam-se positivamente com pressão sistólica ventricular direita ( $p < 0,01$ ).<sup>27,28</sup> A fisiopatologia da hipertensão pulmonar na insuficiência cardíaca é caracterizada pela remodelação arterial pulmonar, na qual a hipertrofia medial e fibrose intimal são os principais componentes.<sup>29</sup> Tendo isso em mente, além do fato de que a disfunção sistólica está associada com diferentes graus de hipertrofia e fibrose miocárdica, a galectina-3 parece estar envolvida nos processos de remodelação miocárdica e remodelação arterial pulmonar. Tal fato é de particular importância, pois pode explicar tanto a hipertensão pulmonar pré-capilar ativa, que exerce um importante papel no prognóstico e na piora da insuficiência cardíaca, quanto o componente pós-capilar resultante das pressões diastólicas finais aumentadas.

Neste estudo, relatamos que níveis de galectina-3 maior que a média de 10 ng/mL e PSAP aumentada são fatores prognósticos independentes para mortalidade por todas as causas e reinternações de pacientes com insuficiência cardíaca no período de 12 meses. Nossos achados são, de certa forma, similares aos relatados no estudo "The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE)"<sup>18</sup>, no qual os autores observaram recorrência de descompensação cardíaca e mortalidade em pacientes com níveis de galectina-3 acima de 9,42 ng/mL. No entanto, o período de avaliação foi mais curto que o nosso, de 60 dias. Em outro estudo envolvendo 592 pacientes com insuficiência cardíaca, níveis basais de galectina-3 foi um forte preditor do desfecho em um período de 18 meses.<sup>24</sup> Em relação à pressão sistólica arterial pulmonar, sabe-se menos sobre seu valor prognóstico na insuficiência cardíaca esquerda. De Bursi et al.<sup>30</sup> foram os primeiros a avaliarem o impacto da PSAP em uma ampla amostra de pacientes com insuficiência cardíaca em uma comunidade. Os autores indicaram que a PSAP, medida por eco-Doppler foi um forte preditor de mortalidade nesses pacientes, o que a torna um importante indicador de desfecho nessa população.<sup>30</sup>

## Conclusões

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de preencher a lacuna do conhecimento sobre a remodelação vascular e sua progressão em pacientes com insuficiência cardíaca, considerada como responsável por desfechos adversos. O estudo não mostrou correlação significativa entre níveis

séricos de galectina-3 e marcadores de rigidez arterial nessa população. Apesar disso, nossos dados sugerem que a galectina-3 contribui para o acoplamento ventriculoarterial anormal. A galectina-3 pode estar envolvida na rigidez miocárdica e vascular em pacientes com insuficiência cardíaca, mas amostras maiores contribuiriam para confirmar os achados preliminares de nosso estudo. Ainda, a galectina-3 pode ser preditiva das pressões pulmonares aumentadas e responsável pelas alterações patológicas nas artérias pulmonares distais com consequente resistência vascular pulmonar e hipertensão, descritas na insuficiência cardíaca. Tanto a galectina-3 como a PSAP foram fatores prognósticos independentes. O presente estudo amplia o conhecimento prévio de que a rigidez arterial está aumentada na insuficiência cardíaca com FE preservada, e está associada com remodelação concêntrica ventricular esquerda. Nossos achados destacam o envolvimento da galectina-3 na alteração das funções diastólica e sistólica, e principalmente, que altas concentrações de galectina-3 estão associadas com disfunção sistólica grave.

### Potenciais limitações

Uma limitação potencial de nosso estudo é que a medida do comprimento aórtico para estimar a velocidade de onda de pulso requereu aproximações devido a mudanças anatômicas da aorta, principalmente em idosos. Além disso, a estimativa de dimensões vasculares a partir da superfície corporal continua sendo uma técnica questionável. Outra limitação está na determinação do tempo gasto pelo sangue ejetado do coração atingir as artérias, uma vez que esse parâmetro é dependente de fatores, como problemas de condução ou ritmo. Pelo fato de alguns de nossos pacientes apresentaram problemas de condução (bloqueio de ramo) ou fibrilação atrial, várias medidas foram necessárias para a determinação desse parâmetro e o registro de boas ondas de pulso.

Durante a admissão, atrasos entre a obtenção de índices vasculares e a coleta de amostras de sangue para a determinação da galectina-3 podem ter ocorrido. Tal fato pode haver afetado a avaliação da relação entre esses parâmetros, particularmente porque a meia vida biológica da galectina-3 ainda é desconhecida. No entanto, diferente do NT-proBNP, que

diminui no enchimento ventricular esquerdo, a galectina-3 não responde a uma condição hemodinamicamente compensada, devido ao seu envolvimento no processo de fibrose. Por isso, seria mais preciso avaliar se mudanças na concentração de galectina-3 afetariam a rigidez arterial. Além disso, o tamanho relativamente pequeno da coorte limitou a avaliação de correlações entre a galectina-3 e índices ecocardiográficos. Dadas essas limitações, esperamos que nosso estudo sirva como uma base geradora de hipótese para futuros estudos, grandes e prospectivos, para confirmar nossos achados.

### Agradecimentos

Este estudo recebeu apoio parcial do *Sectorial Operational Programme Human Resources Development (SOPHRD)*, financiado pelo *European Social Fund and the Romanian Government*, sob contrato de número POSDRU 141531.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lala RI, Puschita M; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Lala RI, Darabantiu D, Pilat L; Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Lala RI; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Puschita M, Darabantiu D.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Setor de desenvolvimento de recursos humanos - programa de operação sectorial, financiado pelo Fundo Social Europeu e do Governo Romeno sob o número do contrato 141531.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Radu Ioan Lala pela "Vasile Goldis" West University Arad.

### Referências

1. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, Medeiros CJ, Pileggi F, Polak JF, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1994;74(7):691-5.
2. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Turrini D, Carugo S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension*. 1995;26(3):491-6.
3. Mottram P, Haluska B, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick T. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart*. 2005;91(12):1551-6.
4. Kass DA. Ventricular arterial stiffening.- Integrating the pathophysiology. *Hypertension*. 2005;46(1):185-93.
5. Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest*. 2003;112(3):389-97.
6. Weber KT, Gerling IC, Kiani MF, Guntaka RV, Sun Y, Ahokas RA, et al. Aldosteronism in heart failure: a proinflammatory/ fibrogenic cardiac phenotype: search for biomarkers and potential drug targets. *Curr Drug Targets*. 2003;4(6):505-16.
7. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, Wiek H, van Gilst, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):811-7.
8. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol*. 2008;105(4):1342-51.



9. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
10. de Boer RA, Pinto YM, Van Veldhuisen DJ. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of microvascular growth and abnormalities. *Microcirculation*. 2003;10(2):113-26.
11. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-84.
12. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003;107(5):714-20.
13. Bonapace S, Rossi A, Ciccoira M, Targher G, Valbusa F, Benetos A, et al. Increased aortic pulse wave velocity as measured by echocardiography is strongly associated with poor prognosis in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(7):714-20.
14. Balmain S, Padmanabhan N, Ferrell WR, Morton JJ, McMurray JJV. Differences in arterial compliance, microvascular function and venous capacitance between patients with heart failure and either preserved or reduced left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:865-71.
15. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2013;61(1):112-9.
16. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Yue XJ, Lin JM, Cheng KK, et al. Arterial stiffness and left-ventricular diastolic dysfunction: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *J Hum Hypertens*. 2011;25(3):152-8.
17. Psarras S, Mavroidis M, Sanoudou D, Davos CH, Xanthou G, Varela AE, et al. Regulation of adverse remodelling by osteopontin in a genetic heart failure model. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1954-63.
18. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-54.
19. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(2):103-10.
20. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. 2013;33(1):67-75.
21. Libhaber E, Woodiwiss AJ, Raymond A, Gomes M, Maseko MJ, Sareli P, et al. Independent associations of circulating Galectin-3 concentrations with aortic pulse wave velocity and wave reflection in a community sample. *Hypertension*. 2015;65(6):1356-64.
22. Cohen-Solal A, Caviezel B, Himbert D, Gourgon R. Left ventricular-arterial coupling in systemic hypertension: Analysis by means of arterial effective and left ventricular elastances. *J Hypertens*. 1994;12(5):591-600.
23. Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol*. 2012 May 7;3:90 doi: 10.3389/fphys.2012.00090.
24. De Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma Galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011;43(1):60-8.
25. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RRR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):826-32.
26. van der Velde AR, Lexis CPH, Meijers WC, Van der Horst ICC, Lipsic E, Dokter MM, et al. Galectin-3 predicts left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. Core 5. Myocardium: Function and Failure. Session Title: Ventricular Function/Hemodynamics and Biomarkers I (abstract). *Circulation*. 2014;130:A18665.
27. Mazurek JA, Salamon JN, Zolt R. Galectin-3 Levels elevated in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. March 2013; 61(10 S):.doi: 10.1016/S0735-1097(13)61299-1.
28. Fenster B, Smyser J, Buckner JK, Schroeder J, Lasalvia L. Galectin 3: A potential biomarker for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12 S):. doi:10.1016/S0735-1097(14)61506-0.
29. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escibano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(6):1011-6.
30. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure. A Community Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17; 59(3):222-31.