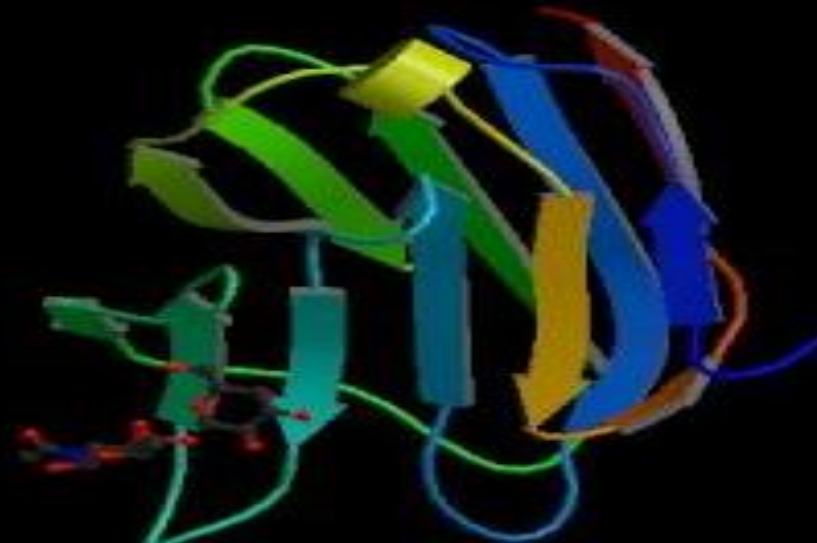




IV Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia

Galectina-3: valor prognóstico na IC



Doroteia Silva
Fev. 2014

BIOMARCADORES

Heart Failure Biomarkers

- **Neurohormonal**

- Natriuretic peptides (ANP, BNP, CNP, and pro-peptides)
- Markers of RAAS activity
- Catecholamines
- Adiponectin
- Endothelins
- Adrenomedullin
- Leptin
- Arginine vasopressin

- **Necrosis and apoptosis**

- Troponins
- H-FABP
- Fas (APO-1)

- **Hormonal**

- IGF-1 and GH
- T₃

- **Remodeling, endothelial dysfunction**

- C-reactive protein
- Galectin 3
- MMPs and TIMPs
- Osteopontin
- Cytokines (interleukins IL-1, 2, 6, 8, TNF- α , ST2)
- Collagen pro-peptides
- Adhesion molecules (ICAM, selectin-P)

- **Oxidative stress**

- Oxidized low-density lipoproteins
- Gamma-glutamyl transferase
- Isoprostanes

- **Others**

- Hemoglobin
- Creatinine and estimates of glomerular filtration rate

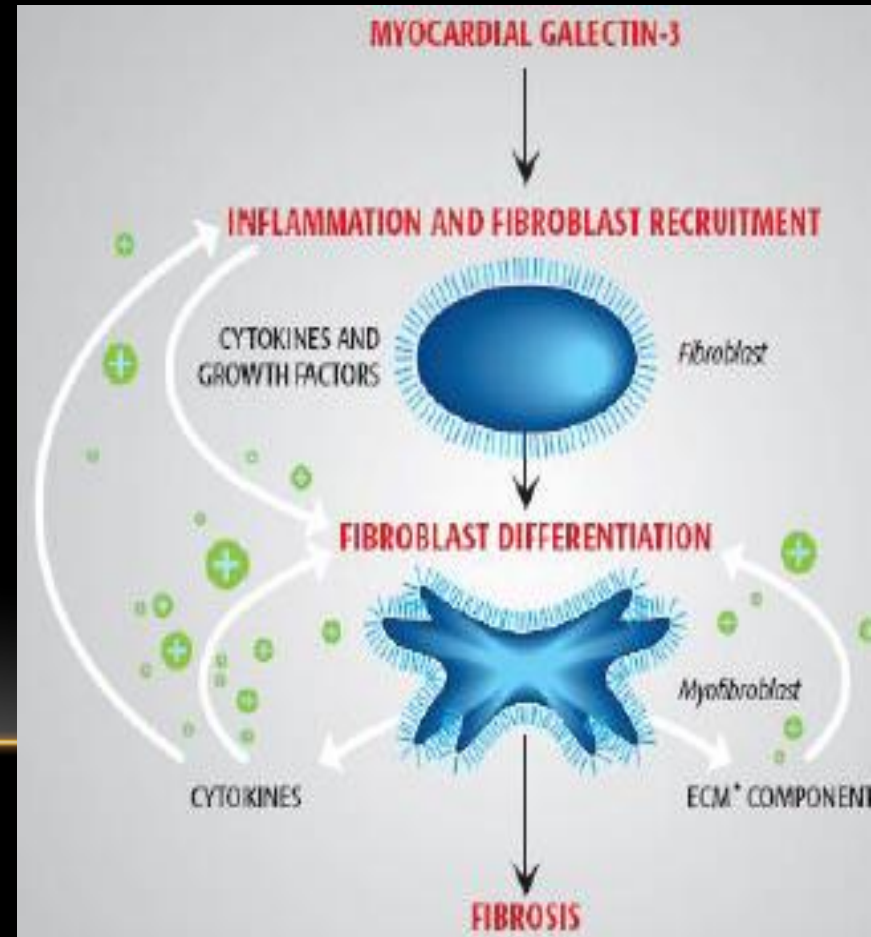
BIOMARCADORES



GALECTINA-3



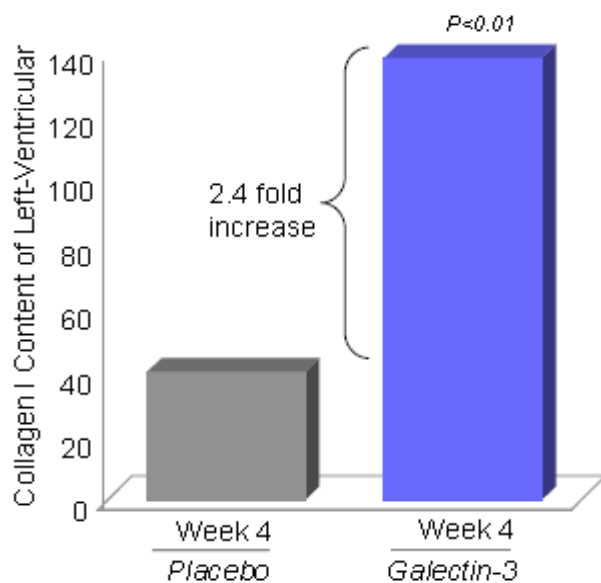
- β -galactosidase encontrada no núcleo, citoplasma e membrana celular
- Segregada pelos macrófagos activados
- Liga-se aos miofibroblastos, activando-os
- Aumenta a síntese de colagénio
- Promove fibrose e *remodelling* cardíaco



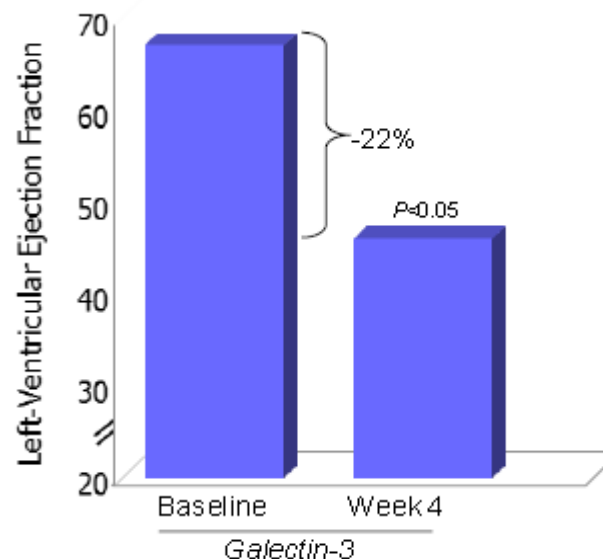
A ADMINISTRAÇÃO DE GALECTINA-3 (NO RATO) PROMOVE FIBROSE

- Descoberta em 2004 no modelo animal.

Concentração de colagénio VE



Fracção de ejeção VE





GALECTINA-3

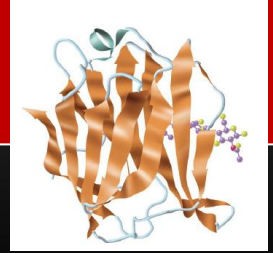
Lesão renal:
esclerose e fibrose

**Remodelling
vascular:** hipertrofia e
fibrose

**Remodelling
cardíaco:** hipertrofia e
fibrose

**Marcador estável, não afectado significativamente
pelas descompensações agudas.**

GALECTINA-3

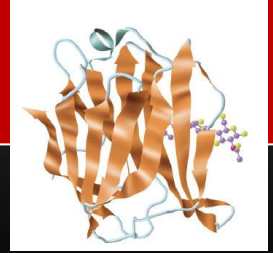


1. FACTOR DE RISCO NA IC

2. ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

**3. GUIA DA TERAPÊUTICA COM ANTAGONISTAS DOS
MINERALOCORTICOIDES**

GALECTINA-3



1. FACTOR DE RISCO NA IC

MARCADOR vs. MEDIADOR DE RISCO ?

2. ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

3. GUIA NA TERAPÊUTICA COM ANTAGONISTAS
DA ALDOSTERONA

IDENTIFICANDO UM SUB-TIPO DE IC BASEADO NO FENÓTIPO

[FIBROSE ACTIVA E *REMODELLING* ADVERSO]

HF GENERAL POPULATION



15%

GALECTIN-3 MEDIATED HF



- Active scarring (fibrosis) and adverse remodeling
- Inherently progressive
- ~30-50% are at greatest risk of adverse outcome

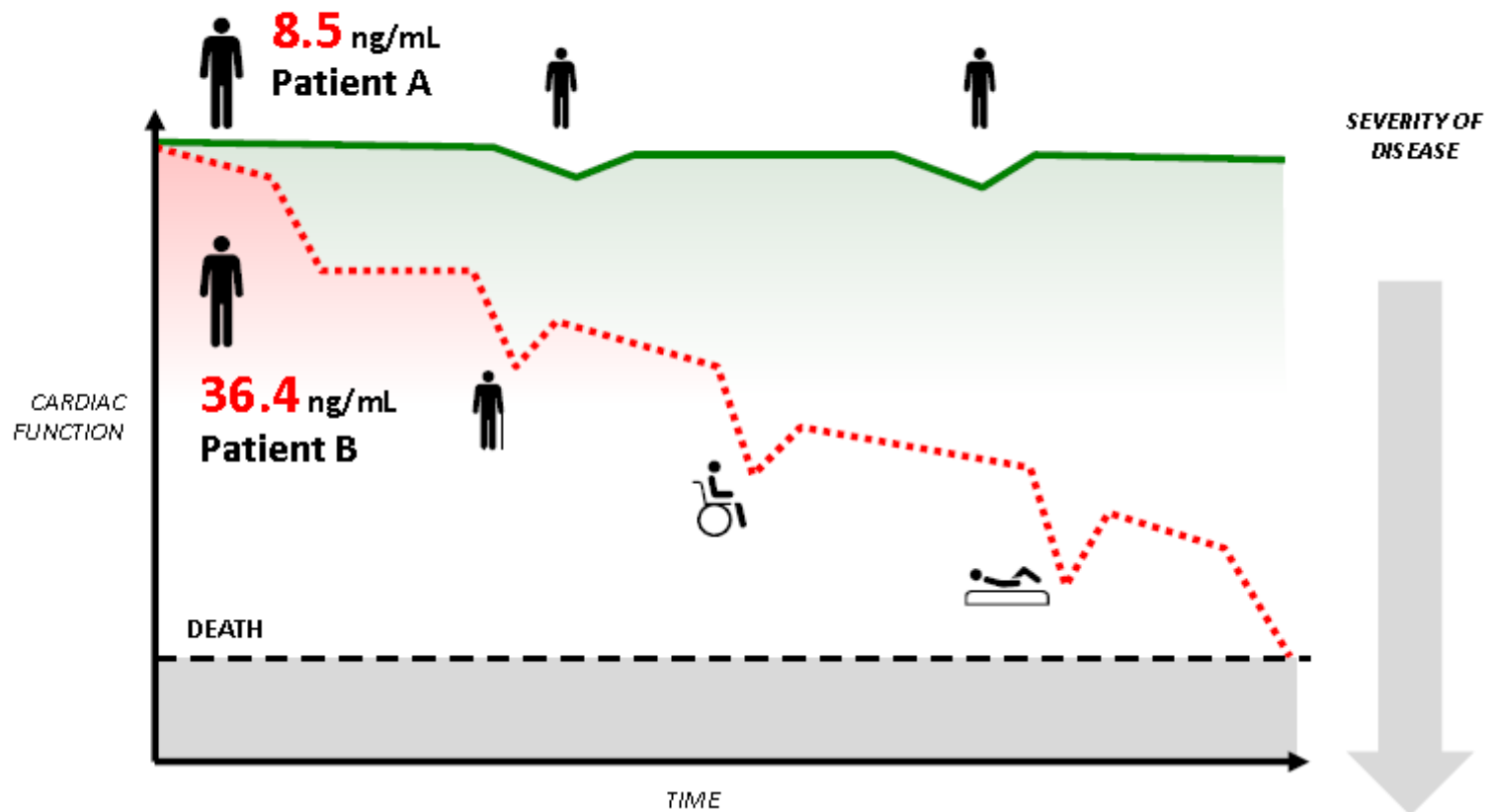
NON-GALECTIN-3 MEDIATED HF



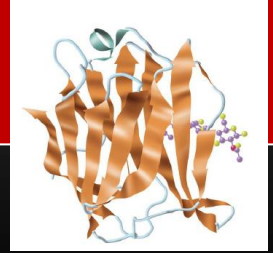
- Heterogeneous etiology
- Not inherently progressive
- ~50-70% are at lower risk of adverse outcome

IC MEDIADA PELA GALECTINA-3 É INTRINSECAMENTE PROGRESSIVA

Illustration of two clinically very similar patients with different galectin-3 levels and dramatically different clinical paths



GALECTINA-3



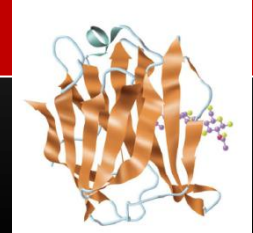
1. FACTOR DE RISCO NA IC

2. ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

3. GUIA NA TERAPÊUTICA COM ANTAGONISTAS
DA ALDOSTERONA

ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

MORTALIDADE E INTERNAMENTO



Insuficiência cardíaca crônica: DEAL-HF, COACH, HF-ACTION, PROTECT

vs.

Insuficiência cardíaca aguda: estudo PRIDE

Insuficiência cardíaca com Fej. Reduzida

vs.

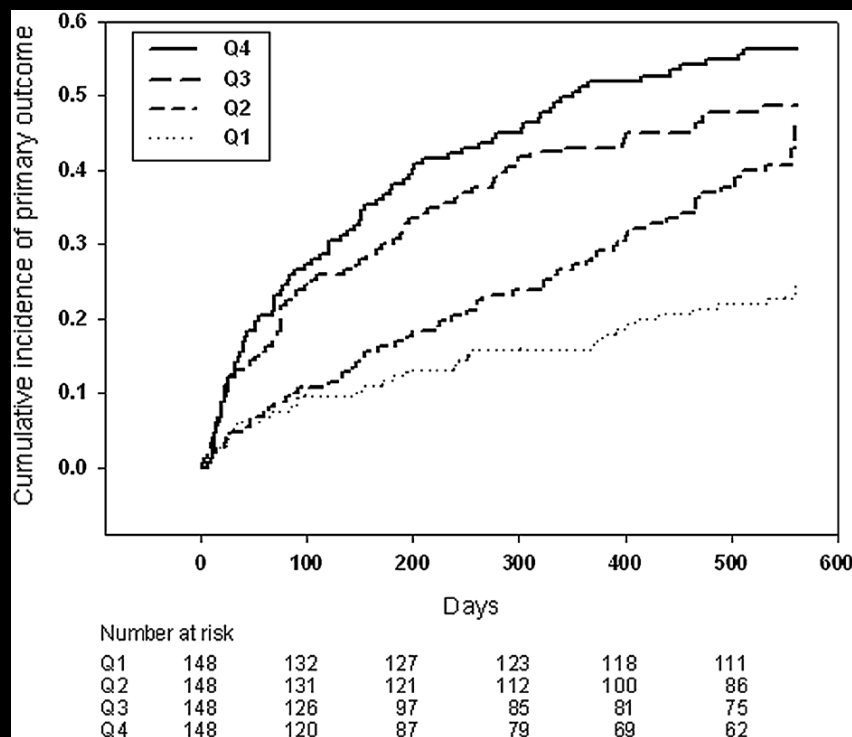
Insuficiência cardíaca com Fej. Preservada

GALECTINA-3 TEM VALOR INDEPENDENTE E ADITIVO AO BNP NA IC CRÓNICA

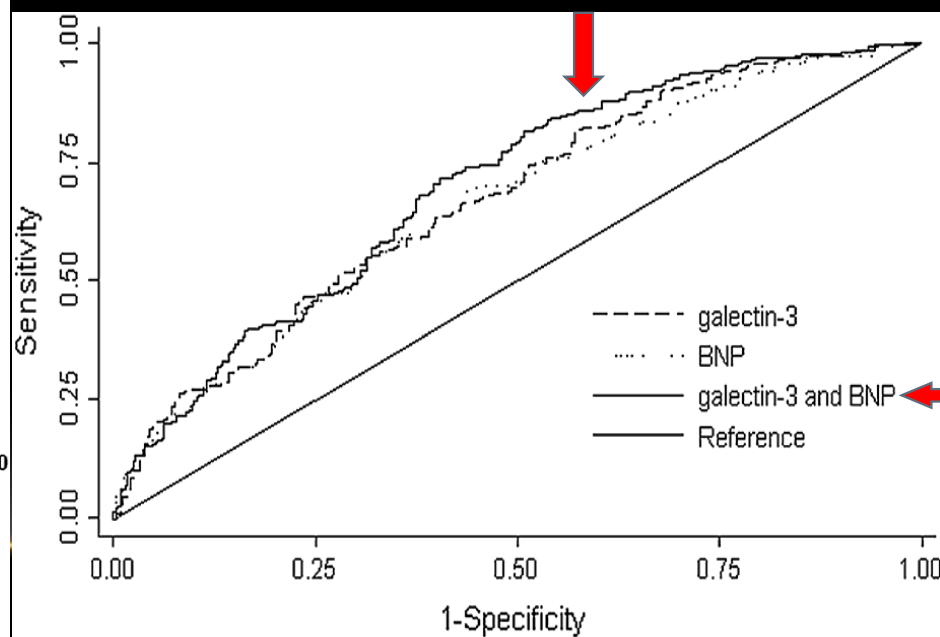
Estudo COACH

592 doentes com IC sistólica e/ou diastólica

Endpoint primário: Morte por qualquer causa ou hospitalização por IC

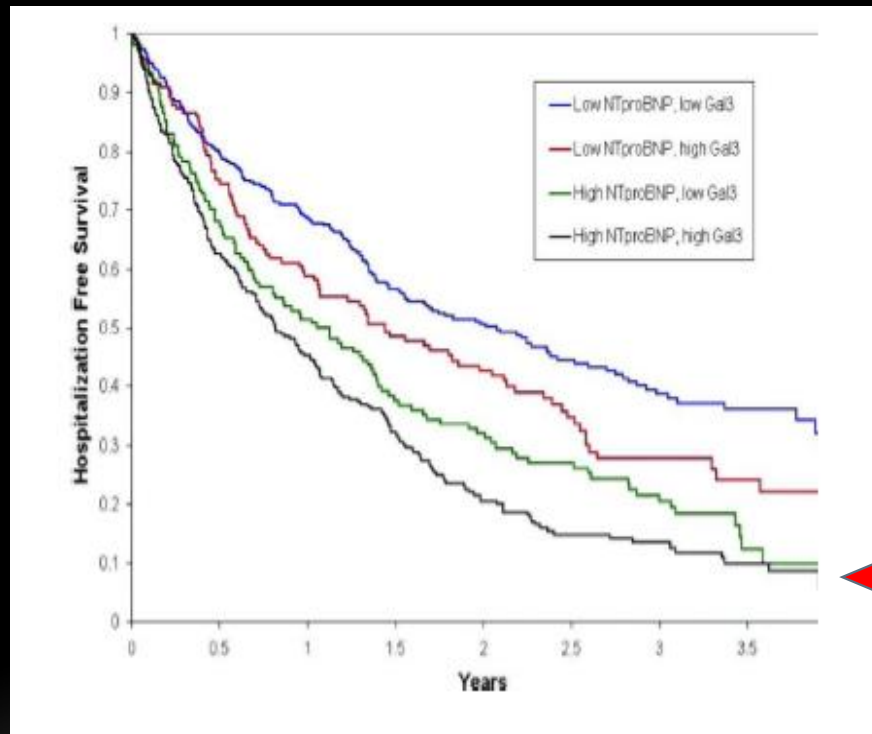


Quartis de galectina 3



GALECTINA-3 TEM VALOR PROGNÓSTICO NA IC CRÓNICA

Estudo HF-ACTION – 895 doentes com *IC crónica estável*
Endpoint: hospitalização por qualquer causa



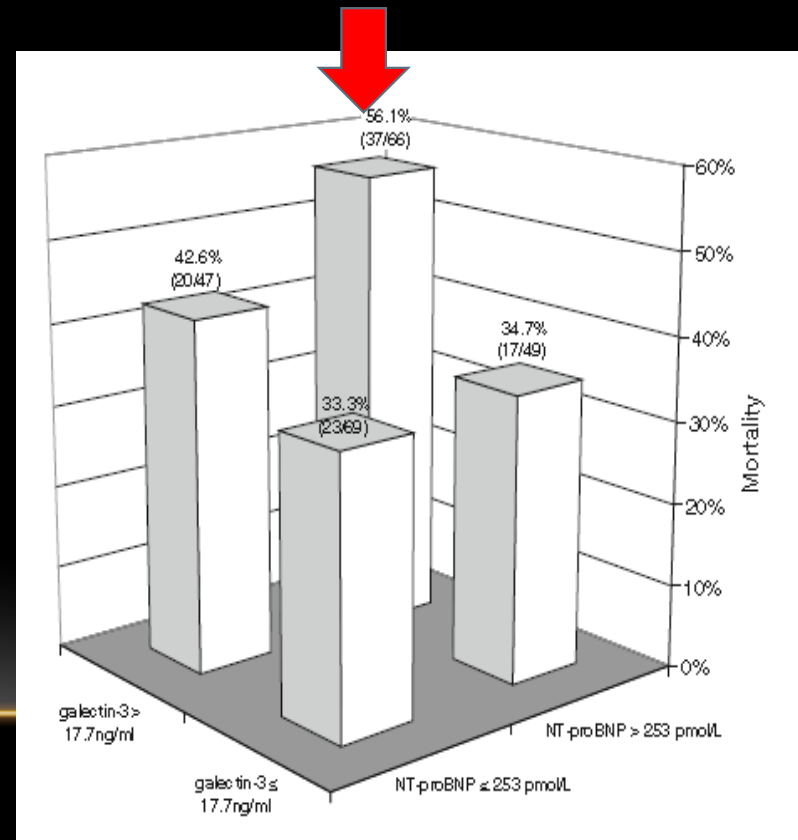
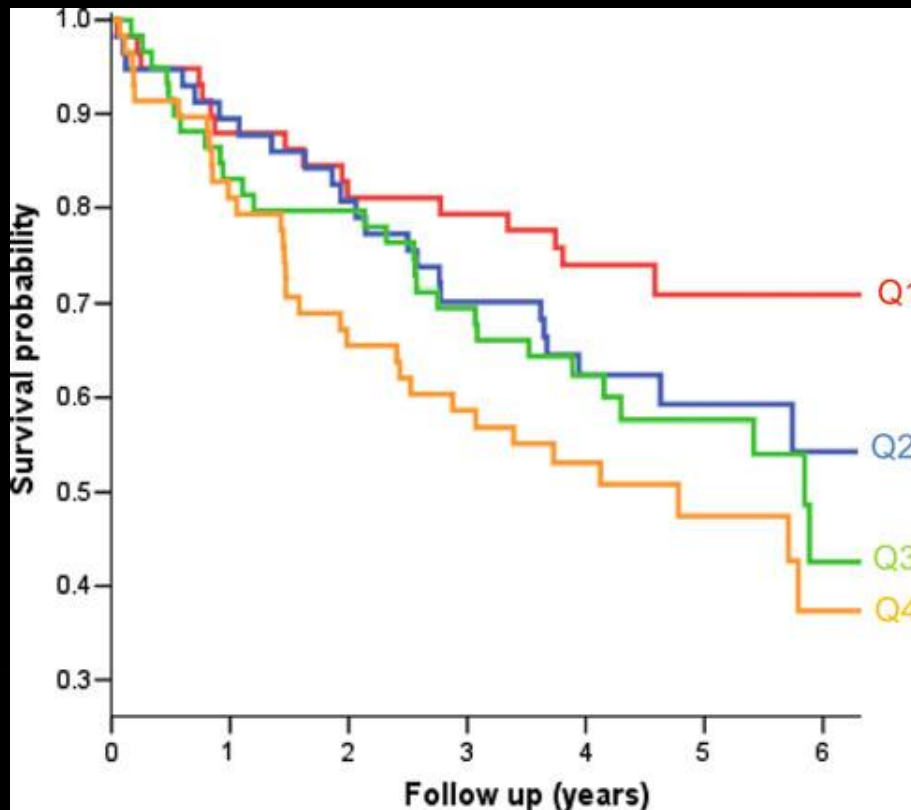
Em análise multivariada, quando incluído o NTproBNP, a galectina perdeu significado prognóstico.

GALECTINA-3 TEM VALOR PROGNÓSTICO INDEPENDENTE AO NT-PROBNP NA IC CRÓNICA

Estudo DEAL-HF

232 doentes com IC, Fup. 6,5 anos

Endpoint primário: mortalidade qualquer causa

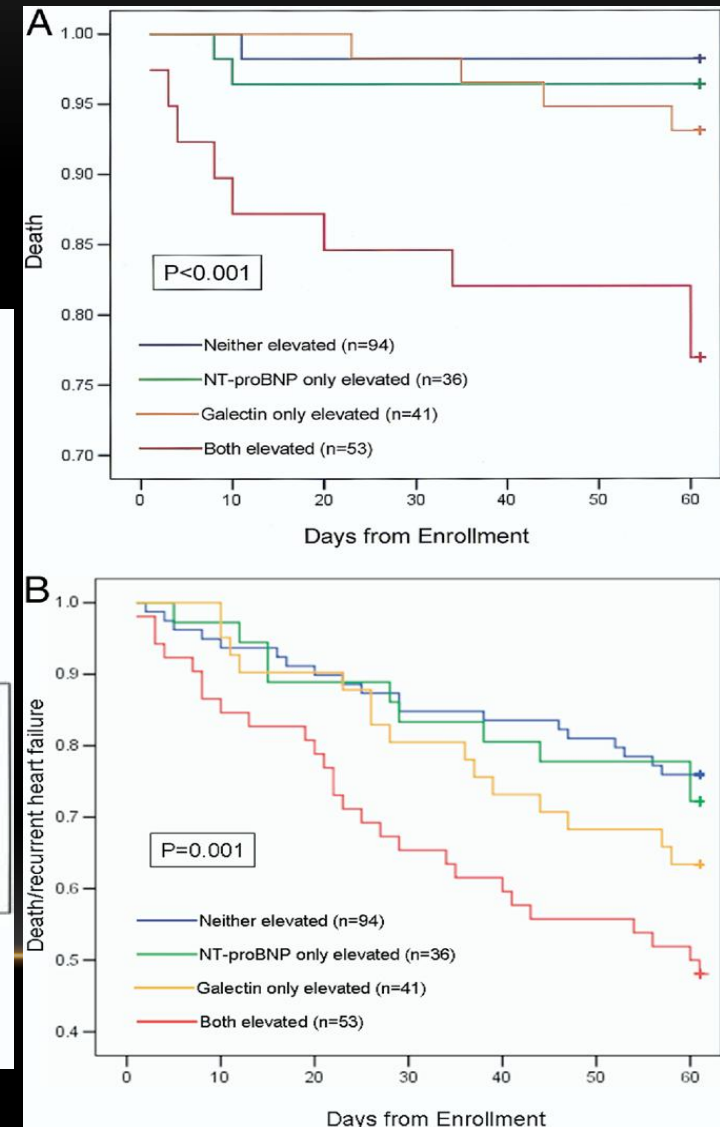
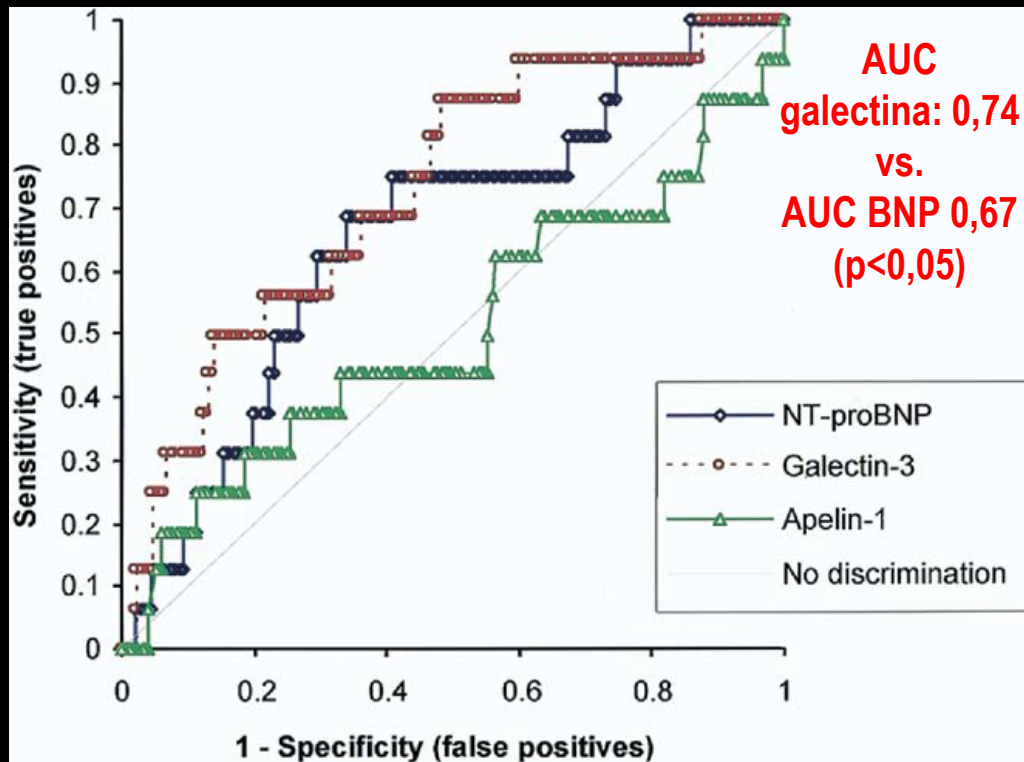


GALECTINA-3 TEM VALOR INDEPENDENTE E ADITIVO AO BNP NA IC AGUDA

Estudo PRIDE

209 doentes com IC aguda

Endpoints – morte e morte ou re-hospitalização aos 2 meses



GALECTINA-3 NA IC COM FEJ. PRESERVADA

Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction

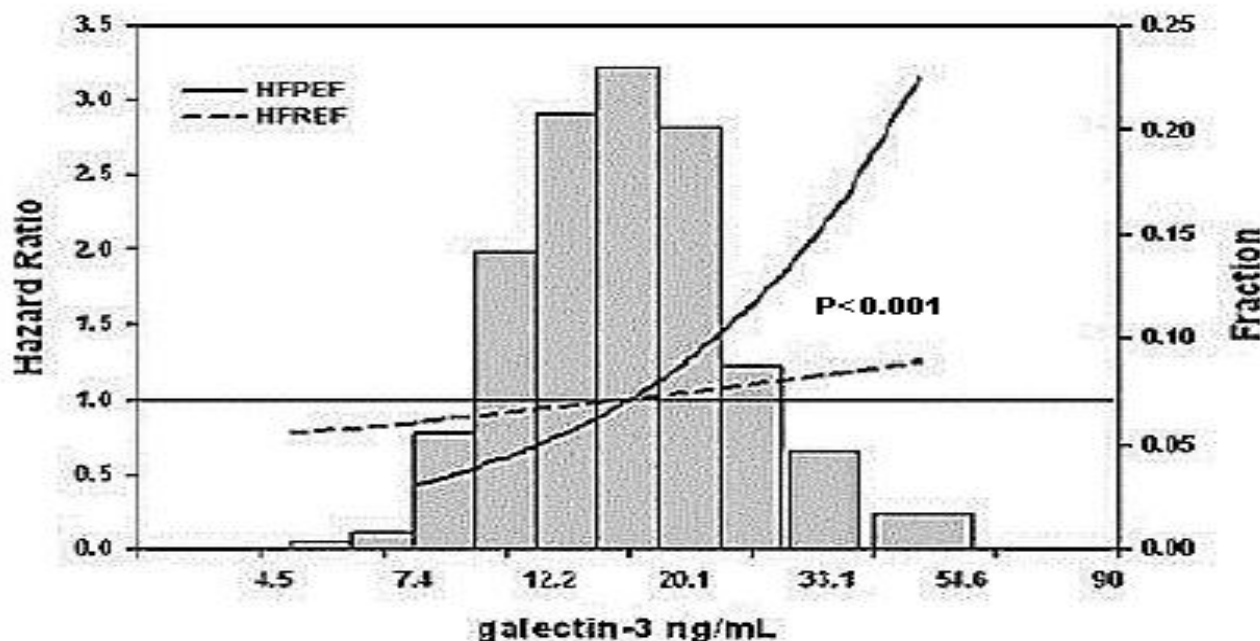
Rudolf A. de Boer^{1*}, Frank Edelmann^{2,3}, Alain Cohen-Solal⁴, Mamas A. Mamas⁵, Alan Maisel⁶, and Burkert Pieske^{7,8}

Vários processos fisiopatológicos na IC com Fej. Preservada estão relacionados com a biologia da galectina-3:

- Fibrose cardíaca → Disfunção diastólica
- Fibrose vascular → Hipertensão arterial
- Fibrose renal → Disfunção renal

GALECTINA-3 NA IC COM FEJ. PRESERVADA

Estudo COACH – Endpoint morte ou re-hospitalização



Increased Galectin-3 level:
Stronger risk for experiencing primary outcome in
patients with HF-PEF compared with HF-REF

"Stage B" HFPEF – Diagnosis and Treatment

Normal or mildly reduced LV systolic function
 $LVEF > 50\%$ and $LEDVI < 97 \text{ mL/m}^2$

Atrial Fibrillation

TD: $E/E' > 8$

$LAVI \geq 40 \text{ mL/m}^2$ or $BNP \geq 40 \text{ pg/mL}$ or $NTproBNP \geq 200 \text{ pg/mL}$

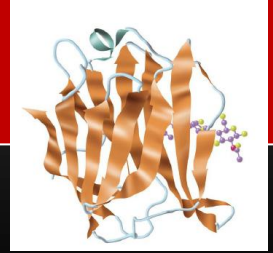
Galectin-3 $< 17.8 \text{ ng/mL}$

Galectin-3 $\geq 17.8 \text{ ng/mL}$

Low risk
Follow-up

High risk
Aggressive risk factor
Consider ACEi, MRA

GALECTINA-3



1. FACTOR DE RISCO NA IC

2. ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

3. GUIA NA TERAPÊUTICA COM ANTAGONISTAS
DOS MINERALOCORTICOIDES



“HEART FAILURE”
Syndromal diagnosis

Iniciar terapêutica específica de acordo com o subtipo fisiopatológico de IC determinada pelo biomarcador:

FENOTIPO IC ESPECÍFICO → TRATAMENTO ESPECÍFICO

- ❖ Sobreactivação da hormona ADH → **Copeptina** → **Tolvaptan**
- ❖ Sobreactivação do eixo RAA → **Renina** → **Aliskireno**
- ❖ Lesão Renal - **NGAL / Cistatina C** → **IECA**
- ❖ Dessincronia eléctrica → **ECG** → **CRT/D**

Fibrose → GALECTINA-3 → antagonistas dos mineralocorticoides

REGAL-HF

- Reduction in Events with Galactin-3 and ALdo blockade in acute HearFailure





NOVA ESTRATÉGIA DE MULTIMARCADORES NA ABORDAGEM DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA - *subestudo GALECTINA-3*

Doroteia Silva, Ana Rita Ramalho, Andreia Magalhães, Nuno Cortez-Dias, Cláudia Jorge, Rui Plácido, Pedro Carrilho Ferreira, Miguel Menezes, Tatiana Guimarães, Ana Rita Francisco, Gustavo Lima da Silva, Susana Martins, João Menezes, Ângela Castro Lopes, Isabel Pinheiro, Maria Eduarda Lourenço, Dinora Pereira, Carla Páscoa, Isabel Portela, Sara Lourenço, Filipe Florindo, Dulce Brito

Orientadora Científica

Prof^a Dra. Dulce Brito

Director do Serviço

Dr. António Nunes Diogo

Objectivo Principal - 1

Avaliar o valor prognóstico da galectina-3 quanto a mortalidade e re-internamento por IC, aos 12 meses, em doentes internados por insuficiência cardíaca aguda.

Comparar o seu valor prognóstico com os biomarcadores: NT-proBNP, adrenomedulina, copeptina.

Metodologia

- **Desenho do estudo**

Estudo observacional prospectivo de doentes internados nos Serviços de Cardiologia e Medicina do Hospital de Santa Maria, que cumpram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão.

Critérios de Inclusão

- 1. Diagnóstico de insuficiência cardíaca sistólica e/ou diastólica descompensada, com base nos **Critérios de Framingham** (é necessário pelo menos **um critério maior e dois menor**):
 - **Critérios maiores:** dispneia paroxística noturna, ingurgitamento jugular, fúrvores, cardiomegália, edema agudo do pulmão, ritmo em galope por S3, aumento da pressão venosa (> 16 cm de H₂O), refluxo hepatojugular positivo.
 - **Critérios menor:** edema das extremidades, tosse noturna, dispneia aos esforços, hepatomegália, derrame pleural, capacidade vital reduzida em 1/3, Taquicardia (> 120 bpm)

Critérios de Inclusão

- 2. Evidência ecocardiográfica de disfunção sistólica e/ou disfunção diastólica com pressões de enchimento ventricular elevadas.
 - Define-se a **disfunção sistólica** por fracção de ejeção determinada pelo método de Simpson biplano $\leq 50\%$.
 - A **disfunção diastólica** será definida com base no padrão de fluxo transvalvular mitral (razão onda E/onda A, tempo de desaceleração e tempo de relaxamento isovolumétrico) e velocidade diastólica no anel mitral (e' , razão E/ e') e classificada, de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia.

Metodologia



Determinação da Galectina-3, MR-proADM, Copeptina e NT-proBNP

Endpoints primários:

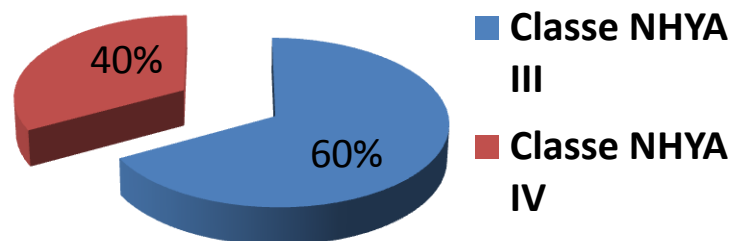
1. Morte
2. Morte ou reinternamento por IC descompensada

Análise estatística: O potencial prognóstico da galectina foi avaliado pela curva de sobrevivência de *Kaplan Meier* e análise de regressão de *Cox*.

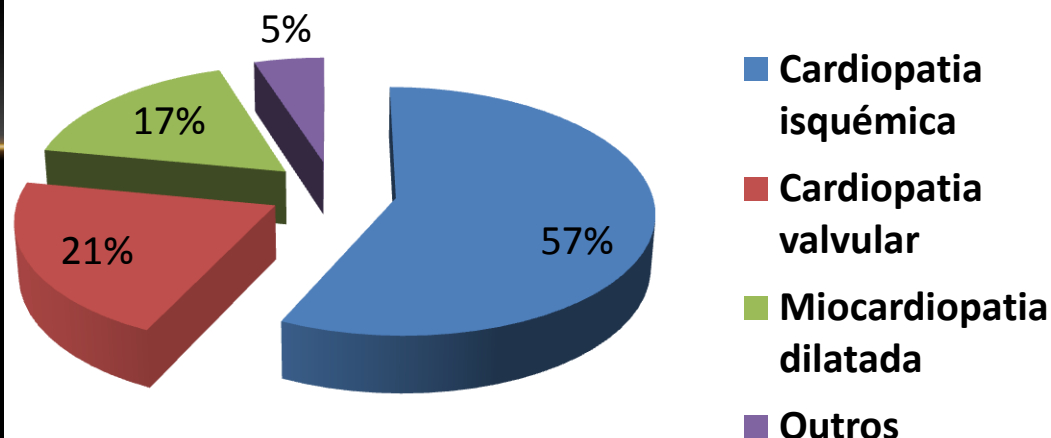
Resultados

- 70 doentes; idade média: 71 ± 14 anos
- 60% sexo masculino

Classe NYHA na admissão



Etiologia da cardiopatia estrutural

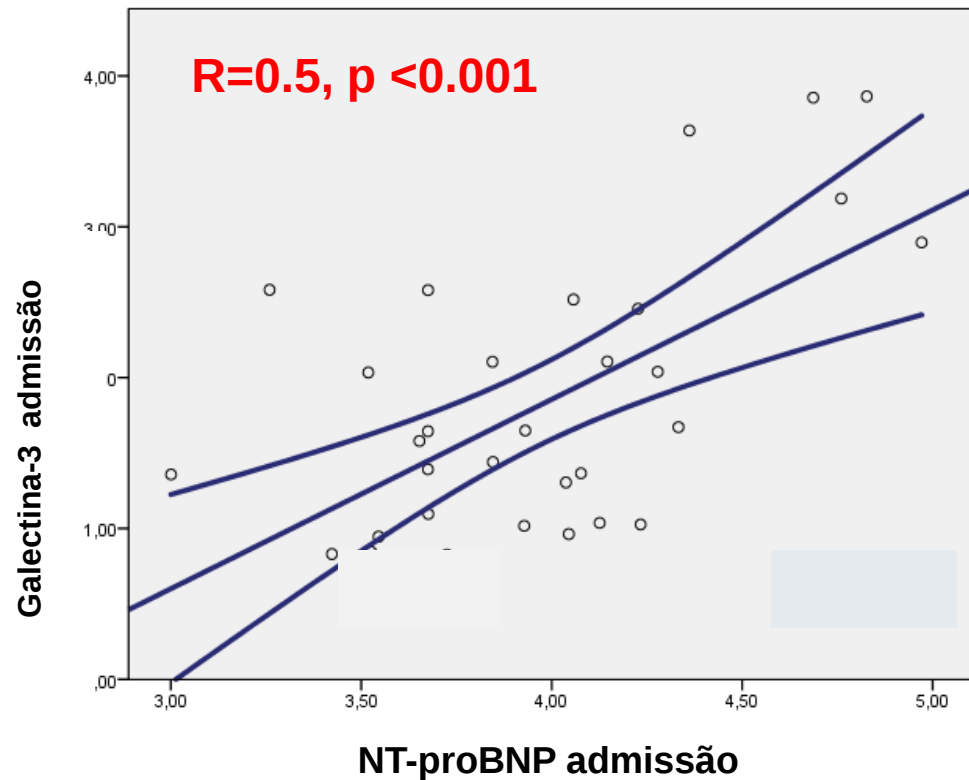
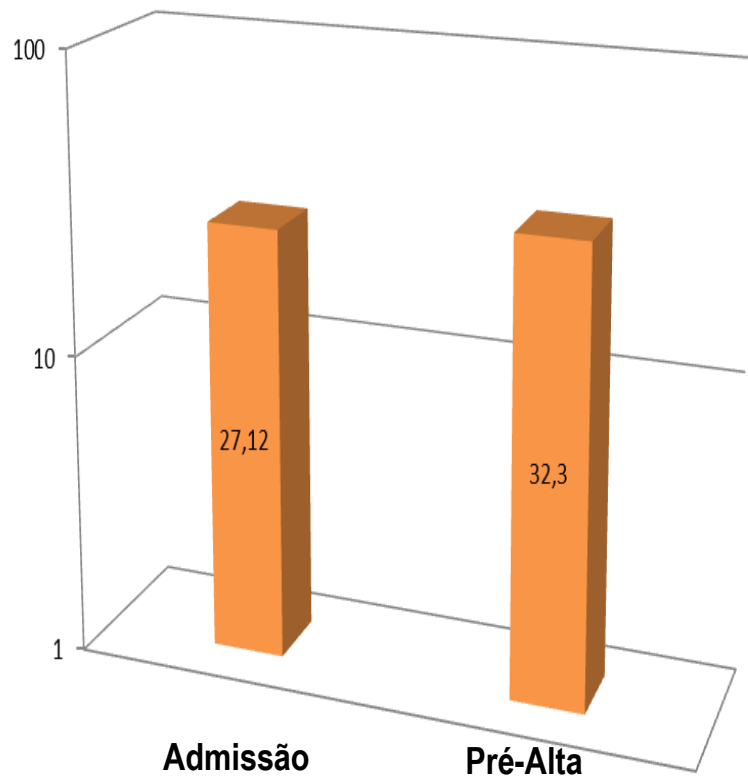


Disfunção sistólica: 92% dos doentes

Fracção de Ejecção (FE): $31 \pm 11\%$ (<30% em 49% doentes)

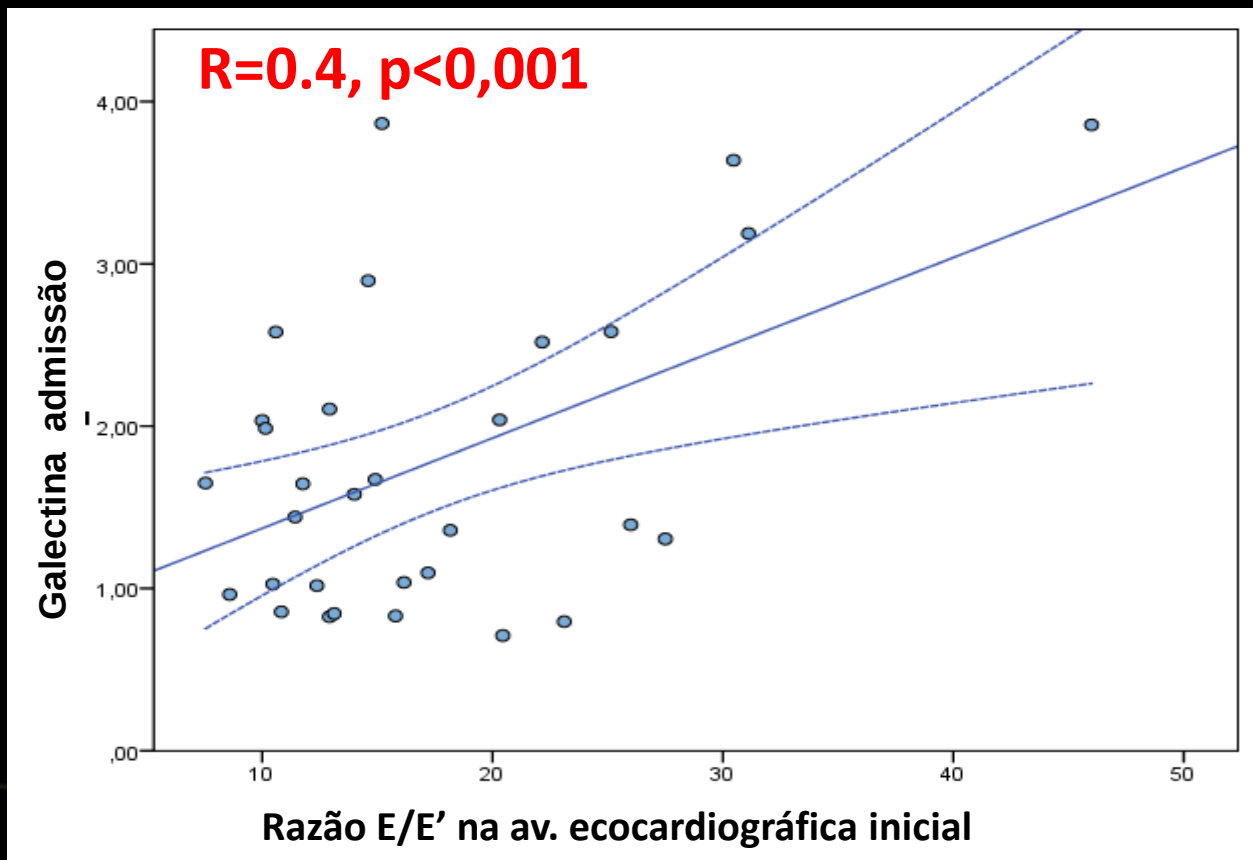
Resultados

Níveis de galectina-3 sérica na admissão: $27,12 \pm 15,66$ nmol/mL



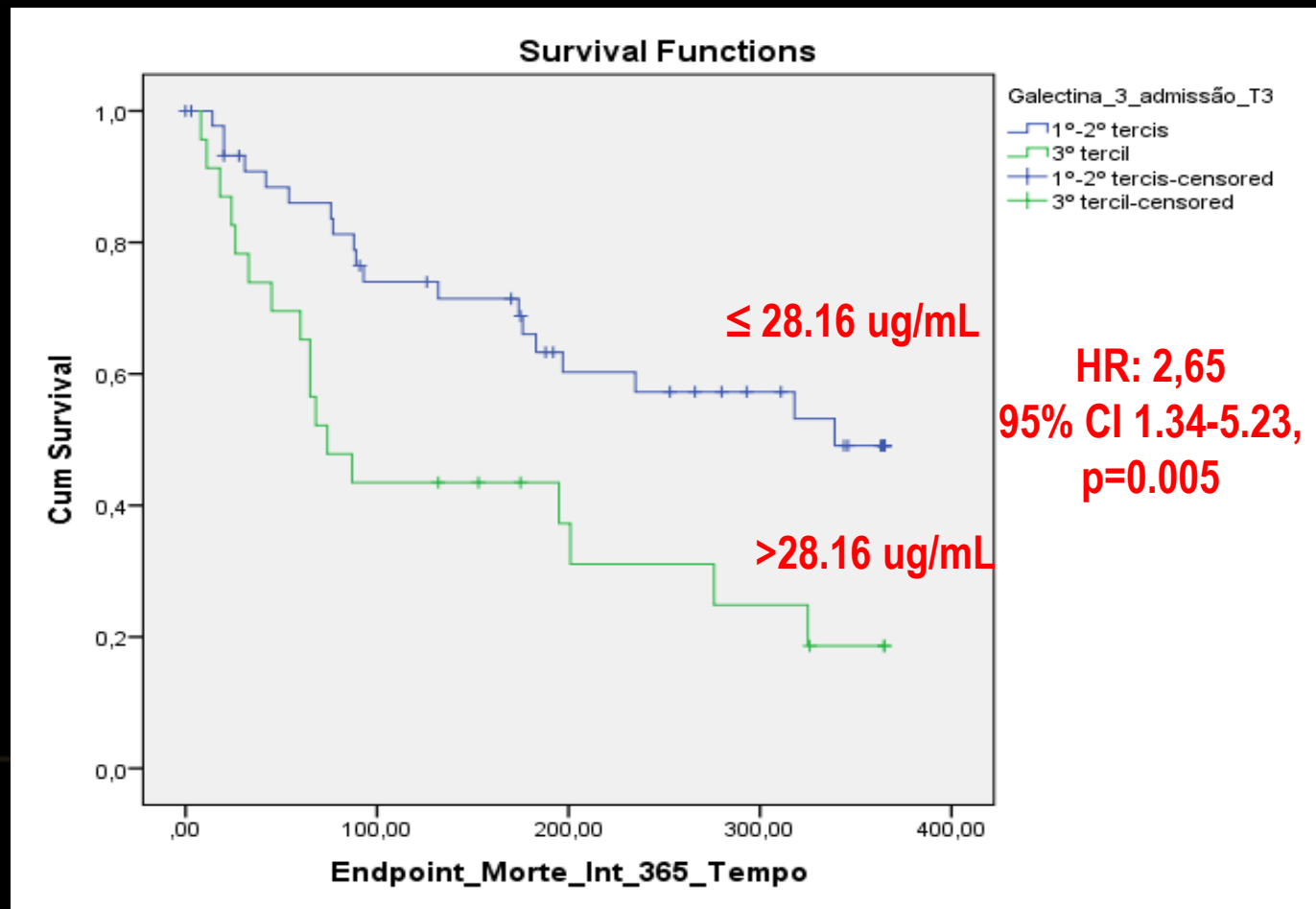
Resultados

Galectina na admissão e razão E/E' avaliada no ecocardiograma inicial (1^{as} 24 horas de internamento)

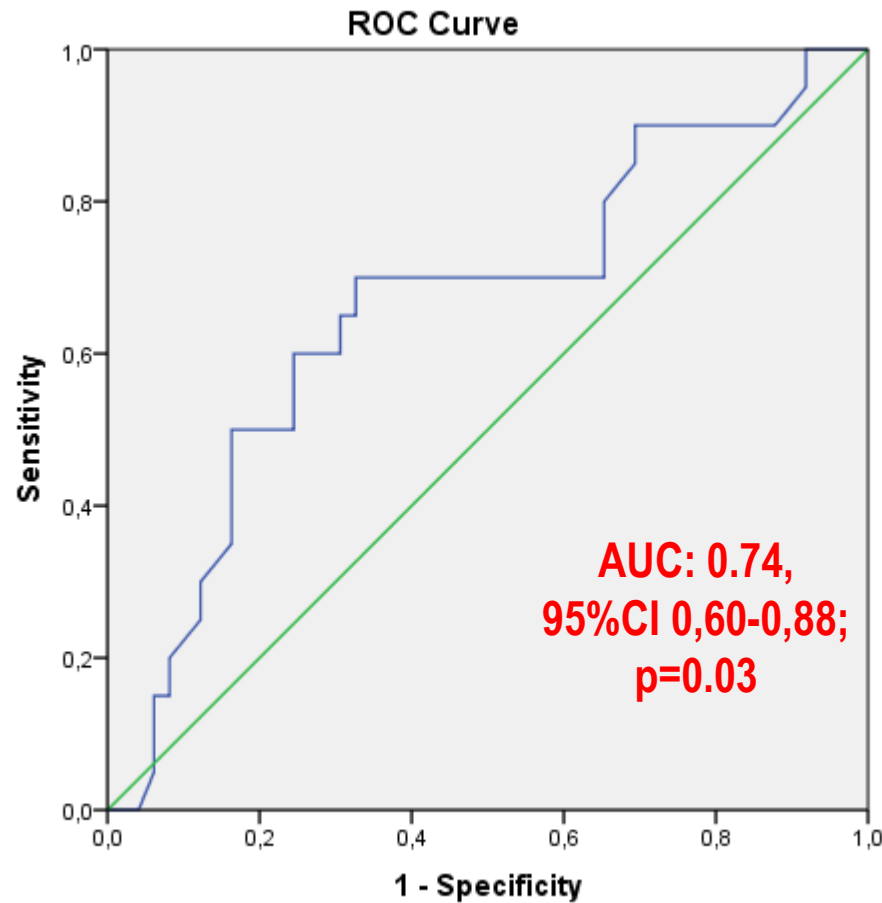


Endpoint morte ou reinternamento por IC

- Seguimento médio: 8 ± 6 meses
- endpoint: 38 doentes (54%)



Resultados- endpoint morte ou reinternamento por IC



Diagonal segments are produced by ties.

Endpoint morte ou reinternamento por IC

No modelo multivariável, a galectina-3 apresentou valor prognóstico independente ao NTproBNP e Fej.

•

	HR	IC 95%	P value
Galectina-3 admissão	2,38	1,01-5,64	0,049
NT-proBNP alta	--	---	NS
Fej. VE	--	--	NS

MULTIMARCADORES: GALECTINA-3, COPEPTINA E ADRENOMEDULINA

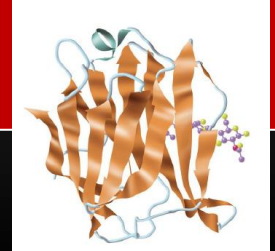
	Mortalidade ou Internamento até ao 365º dia					
	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	Odds ratio	IC 95%	Valor P	Odds ratio	IC 95%	Valor P
Adrenomedulina	1,46	1,08-1,96	0,05	--	--	NS
Copeptina	2,28	1,15-4,49	0,01	--	--	NS
Galectina-3	2,65	1,31-5,0	0,04	2,56	1,1-5,0	0,05

GALECTINA-3



- **Identifica um subgrupo de doentes de IC com fibrose activa e maior risco de prognóstico adverso.**
- **Valor prognóstico de mortalidade e re-hospitalização na IC aguda e crónica, com Fej. reduzida e preservada (++++).**
- **Valor prognóstico independente e aditivo em relação ao de BNP [restantes biomarcadores em avaliação].**
- **Permite identificar um sub-grupo de doentes que provavelmente beneficiam dos antagonistas dos mineralocóides (independentemente da Fej.).**

O QUE FAZER COM UM VALOR DE GALECTINA-3 ALTO?

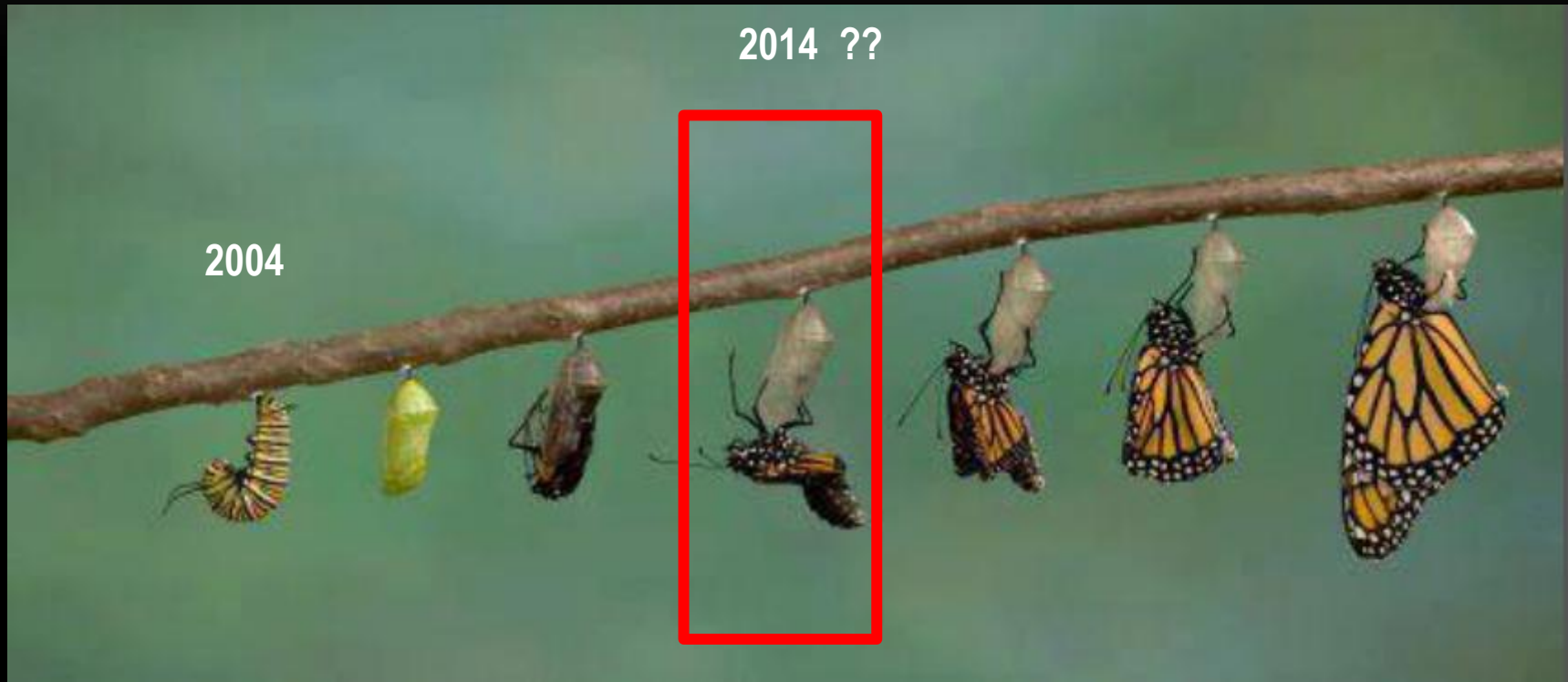


- ✓ *Follow-up* mais precoce e mais regular
- ✓ Correção mais agressiva de factores de risco CV
- ✓ Titulação mais agressiva da medicação

Futuro:

- ✓ Início precoce de antagonistas de mineralocorticoides (independentemente da Fej.) ?

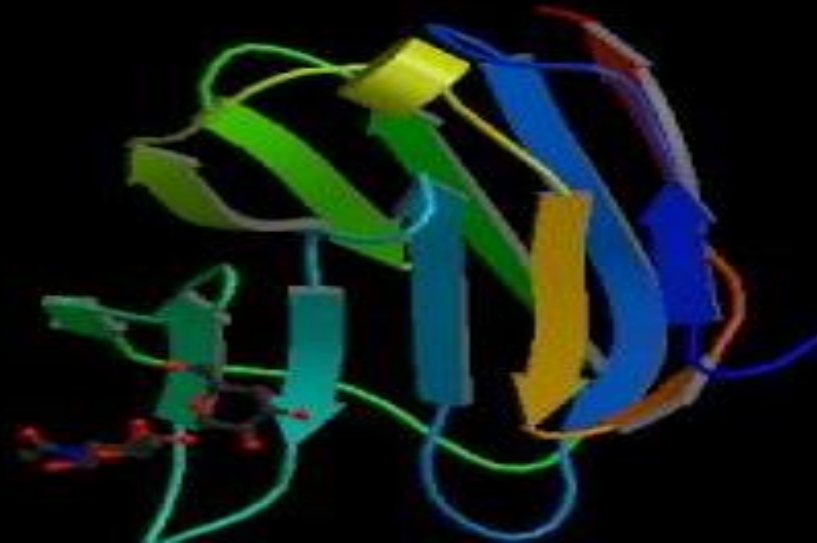
CICLO EVOLUTIVO DA GALECTINA-3





IV Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia

GALECTINA-3



Doroteia Silva
Fev. 2014