

**DIEGO MORAES DE MOURA**

**O uso da galectina-3 no diagnóstico de acometimento cardíaco  
em pacientes com sarcoidose sistêmica**

**São Paulo**

**2024**

**DIEGO MORAES DE MOURA**

**O uso da galectina-3 no diagnóstico de acometimento cardíaco  
em pacientes com sarcoidose sistêmica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo e à Universidade  
Federal da Paraíba no âmbito do Projeto de  
Doutorado Interinstitucional – DINTER para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

**Orientador:** Prof. Dr. Fábio Fernandes

**Co-orientador:** Prof. Dr. Marcelo Dantas  
Tavares de Melo

**São Paulo**

**2024**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moura, Diego Moraes de

O uso da galectina-3 no diagnóstico de acometimento cardíaco em pacientes com sarcoidose sistêmica / Diego Moraes de Moura; Fábio Fernandes, orientador; Marcelo Dantas Tavares de Melo, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Projeto de Doutorado Interinstitucional – DINTER. Universidade Federal da Paraíba, 2024.

1. Sarcoidose 2. Sarcoidose cardíaca 3. Cardiomiopatias  
4. Galectina 3 5. Biomarcadores 6. Tomografia por emissão de pósitrons  
I. Fernandes, Fernando, orient. II. Melo, Marcelo Dantas Tavares de, coorient. III. Título.

USP/FM/DBD-410/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

**Dedicatória**

---

À minha esposa, **Gabriela**, por todo o seu amor, companheirismo, paciência infinita, e por ser o amor da minha vida.

À minha mãe, **Eugênia Maria**, pelo amor incondicional e dedicação hercúlea à minha vida.

Ao meu pai, **Francisco de Assis**, por ser o meu maior exemplo de trabalho árduo e determinação, como também por me proporcionar todo o acesso necessário aos estudos durante toda minha formação.

Aos nossos futuros filhos, para que saibam que pensamos muito na vinda de vocês a este mundo durante a preparação desta tese.

A **Deus**, inteligência suprema, por tudo e por todos.

**Agradecimentos**

---

Ao meu orientador, **Professor Fábio Fernandes**, por todas as instruções, motivação e grande paciência. Gratidão não só pelas lições relacionadas à cardiologia e à pesquisa, mas principalmente pelo exemplo de humildade, cordialidade e gentileza na medicina, que levarei comigo para sempre.

Ao meu coorientador, **Professor Marcelo Tavares**, por todo o apoio, incentivo e mobilização para que este projeto acontecesse.

Ao **Dr. José Soares**, pelo auxílio e disponibilidade nos aspectos relacionados à medicina nuclear.

À **Roseli**, por tanta ajuda e parceria fundamentais para que pudéssemos concluir este projeto.

A todo o time do **laboratório da unidade de miocardiopatias do InCor**, em especial a **Keila, Orlando e Fernanda**, pelo belíssimo trabalho relacionado aos aspectos técnicos do biomarcador objeto do nosso estudo.

Ao **Dr. Fábio Arimura**, e a todos da **unidade de doenças intersticiais do HCFMUSP**, pela gentileza e cordialidade com que me receberam em seu ambulatório e pelas valiosas instruções a respeito da sarcoidose.

Ao **Professor Eduardo Lima**, pela amizade e por tanto conhecimento transmitido, sobretudo na área de estatística, sem os quais esta tese também não teria sido terminada.

A toda a minha **família materna**, representada pela matriarca vó Lourdinha, e parterna, sobre tudo à minha tia Arlete (minha incentivadora oficial). Às **tias, tios e primos**, pelo amor e carinho que me energizaram durante essa caminhada.

Aos meus irmãos, **Toinho e Lidiane**, pelo carinho e por fazerem parte da minha extensão sanguínea nesse universo.

Ao meu padrasto, **José Maria**, por toda a disponibilidade e apoio, que juntamente com minha mãe, sobretudo nesta reta final, não mediram esforços para me auxiliar de forma direta e hostensiva com tudo o que precisei.

A **Vitor, Mariane e Miguel**, por me receberem com tanto carinho em seu lar paulistano durante minhas infinitas idas a São Paulo para dar seguimento a esta tese, quando já não morava na capital paulistana.

Ao meu sogro e sogra, **Oscar e Ana Paula**, pelo incentivo e apoio. Aos meus cunhados, **Vitor, Vinícius e Clara**, por toda a amizade.

Aos todos os meus amigos e amigas, que me permitem nutrir esse sentimento tão necessário à vida humana, em especial aos que estiveram mais próximos da minha vida nesta etapa, **Diego Herbeth, Jéssica e Érik**.

Ao amigo **Caio Cafezeiro**, pela amizade e motivação durante todo processo do doutorado, como também a todos os amigos do InCor.

Aos **amigos do DINTER**, pela grande força e exemplo de perseverança.

Aos **amigos de trabalho da JFPB**, em especial a todos aqueles que fazem ou fizeram parte da **Seção de Apoio Funcional à Saúde** e a **toda a administração deste órgão**, a quem eu demonstro minha gratidão pelo incentivo e apoio ao aprimoramento do conhecimento.

A todos os **pacientes** que participaram desta pesquisa, possibilitando a concretização deste projeto.

A todos vocês, sem os quais nada disso teria se concretizado, o meu grande obrigado.

**Normatização adotada**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## **Sumário**

---

---

	<b>Lista de siglas e abreviaturas</b>	
	<b>Lista de tabelas</b>	
	<b>Lista de figuras</b>	
	<b>Resumo</b>	
	<b>Abstract</b>	
<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	Sarcoidose.....	2
1.2	Sarcoidose cardíaca.....	2
1.3	Galectina-3.....	6
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
2.1	Primário.....	10
2.2	Secundários.....	10
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
3.1	Comitê de ética .....	12
3.2	Desenho do estudo.....	12
3.3	Seleção de participantes.....	12
3.4	Critérios de inclusão.....	13
3.5	Critérios de exclusão.....	13
3.6	Definições.....	14
3.6.1	Sarcoidose cardíaca .....	14
3.6.2	Sarcoidose não-cardíaca.....	18
3.7	Aspectos técnicos da galectina-3 sérica.....	21
3.8	Avaliação da fibrose miocárdica.....	21
3.9	Avaliação da inflamação miocárdica .....	22
<b>3.10</b>	<b>Avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....</b>	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>24</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>

---

5.1	Caracterização dos pacientes.....	28
5.1.1	Aspectos clínicos.....	28
5.1.2	Aspectos eletrocardiográficos.....	32
5.1.3	Aspectos ecocardiográficos.....	33
5.1.4	Aspectos relacionados à ressonância magnética cardíaca.....	34
5.1.5	Aspectos relacionados à FDG-PET cardíaca.....	36
5.1.6	Galectina-3 e diagnóstico de sarcoidose cardíaca.....	38
5.1.7	Galectina-3 e fibrose miocárdica.....	47
5.1.8	Galectina-3 e inflamação miocárdica.....	52
5.1.9	Galectina-3 e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	53
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
6.1	Limitações do estudo.....	67
6.2	Perspectivas futuras.....	68
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>93</b>

**Listas**

---

ARMP	Anormalidade regional de motilidade da parede
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC	<i>Area Under de Courve</i>
BAV	Bloqueio atrioventricular
BEM	Biópsia endomiocárdica
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CMPi	Cardiomiopatia inflamatória
CMD	Cardiomiopatia dilatada
DAC	Doença arterial coronariana
DCEI	Dispositivo cardíaco eletrônico implantável
E	Especificidade
ECG	Eletrocardiograma
ECOTT	Ecocardiograma transtorácico
FDG	18F-Fluor-2-desoxiglicose
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IVDFVD	Volume diastólico final do ventrículo direito indexado
IVDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado
IVSFVD	Volume sistólico final do ventrículo direito indexado
IVSFVE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado
Gal-3	Galectina-3
HRS	<i>Heart Rhythm Society</i>
IC	Insuficiência cardíaca
JCS	<i>Japanese Circulation Society</i>
JMHW	<i>Japanese Ministry of Health and Welfare</i>
MP	Marcapasso
MS	Morte súbita
N-SC	Sarcoidose sem envolvimento cardíaco
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RC	Ressincronizador cardíaco
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RT	Realce tardio
RMC	Ressonância magnética cardíaca
S	Sensibilidade
SC	Sarcoidose cardíaca
SCi	Sarcoidose cardíaca isolada
TC	Tomografia computadorizada
TFG	Taxa de filtração glomerular
TVS	Taquicardia ventricular sustentada
SUV max	Valor máximo padronizado de captação
VDF	Volume diastólico final

VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
VSF	Volume sistólico final

<b>Tabela 1</b>	Critérios diagnóstico de sarcoidose cardíaca propostos pela HRS.....
<b>Tabela 2</b>	Critérios diagnóstico de sarcoidose cardíaca propostos pela JSC.....
<b>Tabela 3</b>	Características clínicas da população do estudo.....
<b>Tabela 4</b>	Caracterização cardiológica dos indivíduos com SC.....
<b>Tabela 5</b>	Características eletrocardiográficas da população do estudo.....
<b>Tabela 6</b>	Características ecocardiográficas da população do estudo.....
<b>Tabela 7</b>	Caracterização das imagens de RMC da população do estudo.....
<b>Tabela 8</b>	Prevalência dos padrões de realce tardio observados nos pacientes com SC.....
<b>Tabela 9</b>	Caracterização dos padrões de realce tardio nos pacientes com SC submetidos à RMC.....
<b>Tabela 10</b>	Caracterização das imagens de FDG-PET cardíaca da população do estudo.....
<b>Tabela 11</b>	Comparação dos níveis de galectina 3 entre grupos.....
<b>Tabela 12</b>	Comparação dos níveis de galectina-3 entre grupos, incluindo apenas pacientes com diagnóstico histopatológico de sarcoidose.....
<b>Tabela 13</b>	Comparação dos níveis de galectina-3 entre os pacientes do grupo N-SC que submeteram-se a FDG-PET ou RMC cardíacos em relação aos que não se submeteram.....
<b>Tabela 14</b>	Análises de regressão logística univariada e multivariada investigando os preditores para o diagnóstico sarcoidose cardíaca.....
<b>Tabela 15</b>	Comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença ou não de realce tardio nos indivíduos com SC submetidos à RMC.....
<b>Tabela 16</b>	Comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença de captação miocárdica pelo FDG nos indivíduos com SC.....
<b>Tabela 17</b>	Comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença de captação miocárdica pelo FDG em todos os indivíduos submetidos ao FDG-PET.....

<b>Figura 01</b>	Funções biológicas da galectina-3.....
<b>Figura 02</b>	Algoritmo utilizado para a definição de ausência de envolvimento miocárdico (N-SC) em indivíduos com sarcoidose extracardíaca .....
<b>Figura 03</b>	Fluxograma de recrutamento dos pacientes.....
<b>Figura 04</b>	Prevalência de acometimento sarcoídeo extracardíaco em percentual.....
<b>Figura 05</b>	Sobreposição de imagens cardíacas de RMC e FDG-PET de paciente do estudo evidenciando área de fibrose miocárdica e atividade inflamatória local. A: Imagem de RMC com RT mesocárdico na parede inferior do ventrículo esquerdo; B: Imagem de FDG-PET com atividade inflamatória miocárdica sobreposta à região do RT evidenciada na RMC.....
<b>Figura 06</b>	Gráfico de comparação dos níveis de galectina-3 entre pacientes SC e N-SC.....
<b>Figura 07</b>	Gráfico de comparação dos níveis de galectina-3 entre pacientes SC e N-SC, incluindo apenas os indivíduos com diagnóstico histopatológico de sarcoidose .....
<b>Figura 08</b>	Gráfico de comparação dos níveis de gal-3 entre os pacientes do grupo N-SC que submeteram-se aos exames de FDG- PET ou RMC em relação aos que não se submeteram.....
<b>Figura 09</b>	Curva ROC da galectina-3 na predição do diagnóstico de SC em indivíduos com sarcoidose.....
<b>Figura 10</b>	Gráfico de comparação dos níveis de galectina-3 entre pacientes com e sem realce tardio, no grupo de pacientes com SC submetidos à RMC .....
<b>Figura 11</b>	Gráfico de comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença de captação miocárdica pelo FDG nos indivíduos com SC .....
<b>Figura 12</b>	Comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença de captação miocárdica pelo FDG em todos os indivíduos submetidos ao FGD-PET.. .....
<b>Figura 13</b>	Figura 13 – Correlação dos níveis de galectina-3 com o SUVmax no grupo dos indivíduos com SC.....
<b>Figura 14</b>	Correlação dos níveis de galectina-3 com o SUVmax incluindo todos os pacientes que fizeram o FDG-PET.....
<b>Figura 15</b>	Correlação dos níveis de galectina-3 com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma incluindo toda a população do estudo.....

**Resumo**

---

Moura DM. O uso da galectina-3 no diagnóstico de acometimento cardíaco em pacientes com sarcoidose sistêmica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** A sarcoidose cardíaca (SC) é uma miocardiopatia inflamatória, marcada pela infiltração de granulomas não caseosos de etiologia desconhecida. A investigação de biomarcadores envolvidos nesta patologia tem o potencial de auxiliar no diagnóstico e seguimento clínico de seus portadores. A galectina-3 (Gal-3) é sabidamente um mediador de fibrose e inflamação em modelos experimentais de lesão miocárdica, havendo, assim, plausibilidade de estar envolvida na SC. **Objetivos:** Avaliar o papel da Gal-3 na identificação de acometimento cardíaco em indivíduos com sarcoidose e sua correlação com parâmetros de imagem cardiovascular. **Métodos:** Estudo unicêntrico, transversal, que recrutou pacientes com diagnóstico de sarcoidose com e sem envolvimento cardíaco (N-SC) durante período de outubro de 2021 a junho de 2023 em hospital escola. Foram analisadas as imagens de tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET) cardíaca, ressonância magnética cardíaca (RMC) e ecocardiograma de todos os pacientes, realizadas ao longo de seu seguimento habitual no serviço de referência. Todos foram submetidos à dosagem sérica de Gal-3 e tiveram seus níveis comparados entre si. Para avaliar a capacidade de Gal-3 em prever acometimento cardíaco e sua habilidade diagnóstica, foram realizadas análise univariada e multivariada, além da construção da Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) e análises de correlação da Gal-3 com parâmetros de imagem cardiovascular. **Resultados:** Foram recrutados 167 pacientes com diagnóstico de sarcoidose (115 sem envolvimento miocárdico e 52 com SC), restando, após análise dos critérios de exclusão, 31 no grupo SC e 32 N-SC. Os pacientes tinham idade média em torno de 55 anos, sendo 31% do sexo masculino no grupo N-SC e 55% no grupo SC. Os grupos não diferiram em relação ao tempo de doença, número de sistemas acometidos, taxa de filtração glomerular, além de presença de hipertensão, diabetes e tabagismo. No grupo N-SC, houve maior prevalência de acometimento pulmonar (100% vs. 74%,  $p=0,002$ ). No grupo SC, foi observada menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ( $55,3\pm 11,6$  vs.  $65\pm 3,8$ ,  $p<0,001$ ) e maior prevalência de disfunção diastólica (DD) (18,7% vs. 51,6%,  $p<0,006$ ). Na análise univariada, Gal-3, FEVE e DD mostraram-se como principais preditores de SC. No modelo multivariado, apenas Gal-3 (OR=1,19,  $p=0,031$ ) e FEVE (OR=0,83,  $p=0,003$ ) mantiveram-se como preditores independentes de SC. A curva ROC mostrou uma área sob a curva de 66,8%, sensibilidade de 67,74% e especificidade de 62,5%, para um ponto de corte de 9,49 ng/mL de Gal-3. Nos indivíduos com SC, não foi observada correlação entre Gal-3 e os parâmetros de imagem analisados, como FEVE, captação miocárdica pelo FDG e realce tardio na RMC. No entanto, na comparação com inflamação miocárdica avaliada pelo FDG, incluindo todos os indivíduos que realizaram PET-CT cardíaco ( $n=48$ ), observou-se tanto a associação de maiores níveis de Gal-3 em pacientes com captação miocárdica quanto a correlação do biomarcador com o *maximum standardized uptake value* (SUVmáx) ( $r=0,342$ ;  $p=0,017$ ), parâmetro quantitativo do FDG-PET. **Conclusão:** Na população estudada, a galectina-3 apresentou-se como um preditor independente de envolvimento miocárdico em pacientes com sarcoidose e demonstrou uma correlação positiva com a atividade inflamatória miocárdica.

**Descritores:** Sarcoidose. Sarcoidose cardíaca. Cardiomiopatias. Galectina 3. Biomarcadores. Tomografia por emissão de pósitrons.

**Abstract**

---

Moura DM. The role of galectin-3 in diagnosing cardiac involvement in patients with systemic sarcoidosis [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**Introduction:** Cardiac sarcoidosis (CS) is an inflammatory cardiomyopathy characterized by the infiltration of non-caseating granulomas of unknown etiology. The exploration of biomarkers involved in this condition holds potential to enhance the diagnostic process and clinical management of affected patients. Galectin-3 (Gal-3) is recognized as a key mediator of fibrosis and inflammation in experimental models of myocardial injury, suggesting its plausible involvement in CS. **Objectives:** This study aims to evaluate the role of Gal-3 in identifying cardiac involvement in patients with sarcoidosis and its correlation with cardiovascular imaging parameters. **Methods:** A single-center, cross-sectional study was conducted, recruiting patients with a diagnosis of sarcoidosis, with and without cardiac involvement (Non-CS), from October 2021 to June 2023 at a teaching hospital. All patients underwent routine cardiovascular imaging, including cardiac positron emission tomography (FDG-PET), cardiac magnetic resonance imaging (CMR), and echocardiography, as part of their follow-up at the referral center. Serum Gal-3 levels were measured, and comparisons were made between the groups. Univariate and multivariate analyses were conducted to assess the ability of Gal-3 to predict cardiac involvement, along with the construction of a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve and correlation analyses with cardiovascular imaging parameters. **Results:** A total of 167 patients diagnosed with sarcoidosis were recruited (115 without myocardial involvement and 52 with CS). After applying exclusion criteria, 31 patients remained in the CS group and 32 in the Non-CS group. The mean age of the patients was approximately 55 years, with 31% being male in the Non-CS group and 55% in the CS group. There were no significant differences between the groups in terms of disease duration, number of affected systems, glomerular filtration rate, or the presence of hypertension, diabetes, and smoking. Pulmonary involvement was more prevalent in the Non-CS group (100% vs. 74%,  $p=0.002$ ). The CS group exhibited a lower left ventricular ejection fraction (LVEF) ( $55.3\pm 11.6$  vs.  $65\pm 3.8$ ,  $p<0.001$ ) and a higher prevalence of diastolic dysfunction (DD) (51.6% vs. 18.7%,  $p=0.006$ ). In univariate analysis, Gal-3, LVEF, and DD emerged as significant predictors of CS. In multivariate analysis, Gal-3 (OR=1.19,  $p=0.031$ ) and LVEF (OR=0.83,  $p=0.003$ ) remained independent predictors of CS. The ROC curve analysis yielded an area under the curve of 66.8%, with a sensitivity of 67.74% and a specificity of 62.5%, for a Gal-3 cutoff value of 9.49 ng/mL. No significant correlation was found between Gal-3 levels and imaging parameters, such as LVEF, myocardial FDG uptake, or late gadolinium enhancement in CMR. However, in the broader analysis including all individuals who underwent cardiac PET-CT ( $n=48$ ), higher Gal-3 levels were associated with myocardial uptake, and a correlation was observed between Gal-3 levels and the maximum standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>) ( $r=0.342$ ;  $p=0.017$ ), a quantitative parameter of FDG-PET. **Conclusion:** In this cohort, galectin-3 was identified as an independent predictor of myocardial involvement in patients with sarcoidosis and demonstrated a positive correlation with myocardial inflammatory activity.

**Keywords:** Sarcoidosis. Cardiac sarcoidosis. Cardiomyopathies. Galectin 3. Biomarkers. Positron-emission tomography

# **1. Introdução**

---

## 1.1 Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada pelo acúmulo de linfócitos T e fagócitos mononucleares com formação de granulomas não caseosos em vários órgãos. Acredita-se que esta patologia seja consequência de uma resposta imuno mediada a partir de gatilhos antigênicos ainda não bem compreendidos em pessoas geneticamente predispostas (1)

A sua prevalência é variável ao redor do mundo, com particularidades relacionadas a regiões, grupos étnicos e gêneros. A Europa, por exemplo, conta com uma prevalência de 10 casos para cada 100 mil habitantes. Já na população escandinava, uma das maiores prevalências já descritas, observa-se 50-60 casos por 100 mil indivíduos. Em algumas regiões do globo, há predileção por grupos raciais específicos, a exemplo da prevalência em negros americanos de 35.5 casos por 100 mil, cerca de três vezes maior que a observada em indivíduos americanos de raça branca (10.9 por 100 mil). O sexo feminino parece ser mais comumente acometido, especialmente após os 40 anos de idade (2).

A sarcoidose sistêmica geralmente manifesta-se com envolvimento pulmonar e de linfonodos, principalmente mediastinais e peri-hilares, no entanto, a doença pode acometer virtualmente qualquer órgão, como pele, olhos, coração, sistema nervoso, musculoesquelético, renal e endócrino (1)

## 1.2 Sarcoidose cardíaca

A importância do envolvimento miocárdico pela sarcoidose, sarcoidose cardíaca (SC), se dá sobretudo pelas suas implicações prognósticas, associado ao fato de existir tratamento direcionado potencialmente capaz prevenir complicações graves.

A SC é sabidamente causa de disfunção ventricular, distúrbios de condução e arritmias ventriculares, que eventualmente apresentam-se na forma de morte súbita (MS) (3).

Em várias casuísticas, a SC parece ser a principal causa de morte em portadores de sarcoidose, sendo responsável por cerca de 50% dos óbitos em população norte-americana, e por até 85% destes em casuística japonesa

(3,4).

A despeito da gravidade, a identificação destes pacientes ainda é um desafio, uma vez que a maior parte destes apresentam-se com acometimento cardíaco na forma subclínica, de modo que a prevalência de envolvimento miocárdico descrita na literatura varia de 5% (considerando-se os pacientes com acometimento cardíaco clinicamente evidente) podendo chegar a próximo de 50%, quando se utilizam métodos de imagem mais acurados, identificando os indivíduos assintomáticos, com formas subclínicas (5). Como principais representantes destes métodos, temos a ressonância magnética cardíaca (RMC) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com  $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-desoxiglicose (FDG) combinada com a tomografia computadorizada (TC).

Teoricamente, o padrão ouro para o seu diagnóstico seria apresentação de quadro clínico sugestivo associado a avaliação histológica de tecido miocárdico evidenciando processo granulomatoso não caseoso, após exclusão de outras causas potenciais formadoras de granuloma (sobretudo infecciosas e neoplásicas). No entanto, admite-se que diante de um paciente com diagnóstico de sarcoidose já confirmado histopatologicamente em outro órgão, alterações estruturais miocárdicas compatíveis com a doença e que não possam ser explicadas por outra etiologia, são encaradas como SC(6). Este racional é o que fundamenta a maior parte dos diagnósticos de SC, uma vez que a biópsia endomiocárdica (BEM) possui baixa sensibilidade, em virtude da natureza focal da doença, revelando presença de granulomas não caseosos em menos de 25% dos pacientes submetidos ao procedimento (7).

Desta forma, o diagnóstico de SC, excetuando-se os casos em que a BEM apresenta histopatologia diagnóstica, depende da presença de alterações cardiológicas observadas através de exames complementares tais como: eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, RMC e estudos de medicina nuclear, com destaque para a FDG-PET cardíaca.

O primeiro *guideline* internacional sobre diagnóstico de sarcoidose cardíaca foi publicado em 2014, por especialistas indicados pela *Heart Rhythm Society* (HRS) com representantes de várias outras sociedades(6).

Antes deste, haviam sido publicados em 2006 os critérios diagnósticos da *Japanese Ministry of Health and Welfare* (JMHW)(8), que não contemplavam o FDG-PET e atribuía menor importância ao realce tardio observado na RMC, conseqüentemente, apresentando menor capacidade de identificar estes pacientes. Na sequência, a *Japanese Circulation Society* também publicou um novo guideline sobre diagnóstico de SC(9), com recomendações bem próximas das trazidas pela HRS (destacando a importância do FDG-PET e da RMC), no entanto, com destaque para novas informações sobre o diagnóstico de SC na forma restrita ao coração, a sarcoidose cardíaca isolada (SCi).

Dentre os exames complementares utilizados na avaliação do paciente com suspeita de SC, a RMC e o FDG-PET ocupam lugar de destaque, pela possibilidade de identificarem alterações ainda em fase inicial, sendo indicados diante de alteração em ECG, ecocardiograma ou sintomas cardiovasculares, ou seja, diante de qualquer suspeita de envolvimento miocárdico (6). Os sinais de envolvimento cardíaco observados por estes exames não só auxiliam no diagnóstico como são importantes ferramentas de avaliação prognóstica (6). No entanto, apesar da grande contribuição para melhor entendimento acerca da SC, estes exames possuem alto custo e disponibilidade limitada, muitas vezes restritos a grandes centros.

Diante disto, estratégias que auxiliem na identificação de indivíduos com maior probabilidade de envolvimento cardíaco, propiciando uso racional e custo efetivo desses recursos diagnósticos são de grande interesse. Neste contexto, uso de biomarcadores séricos, já utilizados na seara da cardiologia, pode ser uma ferramenta promissora neste cenário.

Estudos anteriores reportaram vários biomarcadores com potenciais utilidades no diagnóstico de envolvimento cardíaco em pacientes com sarcoidose: enzima conversora da angiotensina (10), receptor solúvel da interleucina-2 (11), peptídeo natriurético cerebral (12,13) e troponinas miocárdicas (12,13). No entanto, um biomarcador diagnóstico e prognóstico, ainda não está bem estabelecido.

O padrão de lesão miocárdica da SC é marcado por dois estágios que podem estar presentes simultaneamente: um inflamatório, que caracteriza a

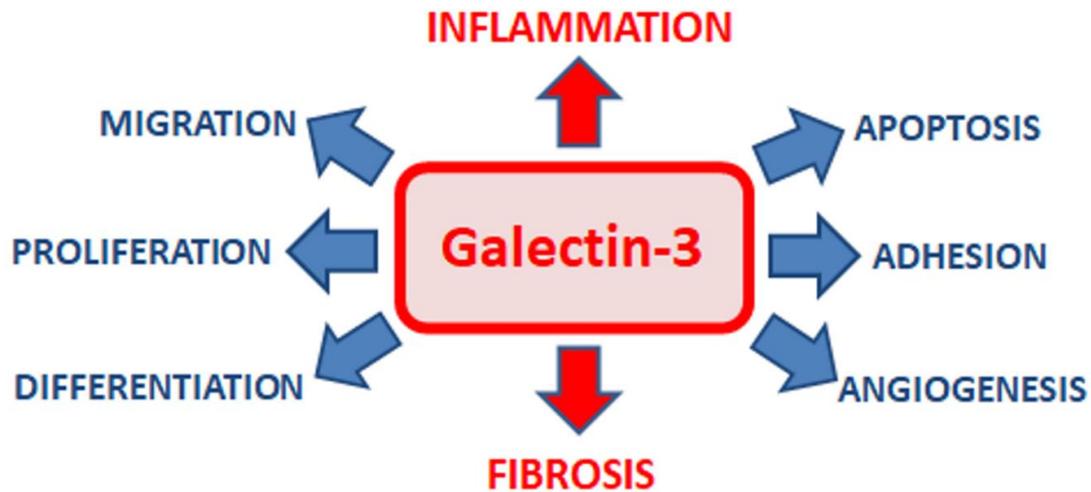
doença ativa, observado por aumento da captação miocárdica do FDG-PET; e outro fibrótico/cicatricial, observado na RMC pela presença do realce tardio (5). Pensando nesse racional fisiopatológico, um marcador que parece estar associado tanto a processos patológicos de fibrose como de inflamação é a galectina-3 (gal-3) (14).

### **1.3 Galectina-3**

A gal-3 é uma proteína da família das lecitinas, que nos últimos anos, vem mostrando-se como um biomarcador emergente em portadores de IC (15). Estudos clínicos já demonstraram que níveis elevados de gal-3 são indicativos de severidade de doenças cardíacas ou associados a eventos cardiovasculares adversos maiores como: insuficiência cardíaca (IC) (16), arritmias (17,18), re-hospitalização em pacientes com IC(19), disfunção diastólica (20) e mortalidade (21,22).

Além do papel prognóstico na IC, alguns trabalhos, na maior parte em modelos experimentais, vêm sugerindo importância deste marcador nos processos de fibrose e inflamação miocárdica(23) (Figura 1). Durante o estresse miocárdico a gal-3 é expressa por macrófagos ativados, parecendo possuir papel regulador no processo de inflamação e fibrose (24,25). Seus sítios de ligação são mais comumente localizados na matriz extracelular do miocárdio e em fibroblastos cardíacos, onde induzem proliferação fibroblástica, deposição de colágeno e remodelamento cardíaco (26).

Em modelos animais foi observado aumento na expressão da gal-3 no miocárdio durante fases iniciais da IC (26). Em outro estudo, a infusão intrapericárdica de gal-3 recombinante foi capaz de promover fibrose cardíaca e induziu surgimento de IC em animais saudáveis (26,27), enquanto a sua inibição farmacológica ou genética preveniu surgimento de IC neste tipo de modelo(28). Besler et al,(29) observou correlação positiva entre níveis séricos de gal-3 e contagem de células inflamatórias em material de biópsia endomiocárdica de pacientes com cardiomiopatia inflamatória.



**Figura 1 – Funções biológicas da galectina-3(25)**

Estas evidências contribuem para especulações de que esse biomarcador possa ter utilidade no cenário das miocardiopatias inflamatórias, assim como a SC.

Até o momento, o único estudo que se propôs a investigar a utilidade da gal-3 sérica em pacientes com SC foi o realizado por Kul et al. (30). Neste trabalho observou-se que os pacientes com sarcoidose (incluindo casos de SC) apresentavam níveis de gal-3 mais elevados em comparação aos controles saudáveis. Também foi comparado níveis séricos de gal-3 entre os indivíduos com e sem acometimento cardíaco, não sendo observando diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. No entanto, o grupo de pacientes com SC contava apenas com 6 participantes. Desta forma, diante da necessidade de identificação de novos biomarcadores auxiliares na avaliação de pacientes com suspeita de SC e do racional exposto entre a possível relação entre gal-3 e cardiomiopatias inflamatórias, em um cenário de literatura escassa sobre o tema, o estudo da gal-3 neste perfil de paciente é justificado.

## **2. Objetivos**

---

## **2.1 Primários**

Avaliar o papel da galectina-3 como biomarcador na identificação de acometimento cardíaco em pacientes com sarcoidose.

## **2.2 Secundários**

- A) Correlacionar os níveis séricos de gal-3 com o realce tardio, um marcador de fibrose/inflamação miocárdica, avaliado pela RMC.
- B) Correlacionar os níveis séricos de gal-3 com a captação miocárdica quantitativa e qualitativa pelo FDG, um marcador de inflamação, avaliado pelo FDG- PET.
- C) Correlacionar os níveis séricos de gal-3 com a função ventricular esquerda, estimada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma transtorácico (ECOTT).

### **3. Métodos**

---

### **3.1 Comitê de ética**

Este projeto foi submetido à análise da comissão de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), tendo sido aprovado conforme parecer número 3.645.951 (Anexo A). Todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), após terem sido orientados de forma completa sobre o presente protocolo e seus potenciais riscos. Os custos desta pesquisa foram financiados com recursos próprios.

### **3.2 Desenho do estudo**

Estudo unicêntrico, observacional, do tipo transversal, conduzido no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor), em parceria com a unidade de Pneumopatias Intersticiais da Pneumologia do HCFMUSP.

### **3.3 Seleção de participantes**

Os pacientes com diagnóstico de sarcoidose em seguimento no HCFMUSP no período de setembro de 2021 a junho de 2023 eram elegíveis para o nosso estudo. Estes foram rastreados a partir do sistema de prontuário, tendo diagnóstico revisado por ao menos dois especialistas. Diante da confirmação diagnóstica de sarcoidose, eram revisados os exames de imagem cardiovascular e história clínica registrados em prontuário eletrônico, também por ao menos dois especialistas, com o intuito de avaliar a presença ou não de SC. Caso o paciente não apresentasse critério de exclusão, conforme descrito abaixo, era realizado contato telefônico com convite para participar do estudo.

### **3.4 Critérios de inclusão**

Pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de sarcoidose a partir dos critérios da American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)(30), quando forma não cardíaca, e com diagnóstico de SC de acordo com os critérios elaborados pela Heart Rhythm Society (HRS)(6) ou Japanese Circulation Society (JCS)(9).

Foram priorizados para a inclusão no grupo SC os pacientes com

sarcoidose cardíaca que haviam realizado FGD-PET cardíaco nos últimos 6 meses a partir da data de convocação para participar do estudo.

### **3.5 Critérios de exclusão**

**A)** Impossibilidade de afastar acometimento cardíaco pela sarcoidose, por indisponibilidade de exames complementares prévios, a partir das recomendações propostas pelo guideline da HRS(6) conforme fluxograma esquematizado na figura 2.

**B)** Suspeita de disfunção miocárdica por outras etiologias, como doença arterial coronariana (DAC) (definida como lesão angiográfica > 50% ou história prévia infarto agudo do miocárdico), valvopatia cardíaca primária moderada ou grave, outras miocardiopatias.

**C)** Doença infecciosa crônica em atividade, como Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), hepatites vitais, tuberculose, infecções fúngicas.

**D)** Impossibilidade de convocação após ao menos duas tentativas de contato telefônico.

**E)** Recusa em participar ou realizar os exames do estudo.

### **3.6 Definições**

#### **3.6.1 Sarcoidose cardíaca**

O diagnóstico de SC, para os indivíduos que apresentavam evidência histopatológicas (cardíaca ou extra-cardíaca) sugestiva de sarcoidose, foi definido a partir dos critérios elaborados pela HRS(6), descritos na tabela 1. Tais critérios baseam-se na análise de métodos de imagem avançados, como RMC e FDG-PET cardíaca, além do ECOTT, ECG e BEM.

Já os indivíduos com suspeita de SC isolada sem evidência histopatológica de processo granulomatoso sugestivo desta condição, foram definidos como portadores de SCi a partir dos critérios diagnósticos clínicos, mais atuais, propostos pela JCS (9), tabela 2.

Tabela 1 - Critérios diagnóstico de sarcoidose cardíaca propostos pela HRS (6).

**O diagnóstico de SC pode ser estabelecido a partir de dois caminhos:**

1. **Diagnóstico histológico** de tecido miocárdico: a SC é diagnosticada na presença de granuloma não caseoso na análise histológica do tecido miocárdico na ausência de causas alternativas identificadas (incluindo ausência de microrganismos).

2. **Diagnóstico clínico** a partir de métodos invasivos e não invasivos:

É provável\* a presença de SC se:

a) Houver diagnóstico histológico de sarcoidose extracardíaca

e

b) E presença de um ou mais dos seguintes:

- Cardiomiopatia ou bloqueio cardíaco responsivo a corticóide e/ou imunossupressor;
- FEVE reduzida (<40%) inexplicada;
- Taquicardia ventricular sustentada (induzida ou espontânea) inexplicada;
- Bloqueio atrioventricular de terceiro grau ou de segundo grau Mobitz tipo II;
- Captação focal na tomografia por emissão de pósitrons cardíaca (em padrão consistente com SC);
- Realce tardio na ressonância magnética cardíaca (em padrão consistente com SC)
- Captação positiva de galium (em padrão consistente com SC)

e

c) Outras causas para as manifestações cardiológicas tenham sido razoavelmente excluídas.

\*Em geral, “envolvimento provável” é considerado adequado para estabelecer o diagnóstico clínico de SC.

FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SC, sarcoidose cardíaca. Adaptado de: Birnie DH et al. (6)

Tabela 2 - Critérios diagnóstico de sarcoidose cardíaca propostos pela JSC (9).

<b>Achados clínicos definidores de envolvimento cardíaco</b>
Os achados cardíacos devem ser avaliados com base em critérios maiores e menores. Achados clínicos que satisfaçam os itens [1] ou [2] sugerem fortemente a presença de envolvimento cardíaco.
[1] Dois ou mais dos cinco critérios maiores (a) a (e) são atendidos.
[2] Um dos cinco critérios maiores (a) a (e) somados a dois ou mais dos três critérios menores (f) a (h) são atendidos.
<b>Critérios para envolvimento cardíaco</b>
<p><b>1. Critérios maiores</b></p> <p>(a) Bloqueio átrio ventricular de alto grau (incluindo bloqueio atrioventricular completo) ou arritmias ventriculares fatais (ex.: taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular)</p> <p>(b) Afilamento basal do septo ventricular ou anormalidade anatômica da parede ventricular (ex.: aneurisma ventricular, afilamento do septo ventricular superior ou médio, espessamento regional da parede ventricular)</p> <p>(c) Disfunção contrátil do ventrículo esquerdo (FEVE <math>\leq</math> 50%) ou alteração de contratilidade focal da parede ventricular</p> <p>(d) Cintilografia com citrato <math>^{67}\text{Ga}</math> ou FDG-PET evidenciando acúmulo anormalmente alto dos traçadores no miocárdio.</p> <p>(e) RMC com gadolínio evidenciando realce tardio miocárdico.</p> <p><b>2. Critérios menores:</b></p> <p>(f) Achados anormais do ECG: arritmias ventriculares (taquicardia ventricular não sustentada, contrações ventriculares prematuras frequentes ou multifocais), bloqueio de ramo, desvio do eixo ou ondas Q anormais</p> <p>(g) Defeitos perfusionais na cintilografia miocárdica de perfusão</p> <p>(h) Biópsia endomiocárdica: infiltrado de monócitos com fibrose intersticial miocárdica</p>

moderada a severa

### Diretrizes diagnósticas para sarcoidose cardíaca

1) **Grupo para diagnóstico histológico** (aqueles com achados positivos na biópsia endomiocárdica).

Sarcoidose cardíaca é diagnosticada histologicamente quando a biópsia endomiocárdica ou amostra cirúrgica evidencia granuloma não caseoso epitelióide.

2) **Grupo para diagnóstico clínico** (aqueles com achados negativo na biópsia miocárdica ou não submetidos à biópsia miocárdica).

O paciente é diagnosticado clinicamente com sarcoidose cardíaca (1) quando granulomas epitelióides são encontrados em outros órgãos que não o coração, e achados clínicos fortemente sugestivos de envolvimento cardíaco previamente mencionados (item [1] ou [2]) estão presentes; ou (2) quando o paciente evidencia achados clínicos fortemente sugestivos de sarcoidose pulmonar ou oftálmica; ao menos dois dos cinco achados característicos de sarcoidose (linfadenopatia hilar bilateral, atividade sérica alta da ECA ou níveis séricos elevados de lisozima, receptor solúvel da interleucina-2 sério alto, acúmulo significativo de marcadores na cintilografia com citrato  $^{67}\text{Galio}$  ou PET-FDG, alta porcentagem de linfócitos CD4/CD8, razão  $>3,5$  no líquido do Lavado Bronco Alveolar); e achados clínicos fortemente sugestivos de envolvimento cardíaco mencionados acima (item [1] ou [2]).

### Diretrizes para diagnóstico de sarcoidose cardíaca isolada

**Pré-requisitos:**

1. Não são observados achados clínicos característicos de sarcoidose em qualquer órgão além do coração (o paciente deve ser detalhadamente examinado para envolvimento pulmonar, oftalmológico e dermatológico pela sarcoidose. Quando o paciente é sintomático, outras etiologias que podem afetar os órgãos correspondentes devem ser descartadas);
2. Cintilografia com citrato  $^{67}\text{Ga}$  ou FDG-PET não revelam acúmulo anormal do traçador em nenhum órgão além do coração .
3. A tomografia de tórax não observa sombra ao longo do trato linfático nos pulmões ou linfadenopatia hilar ou mediastinal (menor eixo > 10 mm).

**1) Grupo para diagnóstico histológico**

Sarcoidose cardíaca isolada é diagnosticada histologicamente quando biópsia endomiocárdica ou amostras cirúrgicas demonstram granuloma não caseoso epitelióide.

**2) Grupo para diagnóstico clínico**

Sarcoidose cardíaca isolada é diagnosticada clinicamente quando os critérios (d) e ao menos três outros critérios maiores (a) a (e) são atendidos.

ECA, enzima conversora da angiotensina; ECG, eletrocardiograma; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; LBA, lavado broncoalveolar; PET-FDG, tomografia por emissão de pósitrons com  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxiglicose; RMC, ressonância magnética cardíaca; Adaptado de: *Terasaki et al* (9)

**3.6.2 Sarcoidose não-cardíaca**

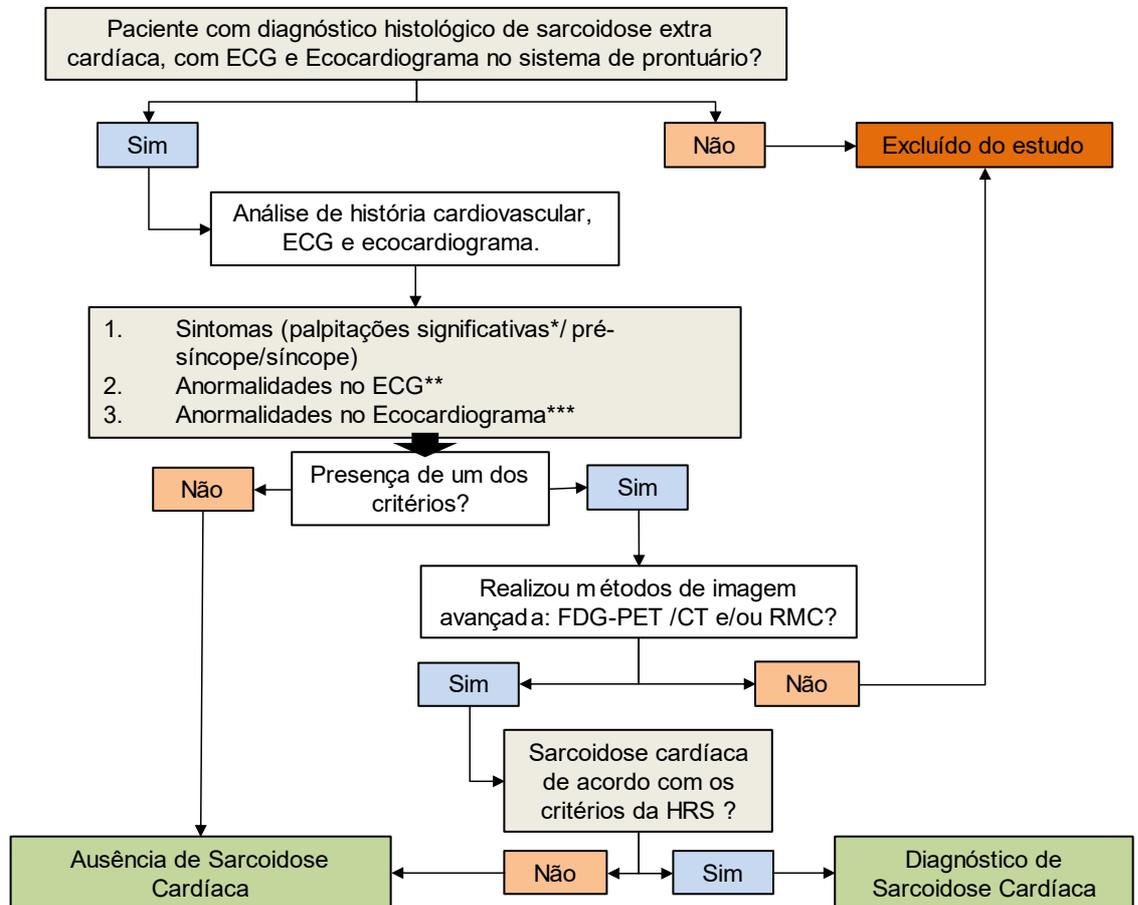
Os pacientes com diagnóstico de sarcoidose não cardíaca tiveram diagnóstico definido a partir dos critérios propostos pela *American Thoracic Society* (ATS)/*European Respiratory Society* (ERS) (30), com auxílio de biópsia, demonstrando histopatologia com processo granulomatoso compatível com a doença em questão, após exclusão de diagnósticos diferenciais (causas infecciosas e neoplásicas, principalmente).

**Ausência de envolvimento miocárdico em pacientes com sarcoidose não cardíaca**

Os indivíduos com sarcoidose não cardíaca tiveram o envolvimento miocárdico descartado a partir das orientações propostas pelo *Guideline* da HRS (6) descrito no fluxograma adaptado abaixo (Figura 2).

Os pacientes com sarcoidose pulmonar tinham o ECG, ecocardiograma e a história clínica revisados. Caso não houvesse alteração em nenhum destes exames, e ausência de relato de síncope, palpitações ou dor torácica, o paciente era então incluído no grupo N-SC. Do contrário, caso identificado alteração em algum destes exames complementares ou presença de sintoma cardiovascular, o paciente precisaria ter sido submetido a exame de imagem cardíaca avançada, FDG-PET cardíaca e/ou RMC, conforme proposto pelo guideline citado para continuar no estudo. Na sequência, o mesmo era avaliado quanto a presença ou ausência de critérios diagnósticos para SC, e incluído no grupo a que pertencesse.

Caso o paciente com diagnóstico de sarcoidose pulmonar não apresentasse ECG ou ecocardiograma, o mesmo não poderia participar do estudo pela impossibilidade de se afastar acometimento miocárdico. Da mesma forma, caso o indivíduo apresentasse alteração em um destes, havendo indicação de ser avaliado com exame de imagem cardíaca avançada, e o mesmo não tivesse realizado FDG-PET e/ou RMC, diante da impossibilidade de afastar envolvimento miocárdico, o paciente também não poderia prosseguir no estudo.



\*\*palpitações definidas como queixa significativa com duração > 2 semanas

\*\*Anormalidades no ECG definidas como: bloqueio de ramo completo direito ou esquerdo e/ou onda Q patológica sem causa aparente em duas ou mais derivações contíguas e/ou bloqueio AV de 2º ou 3º grau e/ou TV sustentada ou não sustentada.

\*\*\*Anormalidades no ecocardiograma definidas como: ARMP e/ou aneurisma de parede e/ou afinamento do septo basal e/ou FEVE < 40%.

**Figura 2- Algoritmo utilizado para a definição de ausência de envolvimento miocárdico (N-SC) em indivíduos com sarcoidose extracardíaca. Adaptado de Birnie et al (6)**

### 3.7 Aspectos técnicos galectina-3 sérica

O nível sérico de gal-3 foi determinado utilizando a técnica de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), através do kit comercial Human galectin-3 Immunoassay (Quantikine® ELISA, Bio-Techne Corporation) da empresa R&D Systems (Minneapolis, Minnesota, USA), seguindo rigorosamente as orientações do fabricante. Para essa quantificação, foi utilizado 50 uL de amostra de soro diluída na proporção de 1:4, tanto das amostras alvo como também as amostras controles. Uma curva padrão com valores conhecidas, e fornecida pelo kit, foi acrescida à placa para determinar as concentrações das amostras. A leitura das placas foi realizada com densidade óptica de 450 nm, imediatamente após término do ELISA. A coleta do sangue foi realizada no Centro de Pesquisa Clínica e a dosagem do biomarcador no Laboratório da Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta do Instituto do Coração – HC-FMUSP.

### 3.8 Avaliação da fibrose miocárdica

A fibrose miocárdica foi avaliada de forma não invasiva através da ressonância magnética cardíaca com a técnica do realce tardio, exame realizado na rotina do serviço de forma eletiva. O método de obtenção e análise da ressonância magnética cardíaca é padronizado em nosso serviço e reproduzido de acordo com técnicas convencionais.

Para avaliação do realce tardio utiliza-se contraste à base de gadolínio (*Gadoteratemeglumine Gd-DOTA*®, *Guerbet SA*®, *France*), injetado por via intravenosa (0,1mmol por kg de peso corporal), com obtenção de imagens contrastadas após intervalo de 5 a 10 minutos nos mesmos planos anteriores. O tamanho típico de voxel é de 1,6x2,1x8 mm, com matriz de reconstrução de 528 e tamanho de voxel reconstruído de 0,6mm.

As áreas de realce tardio pelo gadolínio foram definidas como uma intensidade de imagem maior que dois desvios-padrão acima da média das intensidades em uma região remota do miocárdio na mesma imagem e quantificadas com o programa de planimetria assistida por computador

CMR42 (*Circle Cardiovascular Image - Calgary - Canadá*).

### 3.9 Avaliação da inflamação miocárdica

O FDG-PET cardíaco foi utilizado para avaliar de forma não invasiva a inflamação miocárdica, estimada através da captação do FDG, após preparo adequado para supressão da captação cardíaca fisiológica deste marcador. Os exames foram realizados de forma eletiva na rotina ambulatorial do serviço, seguindo as recomendações padronizadas de acordo com as técnicas convencionais.

Com o objetivo de suprimir a captação miocárdica fisiológica do FDG os pacientes são orientados a realizar jejum mínimo de 12 horas, após realização de dieta pobre em carboidratos e rica em gorduras 24h antes do exame.

As imagens e quantificações do metabolismo glicolítico são adquiridas em aparelho PET/TC de 64 canais (*Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, EUA*) em sequência *list mode*, 1 hora após administração endovenosa de 300 MBq flúor-2-deoxiglicose marcada com flúor-18, através de bomba de infusão contínua durante dois minutos.

As informações obtidas são reformatadas obtendo-se imagens a cada 12 x 10; 6 x 20; 6 x 60; e 10 x 300 segundos. Realiza-se reconstrução tomográfica nas duas modalidades nos planos axial, sagital e coronal.

As imagens são processadas para cálculo do metabolismo glicolítico global e regional miocárdico.

A captação miocárdica pelo FDG foi classificada em três padrões (31)

**A) Captação anormal:** quando presença de apenas captação focal ou captação focal mais intensa em região de captação difusa (*focal on diffuse*).

**B) Captação normal:** quando ausência de captação miocárdica pelo FDG.

**C) Captação inconclusiva:** nos casos de captação miocárdica difusa pelo FDG, sugerindo não supressão da captação fisiológica do radiotraçador.

### 3.10 Avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo

O estudo ecocardiográfico bidimensional transtorácico com doppler foi utilizado para avaliar a função ventricular esquerda por especialistas experientes, com aquisição de imagens conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (32). Os exames foram realizados de forma eletiva, na rotina do serviço de ecocardiografia do complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina da USP.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada a partir do volume diastólico final (VDF) e volume sistólico final (VSF), usando-se a seguinte fórmula:  $FEVE = [(VDF)-(VSF)]/VDF$ . A borda endocárdica do VE foi traçada de modo contíguo de um lado do anel mitral para o outro lado, excluído os músculos papilares e as trabeculações. Foi utilizado o método de Simposon sempre que houvesse alteração da contratilidade segmentar. Na ausência desta, foi utilizado o método de Teicholz.

### 3.11 Análise estatística

A avaliação da normalidade de variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk.

As variáveis quantitativas foram descritas como médias e desvio-padrão ou medianas e intervalos interquartis, conforme apropriado, enquanto as variáveis qualitativas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

Para a comparação entre variáveis quantitativas de dois grupos foi utilizado o teste t de *Student*, sendo utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* quando a suposição de normalidade foi rejeitada.

A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Foi realizado modelo de regressão logística binária para verificar o efeito da galectina 3 na predição de sarcoidose. Inicialmente, com análise univariada e na sequêncica, ajustado para possíveis variáveis de confusão. Para compor o modelo multivariado foi utilizado como critério de entrada as variáveis com significância estatística marginal ( $p < 0,2$ ) na análise univariada.

Na sequência, foi utilizado o método *backward stepwise*, com manutenção no modelo final apenas das variáveis com  $p < 0,05$ .

Para avaliar a habilidade do biomarcador em prever a presença de SC na população do estudo, foi estimada a *Area Under de Courve* (AUC) da *receiver operating curve* (ROC), além do cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do biomarcador.

A correlação entre as variáveis contínuas foi avaliada pelos coeficientes de Pearson ou Spearman, a depender da normalidade.

Para a realização do cálculo amostral, foi utilizado como referência o desvio padrão do nível sérico de gal-3 em pacientes com sarcoidose cardíaca de  $\pm 3,7$  ng/mL observado por Kull et al(33). Supondo que encontraríamos uma diferença mínima de 3 ng/mL entre os grupos com e sem envolvimento miocárdico pela sarcoidose, utilizando um nível de significância de 0,05 e um poder de 80%, a amostra necessária para a realização do estudo foi de 25 pacientes em cada grupo, SC e N-SC.

As análises estatísticas foram realizadas com o software MINITAB, versão 22.1.0, e para todos os testes foi considerado o nível de significância de 5%.

## **4. Resultados**

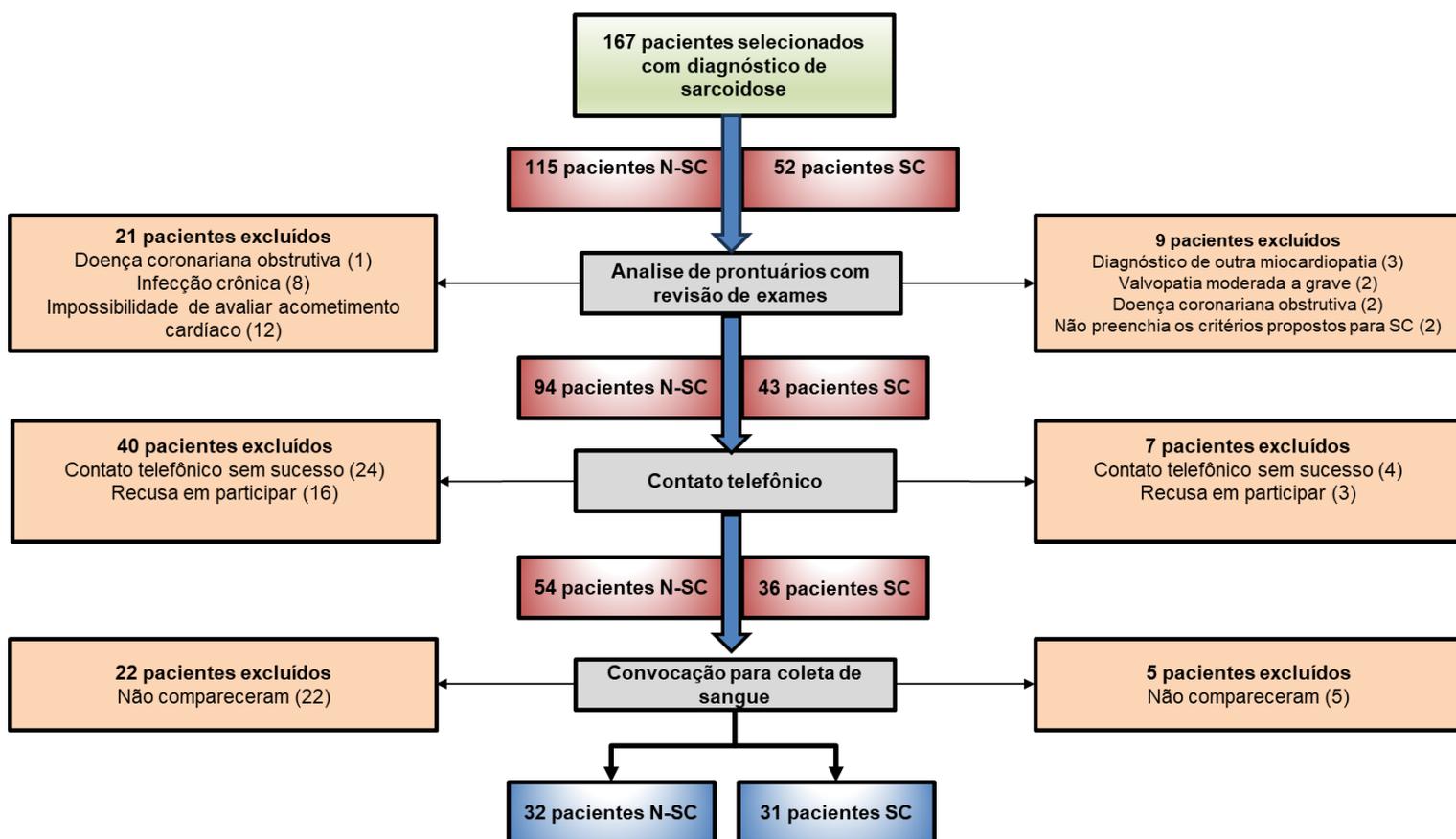
---

No período de setembro de 2021 a junho de 2023, foram recrutados 167 pacientes com diagnóstico de sarcoidose. Após revisão clínica de prontuário, análise de exames complementares, reavaliação sobre o diagnóstico de sarcoidose (pelos critérios já descritos na metodologia deste estudo) e aplicação dos critérios de exclusão, restaram um total de 63 indivíduos, sendo 31 com diagnóstico de SC e 32 com sarcoidose sem envolvimento miocárdico (N-SC) (Figura 3)

Dos 32 pacientes do grupo N-SC, seguindo as recomendações de screening da HRS(6) para avaliar a presença de envolvimento miocárdico, 62,5% (n=20) foram submetidos a FDG-PET-CT e/ou RMC, de modo que 17 foram submetidos ao PET cardíaco e 9 à RMC. Os demais pacientes do grupo N-SC, seguindo as recomendações deste guideline, por não possuírem alteração em ECG e ecocardiograma, além de ausência de palpitação e síncope, foram considerados indivíduos sem envolvimento miocárdico pela sarcoidose, conseqüentemente, sem a necessidade de possuírem RMC ou FDG-PET cardíaco prévios para continuarem no estudo.

Dos 32 pacientes do grupo N-SC, seguindo as recomendações de screening da HRS(6) para avaliar a presença de envolvimento miocárdico, 62,5% (n=20) foram submetidos a FDG-PET-CT e/ou RMC, de modo que 17 foram submetidos ao PET cardíaco e 9 à RMC. Os demais pacientes do grupo N-SC, seguindo as recomendações deste guideline, por não possuírem alteração em ECG e em ecocardiograma, além de ausência de palpitação e síncope, foram considerados indivíduos sem envolvimento miocárdico pela sarcoidose, conseqüentemente, sem a necessidade de possuírem RMC ou FDG-PET cardíaco prévios para continuarem no estudo.

Já em relação aos pacientes com SC, todos realizaram a FDG-PET cardíaca (n=31) e apenas 1 não foi submetido à RMC por ser portador de dispositivo cardíaco eletrônico implantável não “condicionado” a ressonância magnética.



**Figura 3 - Fluxograma de recrutamento dos pacientes.**

## 5.1 Caracterização dos pacientes

### 5.1.1 aspectos clínicos

As características clínicas da população do estudo estão descritas na tabela 3.

Como principais achados, tivemos que nos indivíduos do grupo N-SC foi mais frequente a presença de envolvimento sarcoídeo pulmonar, no entanto, não havendo diferença entre os grupos em relação à prevalência de pacientes com grau de sarcoidose  $\geq 2$ , ou seja, com fibrose pulmonar propriamente dita observada na radiografia de tórax. Os dois grupos também não diferiram em relação ao número de sistemas acometidos por esta patologia, prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus), tabagismo e taxa de filtração glomerular.

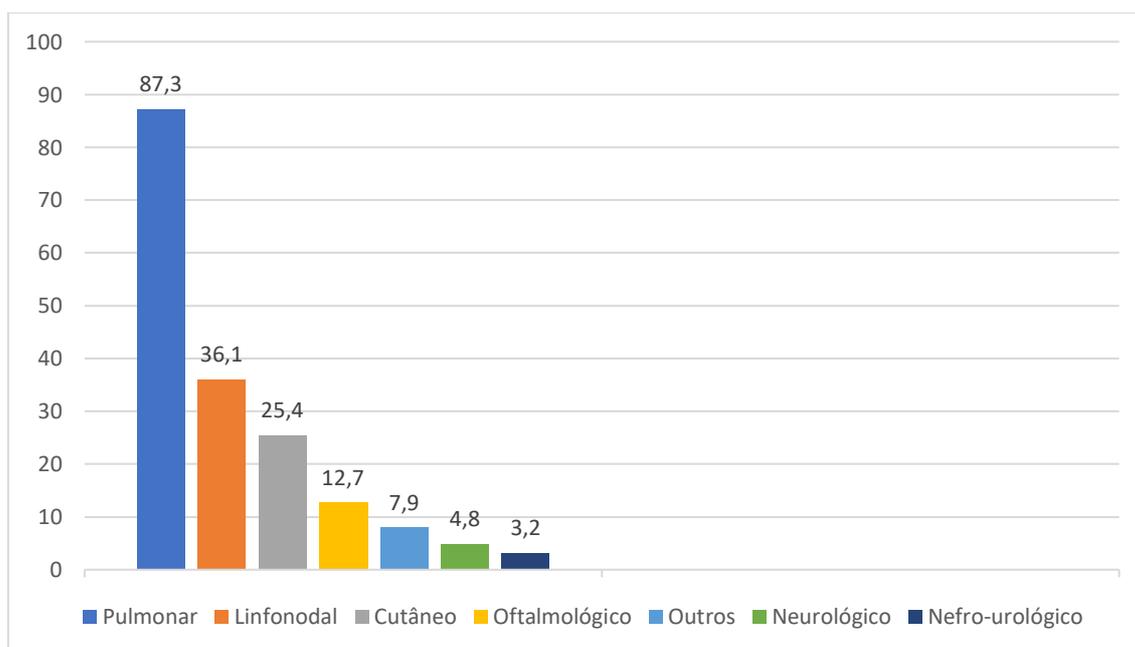
Já as variáveis presença de sintomas cardiológicos, uso atual de medicação cardiovascular e relacionada à sarcoidose (imunossupressores e corticoide sistêmico), foram mais frequentemente observadas nos indivíduos

do grupo SC.

Tabela 3 – Características clínicas da população do estudo			
<b>Dados clínicos</b>	<b>N-SC (n=32)</b>	<b>SC (n=31)</b>	<b>Valor de p</b>
Idade, anos	55,6±10,2	54,9±11	0,918
Sexo masculino, no. (%)	10 (31)	17 (55)	0,059
Tempo de doença, anos	9,3±6,3	7,6±7	0,179
Acometimento pulmonar, no. (%)	32 (100)	23 (74)	<b>0,002</b>
Estágio de sarcoidose pulmonar ≥2, no. (%)	24 (75)	20 (64,5)	0,40
Número de sistemas acometidos, no.	1,8±0,9	2±0,8	0,412
Medicação atual – relacionada à sarcoidose, no. (%)	22 (69)	28 (90)	<b>0,034</b>
• Corticoide, no. (%)	13 (41)	27 (87)	<b>&lt;0,001</b>
• Medicação imunossupressora, no. (%)	18 (56)	15 (48)	0,532
○ Metotrexate	10 (31,3)	11 (35,5)	
○ Hidroxicloroquina	6 (18,8)	5 (16,1)	
○ Azatioprina	2 (6,3)	4 (12,9)	
○ Leflunomida	0 (0)	1 (3,2)	
Medicações cardiovasculares, no. (%)	25 (78)	31 (100)	<b>0,006</b>
• Betabloqueador, no. (%)	4 (13)	21 (68)	<b>&lt;0,001</b>
• IECA/BRA, no. (%)	13 (41)	21 (68)	<b>0,031</b>
• Antagonista da aldosterona, no. (%)	0 (0)	11 (35)	<b>&lt;0,001</b>
<b>COMORBIDADES</b>			
• HAS, no. (%)	17 (53)	16 (52)	0,904
• Diabetes, no. (%)	7 (22)	6 (19)	0,948
• Tabagismo, no. (%)	0 (0)	0 (0)	1

• TFG <sup>£</sup> , mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	86,7±19,4	79,7±21,8	0,194
Sintomas cardiovasculares			
• Síncope, no. (%)	0 (0)	6 (19)	<b>0,009</b>
• Palpitação, no. (%)	7 (22)	18 (58)	<b>0,003</b>
• Dor torácica, no. (%)	2 (6)	8 (26)	<b>0,034</b>
<p>SC, sarcoidose cardíaca ; N-SC, sarcoidose sem envolvimento cardíaco; IECA, Inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina ii; HAS, hipertensão arterial sistêmica; TFG, taxa de filtração glomerular.</p> <p>± valores são desvio padrão.</p> <p>£ estimada a partir da equação 2021 <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (CKD-EPI)(34)</p>			

Em relação à prevalência de órgãos e sistemas acometimentos pela sarcoidose (além do coração) na população do estudo, o envolvimento pulmonar foi o mais comumente observado, presente em cerca de 87% dos casos, seguido pelo linfonodal e cutâneo (Figura 4).



**Figura 4 – Prevalência de acometimento sarcóideo extracardíaco em**

**percentual.**

Em relação à apresentação cardiovascular do grupo SC, a forma subclínica representou quase 50% dos casos. Já entre os pacientes com a forma cardíaca clinicamente manifesta, a taquicardia ventricular sustentada foi a apresentação mais comum.

Ainda neste grupo, foi observado que a maior parte dos indivíduos com SC tinham acometimento extracardíaco pela sarcoidose, equanto cerca de 25% dos casos eram portadores da SC em sua forma isolada (SCi).

Dentre os 8 pacientes com SCi, um deles teve o diagnóstico confirmado por BEM, e os demais pelos critérios clínicos estabelecidos pela JCS(9). Além do paciente que teve diagnóstico pela BEM, outro indivíduo do grupo SCi havia sido submetido a este procedimento, no entanto, com laudo de anatomopatológico inconclusivo.

Os DCEI estiveram presentes em quase 1/3 dos pacientes com SC (35%). Detalhes sobre a apresentação cardiológica do grupo SC podem ser vistos na tabela 4.

<b>Característica</b>	<b>SC (n=31)</b>
Apresentação cardiovascular	
• FEVE<40%, no. (%)	8 (25)
• BAV avançado <sup>f</sup> , no. (%)	4 (13)
• TVS, no. (%)	10 (32)
• Subclínica <sup>g</sup> , no. (%)	15 (48)
SC isolada, no. (%)	8 (26)
Classe funcional (NYHA) > 1, no. (%)	13 (42)
Submetidos a BEM, no. (%)	2 (6)
BEM sugestiva de SC, no.	1

DCEI, no. (%)	11 (35)
• MP	2
• CDI	8
• RC + CDI	1
• RC	0

SC, sarcoidose cardíaca; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BAV, bloqueio atrioventricular; TVS, taquicardia ventricular sustentada; BEM, biópsia endomiocárdica; NYHA, *New York Heart Association*; DCEI, dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis; MP, marcapasso; CDI, cardiodesfibrilador implantável; RC, ressinchronizador cardíaco;

¶ bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo ii ou de 3º grau.  
 € pacientes com FEVE >40%, ausência de arritmia ventricular sustentada ou BAV avançado, apenas com alteração em FDG-PET (captação anormal pelo FDG) e/ou presença de realce tardio na ressonância magnética cardíaca.

### 5.1.2 Caracterização dos pacientes: aspectos eletrocardiográficos

A maior parte dos indivíduos com SC (61%) tinham alguma alteração no eletrocardiograma, sendo a anormalidade mais comum a alteração da repolarização ventricular. Já no grupo N-SC cerca 80% apresentaram ECG normal (tabela 5).

Alterações eletrocardiográficas	N-SC (n=32)	SC (n=31)	Valor de <i>P</i>
ECG alterado, no. (%)	7 (22)	19 (61)	<b>0,001</b>
• Bloqueio de ramo de direito, no. (%)	3 (9)	2 (6)	
• Bloqueio de ramo esquerdo, no. (%)	0 (0)	6 (19)	
• BAV avançado <sup>¶</sup> , no. (%)	0 (0)	3 (10)	
• Área eletricamente inativa, no. (%)	0 (0)	2 (6)	
• Alteração de repolarização ventricular, no. (%)	1 (3)	8 (26)	

SC, sarcoidose cardíaca ; N-SC, sarcoidose sem envolvimento cardíaco; ECG, eletrocardiograma; BAV, bloqueio atrioventricular.

<sup>†</sup>bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo II ou de 3º grau.

### 5.1.3 Caracterização dos pacientes: aspectos ecocardiográficos

Sobre a FEVE avaliada pelo ecocardiograma, os indivíduos com SC tiveram média de valores menores em relação ao grupo N-SC, mas ainda dentro dos valores de normalidade. No entanto, no grupo com envolvimento cardíaco, 32% tinham FEVE < 50% e 16% alteração da contratilidade segmentar. A presença de disfunção diastólica foi mais comum no grupo SC, todavia apenas cerca de 10% destes tinham disfunção diastólica  $\geq 2$ . Não foi observado diferença entre os grupos em relação à presença de hipertensão pulmonar sugerida pelo ecocardiograma (pressão sistólica de artéria pulmonar  $\geq 35$  mmHg). Maiores detalhes na tabela 6.

Tabela 6 – Características ecocardiográficas da população do estudo.

<b>Características</b>	<b>N-SC (n=32)</b>	<b>SC (n=31)</b>	<b>Valor de P</b>
FEVE (ecocardiograma), %	65,1 $\pm$ 3,8	55,3 $\pm$ 11,6	<b>&lt;0,001</b>
FEVE < 50%, n. (%)	0 (0)	10 (32)	<b>&lt;0,001</b>
Pressão sistólica da artéria pulmonar > 35 mmHg, n. (%)	2 (6)	6 (19)	0,118
Alteração da contratilidade segmentar	0 (0)	5 (16)	<b>0,018</b>
Disfunção diastólica, n. (%)	6 (18,7)	16 (51,6)	<b>0,006</b>
Disfunção diastólica grau $\geq 2$ , n. (%)	0 (0)	3 (9,7)	0,07

Disfunção diastólica			
• Ausente, no. (%)	26 (81)	15 (48)	
• Grau 1, no. (%)	6 (19)	13 (42)	
• Grau 2, no. (%)	0 (0)	1 (3)	
• Grau 3, no. (%)	0 (0)	2 (6)	
SC, sarcoidose cardíaca ; N-SC, sarcoidose sem envolvimento cardíaco; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo.			
± valores são desvio padrão.			

#### 5.1.4 Caracterização dos pacientes: aspectos relacionados à ressonância magnética cardíaca

Dos 31 pacientes com SC, apenas 1 não teve RMC realizada, por ser portador dispositivo cardíaco eletrônico implantável não “condicionado” a RMC. Já nos pacientes do grupo N-SC, 9 foram submetidos a este exame (tabela 4), seguindo as recomendações da *guideline* da HRS (6) conforme figura 3.

A presença de realce tardio foi observada na maioria dos casos de SC, acometendo 73% destes. Não houve diferença entre grupos sobre as medidas relacionadas ao ventrículo direito. Detalhes sobre as imagens de RMC presentes na tabela 7.

Tabela 7 – Caracterização das imagens de RMC da população do estudo.			
Total de pacientes submetidos à RMC (n=39)			
Características	N-SC (n=9)	SC (n=30)	Valor de <i>P</i>
RT presente - qualitativo, no. (%)	0 (0)	22 (73)	<0,001
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, no.	65,8±5	52,3±12,7	0,002

Fração de ejeção do ventrículo direito, no.	57,1±11	54±9,2	0,593
IVDFVD, mL/m <sup>2</sup>	62,9±15,3	76±24	0,148
IVSFVD, ml/m <sup>2</sup>	26,8±8,8	36,6±17,9	0,170
IVDFVE, ml/m <sup>2</sup>	63,5±7,8	84,8±37,7	<b>0,033</b>
IVSFVE, mL/m <sup>2</sup>	22±4,6	44,8±34,6	<b>0,007</b>

RMC, ressonância magnética cardíaca; SC, sarcoidose cardíaca; N-SC, sarcoidose sem envolvimento cardíaco; RT, realce tardio; IVDFVD, volume diastólico final do ventrículo direito indexado; IVSFVD, volume sistólico final do ventrículo direito indexado; IVDFVE, volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado; IVSFVE, volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado.

± valores são desvio padrão.

Em relação aos padrões e localização do RT, foram mais comumente observados os realces: mesocárdico (em 90,9 % dos casos), acometendo mais frequentemente parede anterior e septal (ambos presentes em 63,6% dos indivíduos), nos segmentos basais (86,4% dos casos), conforme tabela 8. Na tabela 9 podemos observar a caracterização dos padrões de RT de todos os indivíduos portadores de SC submetidos às RMC.

Tabela 8 - Prevalência dos padrões de realce tardio observados nos pacientes com SC.	
Total de pacientes do grupo SC que tinham RT na RMC (n = 22)	
Localização do envolvimento miocárdico	Prevalência, No./Total (%)
Envolvimento subepicárdico em VE (qualquer)	11/22 (50,0)
Envolvimento mesocárdico em VE (qualquer)	20/22 (90,9)
Envolvimento subendocárdico em VE (qualquer)	1/22 (4,5)
Envolvimento transmural em VE (qualquer)	2/22 (9,1)

Envolvimento septal (qualquer)	14/22 (63,6)
Envolvimento da parede lateral (qualquer)	11/22 (50,0)
Envolvimento da parede anterior (qualquer)	14/22 (63,6)
Envolvimento da parede inferior (qualquer)	12/22 (54,5)
Envolvimento de segmento basal (qualquer)	19/22 (86,4)
Envolvimento de segmento médio (qualquer)	16/22 (72,7)
Envolvimento de segmento apical (qualquer)	6/22 (27,3)
Envolvimento da parede livre do VD	6/22 (27,3)
SC, sarcoidose cardíaca; RMC, ressonância magnética cardíaca; RT, realce tardio; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito.	

Tabela 9 - Caracterização dos padrões de realce tardio nos pacientes com SC submetidos à RMC\*.

Paciente com SC	PRESENÇA DE RT	SUBEPICARDICO	MESOCÁRDICO	ENDOCÁRDICO	TRANSMURAL	MULTIFOCAL	PAREDE SEPTAL	PAREDE LATERAL	PAREDE ANTERIOR	PAREDE INFERIOR	SEGMENTO BASAL VE	SEGMENTO MÉDIO VE	SEGMENTO APICAL DO VE	PAREDE LIVRE DO VD
SC1	Sim	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
SC2	Sim	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0
SC3	Sim	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0
SC4	Sim	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0
SC5	Sim	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
SC6	Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC7	Sim	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
SC8	Sim	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
SC9	Sim	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
SC10	Sim	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0
SC11	Sim	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
SC12	Sim	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
SC13	Sim	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
SC14	Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC15	Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC16	Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC17	Sim	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0
SC18	Sim	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
SC19	Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC20	Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC21	Sim	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1
SC22	Sim	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0
SC23	Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC24	Sim	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
SC25	Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC26	Sim	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0
SC27	Sim	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0
SC28	Sim	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0

SC, sarcoidose cardíaca; RMC, ressonância magnética cardíaca; RT, realce tardio; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito.

\*Pacientes com RT na RMC estão representados nas linhas de cor branca.

### 5.1.5 Caracterização dos pacientes: aspectos relacionados à FDG-PET cardíaca

Em relação à captação miocárdica pelo FDG (tabela 10), foi observado captação anormal em 55% dos pacientes com SC, sendo o padrão “*focal on diffuse*” discretamente mais prevalente em relação ao “*focal*”. Assim como na

RMC, seguindo as recomendações do guideline HRS, 17 pacientes do grupo N-SC foram submetidos ao FDG-PET. Neste último grupo, 3 indivíduos apresentaram captação miocárdica difusa pelo FDG, enquanto no grupo SC, apenas 2 apresentaram este padrão. A média de SUVmax no grupo SC foi de 4,8.

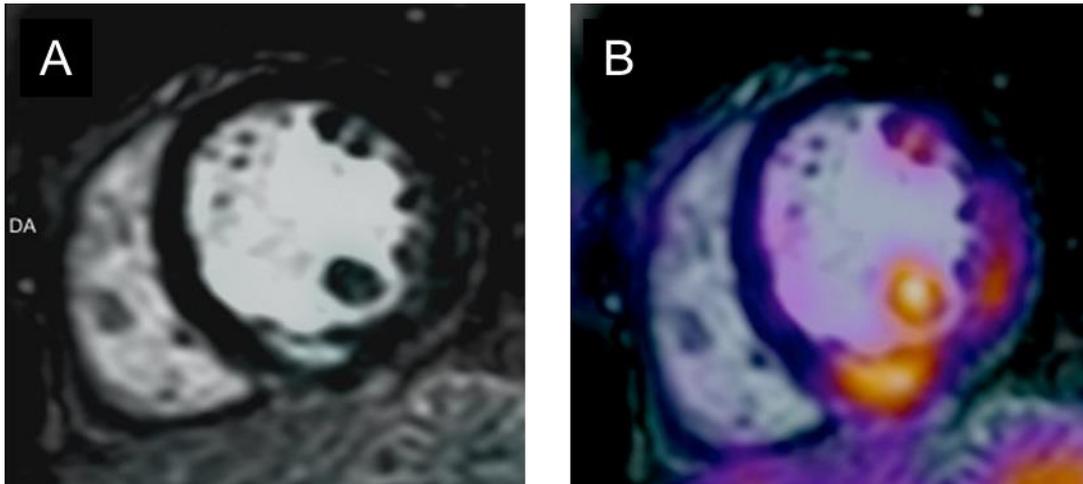
O intervalo entre a realização do PET cardíaco e coleta de sangue nos pacientes com SC teve uma mediana de 3,5 meses. Em virtude de o recrutamento ter ocorrido no período da pandemia da COVID-19, dificultando a vinda dos pacientes ao hospital, dois pacientes tiveram um intervalo maior que 6 meses entre a coleta de sangue e a realização do PET (um com 12 e o outro com 15 meses). No entanto, foi optado por mantê-los no estudo pelo fato de o PET-CT de ambos não ter mostrado atividade inflamatória miocárdica, e os mesmos não terem tido mudança clínica ou alteração no esquema imunossupressor neste intervalo. Estas informações foram constatadas partir da revisão de seus prontuários.

Tabela 10 – Caracterização das imagens de FDG-PET cardíaca da população do estudo.

<b>Total de pacientes submetidos à FDG-PET cardíaca (n=48)</b>	<b>N-SC (n=17)</b>	<b>SC (n=31)</b>	<b>Valor de P</b>
Captação anormal do FDG, n. (%)	0	17 (55)	<b>&lt;0,001</b>
• <i>Focal on difuse</i>	0	8	
• Focal	0	7	
Ausência de captação ou inconclusivo, n. (%)	17 (100)	14 (45)	
• Ausência da captação	14 (82)	12 (39)	
• Inconclusivo	3 (17)	2 (6)	
SUV máx.	0	4,8±2,7	<b>&lt;0,001</b>

SC, sarcoidose cardíaca ; N-SC, sarcoidose sem envolvimento cardíaco; FDG-PET, tomografia por emissão de pósitrons com fluodeoxiglicose; SUV máx., valor máximo padronizado de captação.

± valores são desvio padrão.



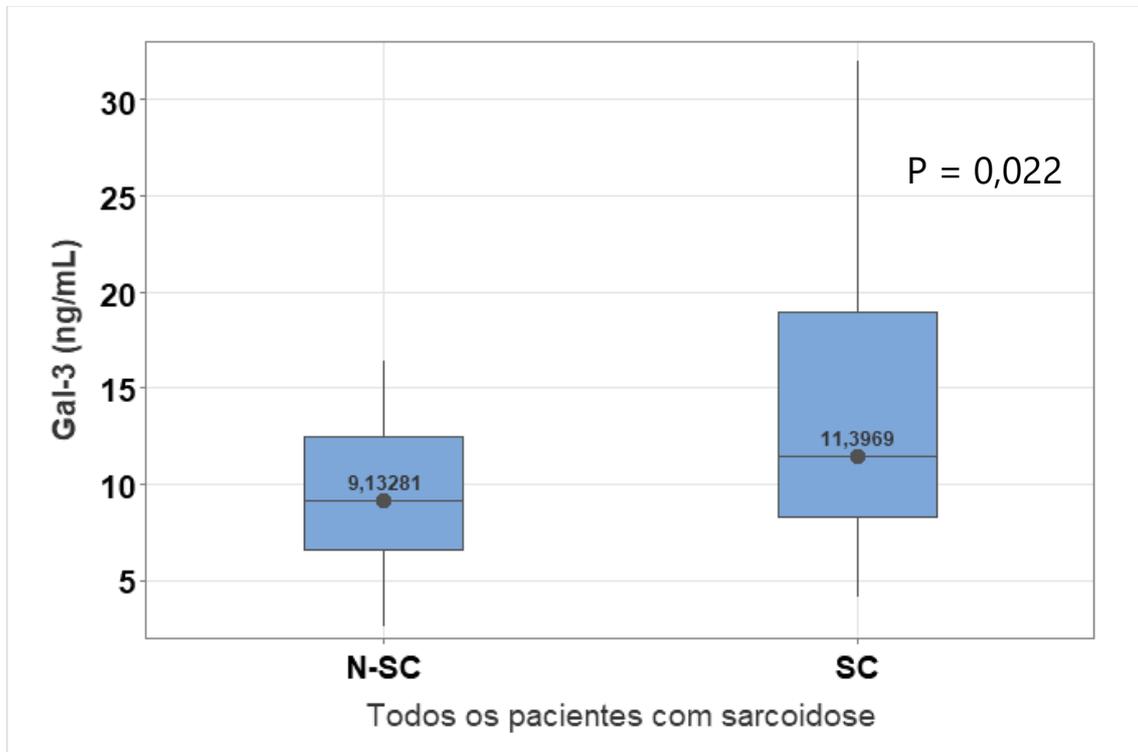
**Figura 5 – Sobreposição de imagens cardíacas de RMC e FDG-PET de paciente do estudo evidenciando área de fibrose miocárdica e atividade inflamatória local. A: Imagem de RMC com RT mesocárdico na parede inferior do ventrículo esquerdo; B: Imagem de FDG-PET com atividade inflamatória miocárdica sobreposta à região do RT evidenciada na RMC.**

**Fonte: acervo próprio.**

### **5.1.6 Galectina-3 e o diagnóstico de sarcoidose cardíaca**

Na comparação dos níveis séricos de gal-3 entre os grupos do estudo, os pacientes com SC apresentaram níveis mais elevados em relação ao grupo

N-SC (Figura 6 e Tabela 11).



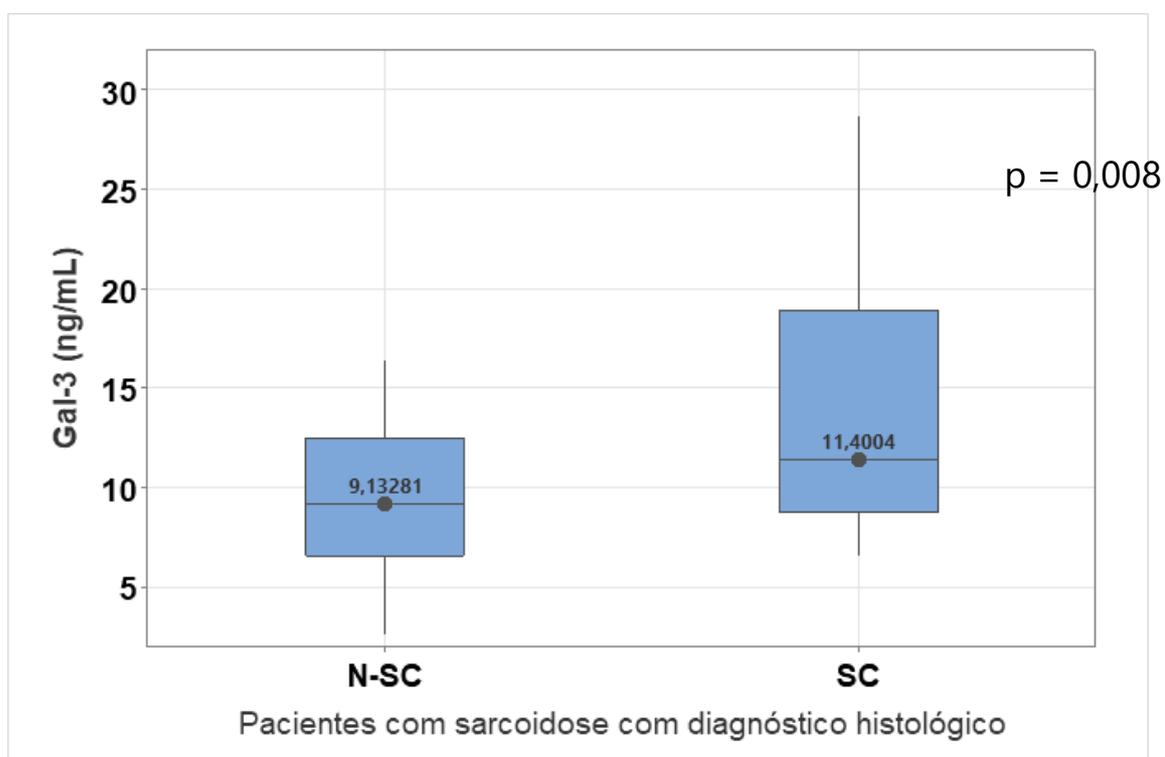
**Figura 6 – Gráfico de comparação dos níveis de galectina-3 entre pacientes SC e N-SC.**

Tabela 11 – Comparação dos níveis de galectina 3 entre grupos			
Galectina-3 (ng/mL)	N-SC (n=32)	SC (n=31)	Valor de P
Média, desvio padrão	9,4±3,5	13,8±7,3	<b>0,022</b>
Mediana, intervalo interquartil	9,13 (6,5-12,5)	11,4 (8,3-18,9)	
SC, sarcoidose cardíaca ; N-SC, sarcoidose sem envolvimento cardíaco			
± valores são desvio padrão			

Devido ao fato de 7 dos 8 indivíduos com sarcoidose cardíaca na forma

isolada terem sido diagnosticados a partir dos critérios clínicos da JCS(9) ou seja, sem confirmação de sarcoidose por histopatologia, foi optado também por realizar uma nova análise comparativa de níveis de gal-3 entre os grupos (SC vs N-SC), mantendo-se apenas pacientes que tiveram o referido diagnóstico confirmado por avaliação histopatológica.

Nesta nova análise, o grupo SC passou a contar com 24 indivíduos, no entanto, apesar da redução do tamanho da amostra a diferença entre grupos em relação aos níveis de gal-3 se manteve (figura 7 e tabela 12).



**Figura 7 – Gráfico de comparação dos níveis de galectina-3 entre pacientes SC e N-SC, incluindo apenas os indivíduos com diagnóstico histopatológico de sarcoidose.**

**Tabela 12 – Comparação dos níveis de galectina-3 entre grupos, incluindo apenas pacientes com diagnóstico histopatológico de sarcoidose.**

	N-SC	SC	Valor de $p$
Galectina-3 (ng/mL)	(n=32)	(n=24)	

Média, desvio padrão	9,38±3,5 9,13(6,5-12,5)	13,9±6,2 11,4(8,7-18,9)	<b>0,008</b>
Mediana, intervalo interquartil			
SC, sarcoidose cardíaca ; N-SC, sarcoidose sem envolvimento cardíaco			
± valores são desvio padrão			

Dos 32 pacientes pertencentes ao grupo N-SC, em acordo com as recomendações propostas na metodologia deste estudo, 12 tiveram a documentação de envolvimento miocárdico pela sarcoidose afastada a partir da ausência de alteração em ecocardiograma e ECG, além de ausência de sintomas cardiovasculares, conforme propõe a HRS(6) . Desta forma, estes não foram submetidos aos exames de imagem cardíaca de maior complexidade (FDG-PET ou RMC) para afastar envolvimento miocárdico.

Por este motivo, foi optado por realizar uma análise de comparação dos níveis de gal-3 entre estes subgrupos, ou seja, indivíduos N-SC com envolvimento miocárdico descartado por imagem cardíaca avançada, e aqueles também N-SC com acometimento cardíaco descartado sem a necessidade destes exames. Seguindo a análise, não se observou diferença significativa entre os grupos (Figura 8 e Tabela 13).

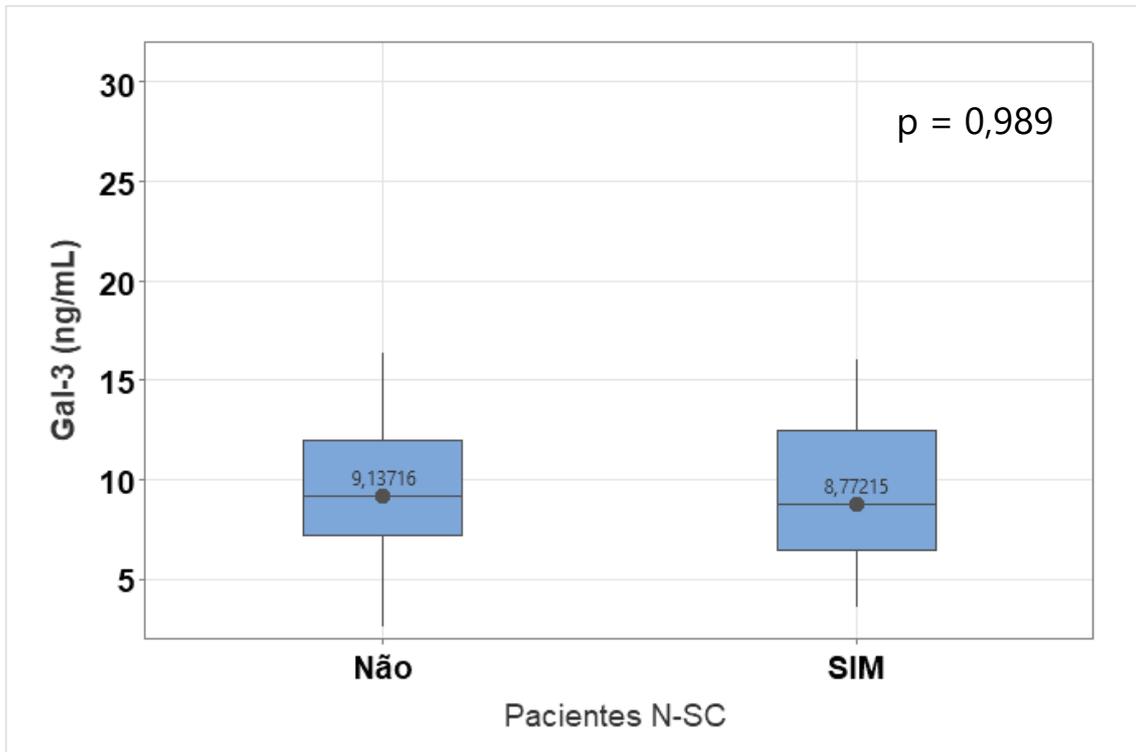


Figura 8 – Gráfico de comparação dos níveis de gal-3 entre os pacientes do grupo N-SC que submeteram-se aos exames de FDG- PET ou RMC em relação aos que não se submeteram.

Tabela 13 – Comparação dos níveis de galectina-3 entre os pacientes do grupo N-SC que submeteram-se a FDG-PET ou RMC cardíacos em relação aos que não se submeteram.			
Galectina-3 (ng/mL)	FDG-PET ou RMC (+) (n=20)	FDG-PET ou RMC (-) (n=12)	Valor de P
Média, desvio padrão	9,30±3,6	9,42±3,5	0,929
Mediana, intervalo interquartil	9,1(7,2-12,0)	8,8(6,4-12,5)	
N-SC, sarcoidose sem envolvimento cardíaco; FDG-PET, tomografia por emissão de pósitrons com fluodeoxiglicose; RMC, ressonância magnética cardíaca.			
± valores são desvio padrão			

Partindo para as análises por regressão logística, na análise univariada, além da galectina-3, também apresentaram maiores chances de prever acometimento cardíaco pela sarcoidose, as variáveis: “uso de medicação relacionada a SC”, “FEVE” e “presença de disfunção diastólica”.

No entanto, no modelo multivariado, ajustado para potenciais confundidores, apenas a gal-3 ( $b=0,18$ ;  $p=0,031$ ;  $OR=1,19$ ) e a FEVE ( $b = -0,172$ ;  $p=0,007$ ;  $OR=0,84$ ) mantiveram-se como preditores independentes para o envolvimento miocárdico pela sarcoidose (tabela 14).

Ainda neste modelo, observou-se que para cada elevação de 1 ng/mL nos níveis séricos gal-3 houve um aumento de 12% nas chances de o indivíduo ter SC. (tabela 14).

**Tabela 14-** Análises de regressão logística univariada e multivariada investigando os preditores para o diagnóstico sarcoidose cardíaca.

Univariada	OR	IC 95%	Valor de P
Idade	0,99	0,95 - 1,04	0,812
Sexo masculino	0,37	0,13 - 1,04	0,061
Tempo de doença* (sarcoidose)	0,96	0,89 - 1,04	0,34
Estágio de sarcoidose pulmonar $\geq 2$	0,61	0,20 - 1,80	0,37
Número de sistemas acometidos**	1,18	0,66-2,09	0,57
Uso atual de medicação relacionada à sarcoidose <sup>†</sup>	4,24	1,04 – 17,3	<b>0,044</b>
Diabetes	0,86	0,25 - 2,91	0,80
HAS	0,94	0,25 - 2,91	0,90
TFG <sup>£***</sup>	0,98	0,96 – 1,00	0,185
FEVE**** (ecocardiograma)	0,84	0,75 - 0,93	<b>0,001</b>
PSAP > 35 mmHg	3,6	0,67-19,43	0,136
Disfunção diastólica	4,62	1,48-14,35	<b>0,008</b>
Galectina-3*****	1,17	1,04-1,31	<b>0,008</b>
<b>Modelo Multivariado</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor de P</b>
Galectina-3*****	1,19	1,02-1,39	<b>0,031</b>
FEVE**** (ecocardiograma)	0,83	0,74-0,94	<b>0,003</b>

HAS, hipertensão arterial sistêmica; TFG, taxa de filtração glomerular; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar;

\*Analisada como variável contínua, para cada ano

\*\*Analisado como variável contínua, para cada número de sistema acometido

\*\*\*Analisado como variável contínua, para cada mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

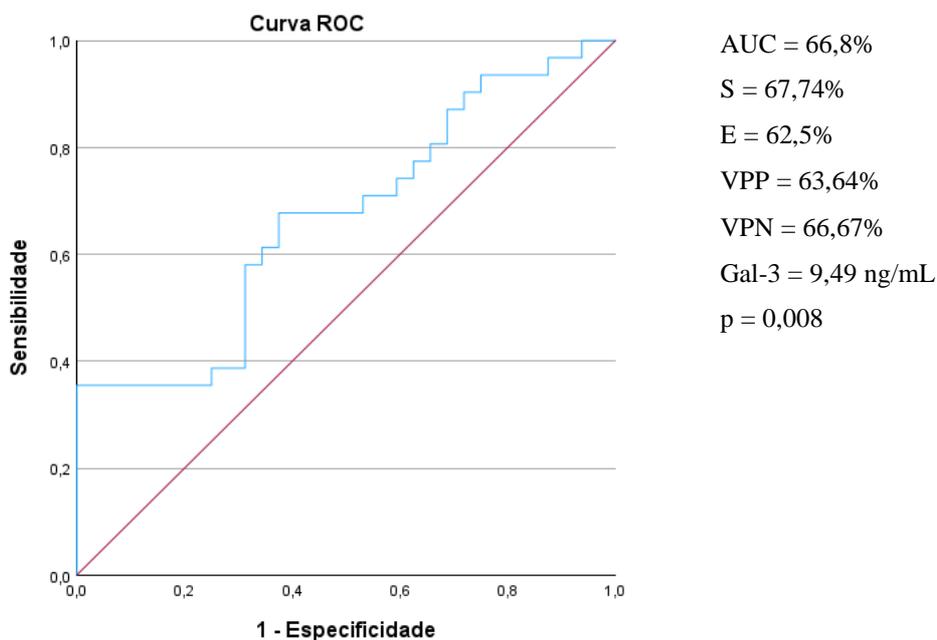
\*\*\*\*Analisado como variável contínua, para cada variação de 1%

\*\*\*\*\*Analisado como variável contínua, para 1 ng/mL

¶ corticóide sistêmico, metotrexate ou azatioprina.

£ estimada a partir da equação 2021 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)(34)

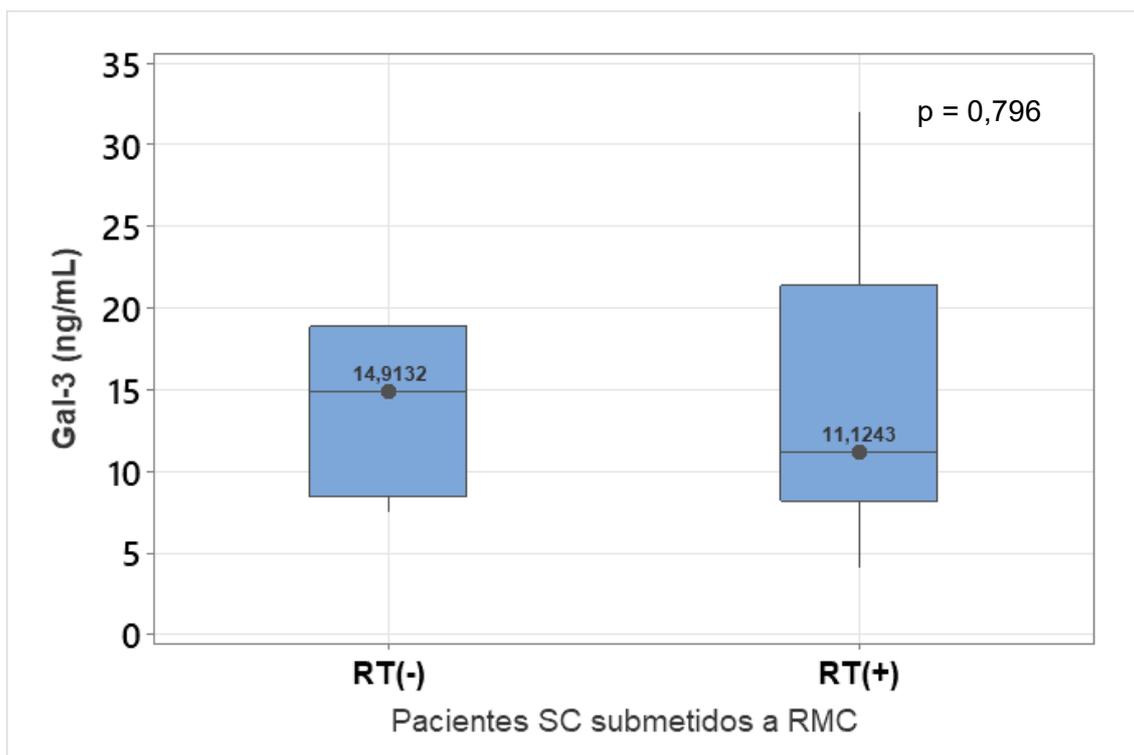
Na análise da curva ROC, buscando avaliar a *performance* do biomarcador no diagnóstico de SC, foi observado uma AUC de 66,8%, com valor preditivo positivo de 63,64% e valor preditivo negativo 66,67%, para um ponto de corte de 9,49 ng/mL, além de uma sensibilidade e especificidade de 67,74% e 62,5%, respectivamente ( $p = 0,008$ ) (Figura 9).



**Figura 9 – Curva ROC da galectina-3 na predição do diagnóstico de SC em indivíduos com sarcoidose.**

### Galectina-3 e fibrose miocárdica

Também foram comparados os níveis de gal-3 sérica entre pacientes com e sem fibrose miocárdica, do grupo SC, documentada pelo RT. No entanto, não foi observado diferença entre os grupos (Figura 10 e Tabela 15). Conforme descrito anteriormente, dos 31 indivíduos com SC, apenas 1 não teve RMC realizada, por questões técnicas.



**Figura 10 – Gráfico de comparação dos níveis de galectina-3 entre pacientes com e sem realce tardio, no grupo de pacientes com SC submetidos à RMC.**

**Tabela 15 – Comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença ou não de realce tardio nos indivíduos com SC submetidos à RMC (n=30)**

	<b>Realce tardio (+)</b> <b>(n=22)</b>	<b>Realce tardio (-)</b> <b>(n=8)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Galectina-3 (ng/ml)</b>			
Média, desvio padrão	14,0±8,5	14.1±5,2	<b>0,796</b>
Mediana, intervalo interquartil	11,12 (8,2-21,4)	14,9 (8,4-18,8)	

SC, sarcoidose cardíaca ; RMC, ressonância magnética cardíaca

± valores são desvio padrão

### 5.1.7 Galectina-3 e inflamação miocárdica

Já na análise da associação entre a gal-3 e a captação cardíaca pelo FDG, nos grupo SC, houve uma tendência a níveis mais elevados do biomarcador naqueles cujo coração captou o radiotraçador, no entanto sem significância estatística ( $p = 0,088$ ) (Figura 11 e Tabela 16).

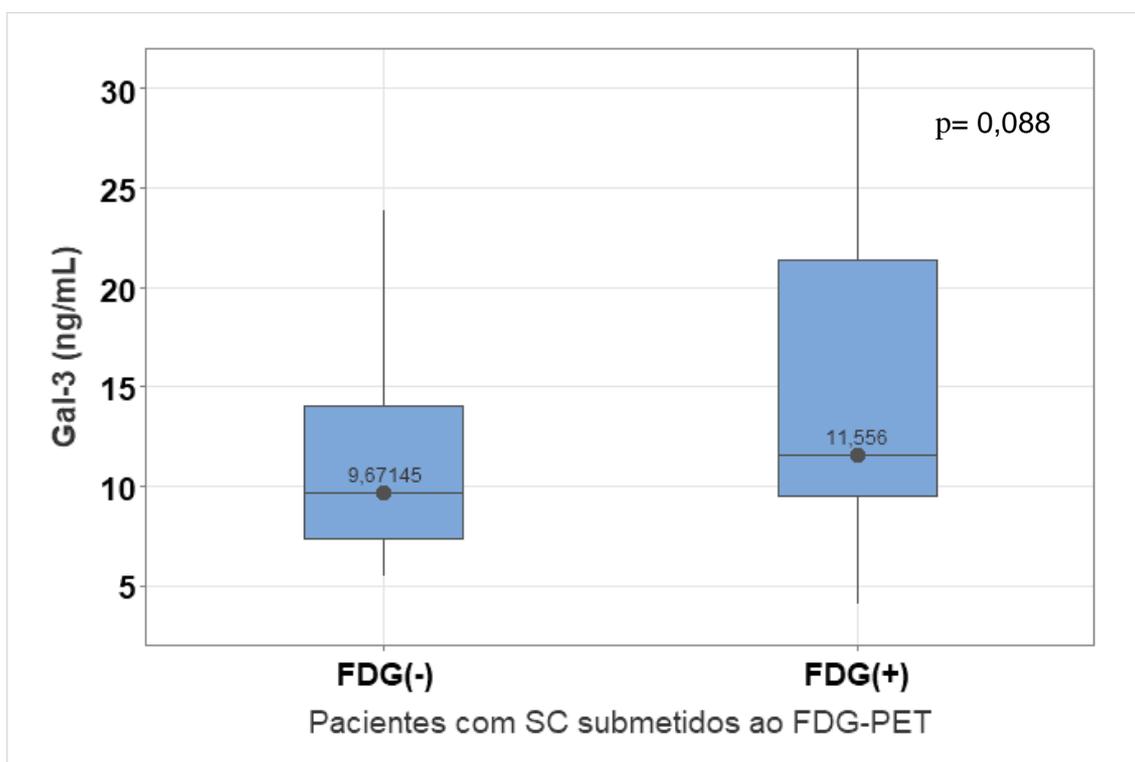


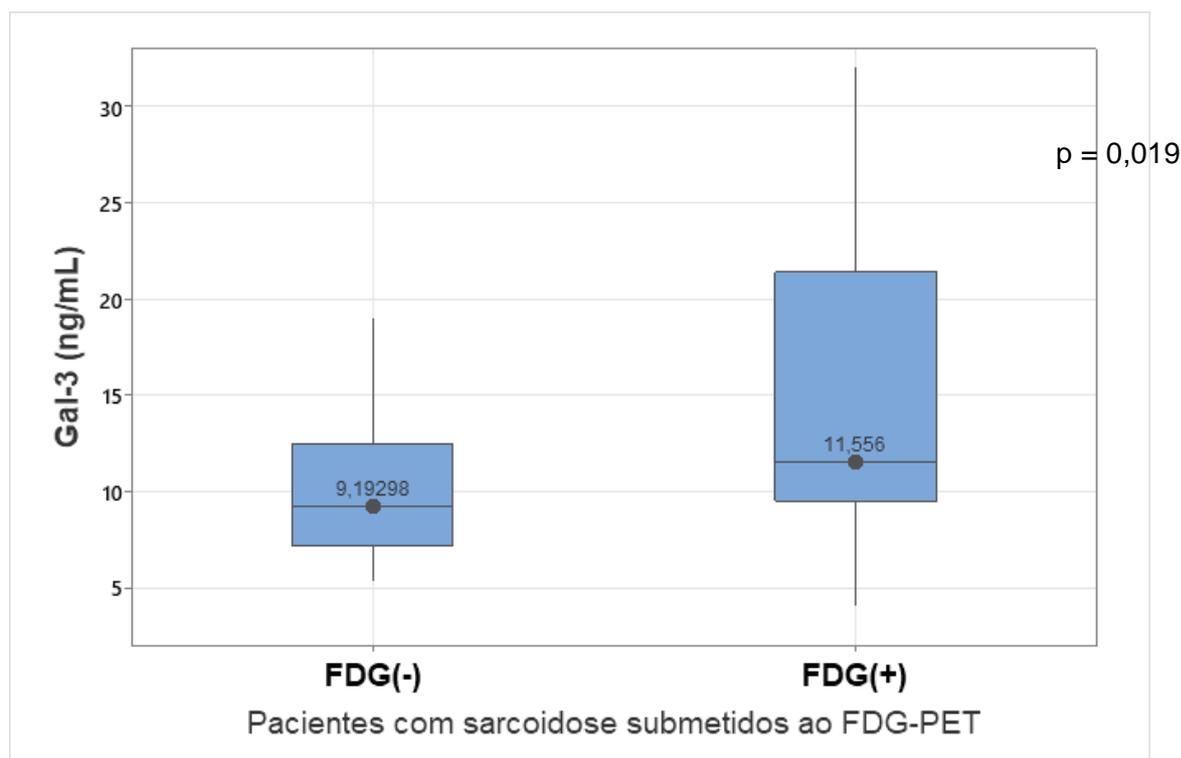
Figura 11 – Gráfico de comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença de captação miocárdica pelo FDG nos indivíduos com SC

Tabela 16 – Comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença de captação miocárdica pelo FDG nos indivíduos com SC.

<b>Galectina-3 (ng/mL)</b>	<b>Captação pelo FDG (+) (n=17)</b>	<b>Captação pelo FDG (-) (n=14)</b>	<b>Valor de P</b>
Média, desvio padrão	15,8,0±8,0	11,4±5,5	0,08
Mediana, intervalo interquartil	11,5(9,5-24,4)	9,7(7,3-14,0)	

FDG, tomografia por emissão de pósitrons com fluodeoxiglicose ; SC, sarcoidose cardíaca  
± valores são desvio padrão

Na sequência, foi conduzida uma nova análise semelhante à anterior, no entanto, incluindo não só os pacientes com SC, mas sim, todos aqueles que haviam realizado o exame cardíaco de FDG-PET (n=48). Nesta análise, a diferença entre os grupos atingiu a significância estatística. De modo que aqueles com captação miocárdica pelo FDG tiveram maiores níveis de gal-3 sérica (Figura 12 e Tabela 17).



**Figura 12 – Comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença de captação miocárdica pelo FDG em todos os indivíduos submetidos ao FGD-PET.**

**Tabela 17 – Comparação dos níveis de galectina-3 em relação à presença de captação miocárdica pelo FDG em todos os indivíduos submetidos ao FGD-PET (n=48)**

Galectina-3 (ng/mL)	Captação pelo FDG (+) (n=17)	Captação pelo FDG (-) (n=31)	Valor de <i>P</i>
Média, desvio padrão	15,8,0±8,0	10,5±4,4	<b>0,019</b>
Mediana, intervalo interquartil	11,6 (9,5-22,4)	9,2 (7,1-12,4)	

FDG-PET, tomografia por emissão de pósitrons com fluodeoxiglicose

± valores são desvio padrão

Também foi realizado uma análise de correlação entre os níveis circulantes de gal-3 e o parâmetro quantitativo de captação cardíaca pelo FDG, o SUV<sub>máx</sub>. Nesta análise, de forma semelhante à avaliação qualitativa, quando analisado apenas os indivíduos portadores de SC não foi observado correlação estatisticamente significativa entre as variáveis, no entanto, quando incluído todos os indivíduos submetidos ao PET (n=48), a gal-3

correlacionou-se positivamente com o SUVmáx ( $\rho = 0,342$ ;  $p = 0,032$ ). (Figura 13 e 14)

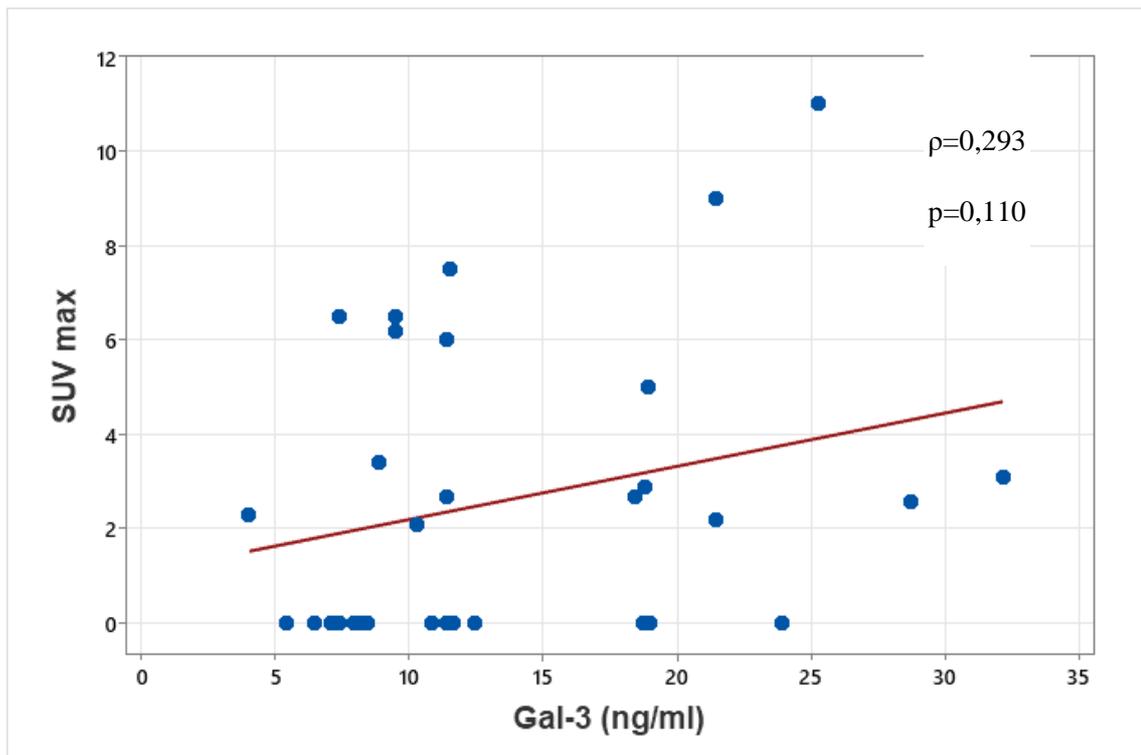
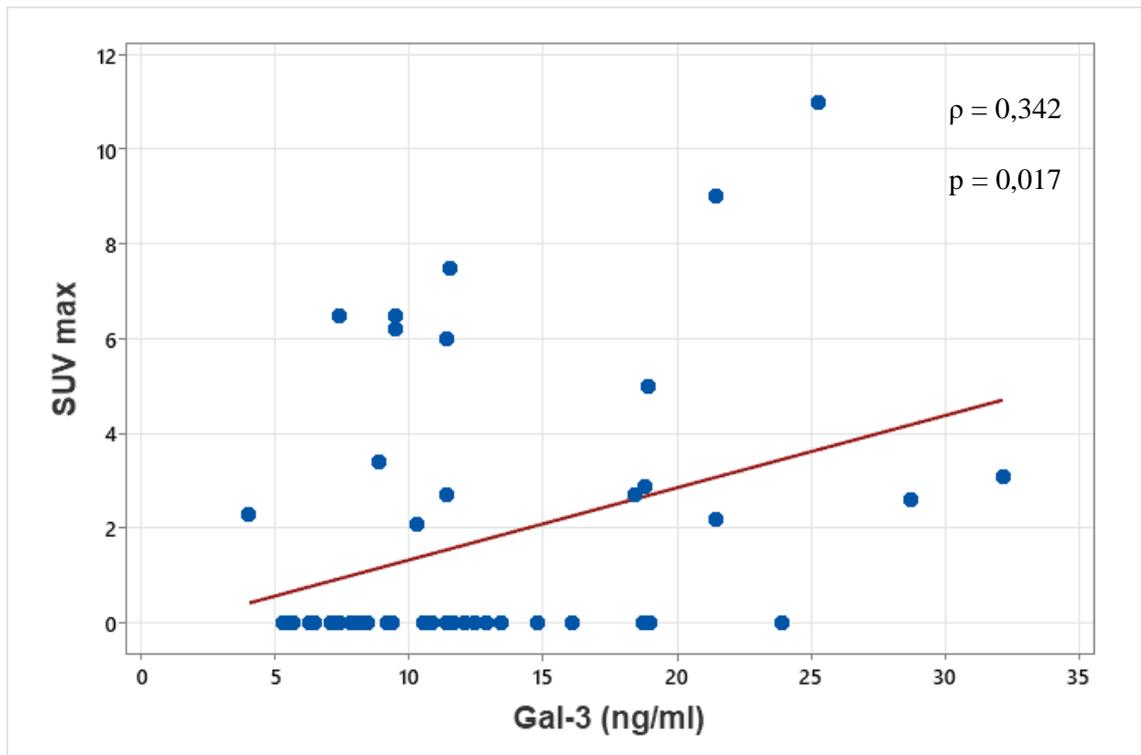


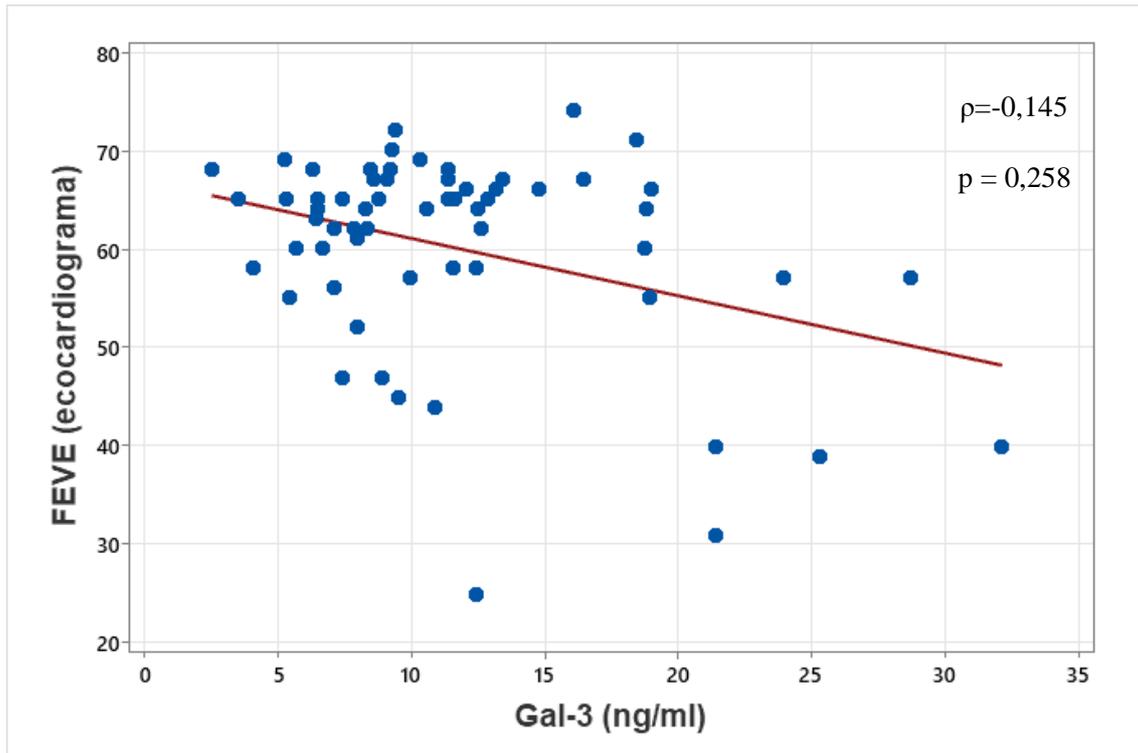
Figura 13 – Correlação dos níveis de galectina-3 com o SUVmax no grupo dos indivíduos com SC (n=31)



**Figura 14 – Correlação dos níveis de galectina-3 com o SUVmax incluindo todos os pacientes que fizeram o FDG-PET (n=48)**

#### **5.1.8 Galectina-3 e fração de ejeção do ventrículo esquerdo**

Por fim, incluindo todos os indivíduos com sarcoidose, foi realizado uma análise de correlação entre a gal-3 e a FEVE aferida pelo ecocardiograma, que não mostrou significância estatística ( $\rho = -0,145$ ;  $p = 0,258$ ) (Figura 15).



**Figura 15 – Correlação dos níveis de galectina-3 com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma incluindo toda a população do estudo (n=63).**

## **6. Discussão**

---

Trata-se de estudo pioneiro desenhado com objetivo de avaliar o papel de um potencial biomarcador no cenário da SC, a galectina-3.

Como principais resultados tivemos que a gal-3 se comportou como preditor independente para a presença de SC em indivíduos com sarcoidose, com capacidade diagnóstica de identificar o acometimento miocárdico por esta patologia na população estudada. Além disso, os níveis séricos de gal-3 também apresentaram correlação positiva com a captação miocárdica pelo FDG, que até o presente momento, é o principal parâmetro para se avaliar atividade inflamatória cardíaca de forma não invasiva(35).

### **Galectina-3 e o diagnóstico de sarcoidose cardíaca**

A galectina-3 é uma lecitina endógena envolvida em de diversos processos patogênicos como inflamação, fibrose, angiogênese e apoptose (36). Por meio destes processos, participa de condições patológicas em órgãos e sistemas variados, incluindo o sistema cardiovascular (23).

No coração, a gal-3 é secretada por tipos específicos de células, em especial por macrófagos ativados, e parece estar associada também a várias condições clínicas do sistema cardiovascular, com destaque para a insuficiência cardíaca, onde parece exercer um importante papel em sua patogêneses, mediando o início e a progressão de inflamação e fibrose (14).

Até o momento, este é o primeiro estudo que buscou avaliar o papel da gal-3 especificamente na sarcoidose cardíaca, uma doença marcada por um processo inflamatório granulomatoso que pode culminar em fibrose tecidual.

Outros autores já haviam publicado dados envolvendo este biomarcador no contexto da sarcoidose, no entanto, com um enfoque no acometimento pulmonar. Em comparação com controles saudáveis, Kul et al(33) e Kara et al(37) observaram que os pacientes com esta patologia apresentavam níveis séricos mais elevados da gal-3. Em contrapartida, Kobak et al(38) não encontrou diferença estatisticamente significativa em sua amostra.

Na publicação de um destes autores(33) chegou-se a realizar uma subanálise comparando os níveis de gal-3 entre pacientes com SC e sarcoidose sem envolvimento miocárdico. Apesar de terem visto uma leve predominância de níveis mais elevados nos pacientes com SC, não houve significância

estatística. No entanto, nesta análise havia apenas 6 pacientes com envolvimento cardíaco pela sarcoidose.

Buscando explorar melhor esta hipótese levantada por Kull et al(33), nosso trabalho pode contar com uma amostra relativamente maior de indivíduos com SC, o que possivelmente nos favoreceu observar uma diferença nos níveis de gal-3 entre os grupos (SC e N-SC) com significância estatística.

Sabidamente, pacientes portadores de IC apresentam maiores níveis de gal-3 em relação a indivíduos saudáveis (39), de modo que parâmetros de função miocárdica alterados poderiam funcionar como confundidores, favorecendo maiores níveis de gal-3 nos indivíduos com SC. No entanto, no nosso trabalho, a gal-3 manteve-se como preditora para presença de SC mesmo após o ajuste para variáveis como FEVE e presença de disfunção diastólica. Partindo para análise da curva ROC, a gal-3 também se mostrou com capacidade diagnóstica para identificar a presença de SC.

Analisando o papel da galectina-3 em modelos experimentais de lesão miocárdica, as evidências atuais sugerem que esta proteína não é apenas marcador inerte, mas sim um agente mediador do processo patológico(27). Naguche et al(40), em modelos de miocardite viral, observou que a elevação dos níveis circulantes de gal-3 precedeu o início do processo fibrosante no coração de ratos. Fazendo a conexão destes dados com o nosso achado de níveis de gal-3 mais elevados na SC independente de FEVE e de presença de disfunção diastólica, pode-se levantar a hipótese de que esta proteína poderia funcionar como um marcador de envolvimento miocárdico precoce na sarcoidose, e até auxiliar na identificação dos pacientes como maior probabilidade de evoluir para disfunção cardíaca.

Ainda fortalecendo esta hipótese, com dados de estudos clínicos, em publicação de Ho et al(41) e em recente metanálise (42) foi observado que pacientes com níveis mais elevados de gal-3 apresentaram maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca nova, seja com fração de ejeção reduzida ou preservada.

No entanto, em se tratando do nosso trabalho, diante da natureza transversal do mesmo, não é possível tirar conclusões sobre esta potencial

relação de causalidade da gal-3 e o surgimento da SC clinicamente manifesta, sendo necessário pesquisas futuras para melhor entendimento desta questão.

Pelo fato de a Gal-3 sabidamente participar de outros processos patológicos em órgãos e sistemas diversos(23), não se pode falar em especificidade deste biomarcador para a miocardiopatia da sarcoidose. No entanto, estudos com BEM que compararam as concentrações de gal-3 sérica e tecidual cardíaca, com parâmetros de fibrose e inflamação, encontraram resultados distintos em suas comparações, no contexto de lesão cardíaca por diferentes etiologias(29,43). Enquanto Besler et al(29) observou correlação positiva entre a expressão tecidual de ga-13 e fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, naqueles com cardiomiopatia inflamatória (CMPi) foi observado uma correlação inversa. Na sequência, Lopez et al(43), em biopsias de pacientes hipertensos com suspeita de doença arterial coronariana não encontrou correlação alguma. Ampliado ainda mais a heterogeneidade destas associações com a gal-3, em diferentes etiologias, quando as correlações foram feitas com a galectina 3 sérica, apenas os pacientes com CMPi apresentaram correlação entre este biomarcador e quantidade de células inflamatórias no tecido miocárdico(29).

Estes dados sugerem que gal-3 possa ter papel variável, e consequentemente níveis séricos distintos, a depender da etiologia de lesão miocárdica envolvida, reforçando a importância de novos estudos para melhor explorar esta questão. Sob essa perspectiva, podemos dizer que o nosso trabalho inicia este processo de investigação em miocardiopatias específicas, sugerindo que na SC a gal-3 parece ter um papel relevante.

### **Galectina-3 e fibrose miocárdica**

Nesta pesquisa não foi observado associação entre níveis circulantes de gal-3 e a presença de fibrose miocárdica estimada pela técnica do realce tardio na RMC dos pacientes com SC.

Na literatura atual, analisando as publicações em modelos animais, há várias descrições de correlação positiva entre fibrose e aumento da concentração da galectina miocárdica, em diversos modelos de agressão

cardíaca(23,44). Buscando analisar o comportamento temporal da galectina 3 sérica e tecidual, durante o processo de formação de fibrose pós agressão local, Noguchi et al(40) observou que tanto a galectina-3 sérica como a identificada no tecido cardíaco lesado apresentaram correlação positiva ao longo de 7 dias com a massa de tecido cicatricial.

No entanto, quando partimos para os poucos estudos clínicos disponíveis, a literatura se depara com resultados conflitantes, tanto com os trabalhos em que a fibrose é avaliada de forma invasiva, através de BEM(29,43) , como quando por método não invasivo, com a RMC(45–47) .

Como já citado anteriormente, os dois estudos que compararam as concentrações de gal-3 e fibrose em BEM, observaram associações distintas. Nos pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopatia e cardiomiopatia inflamatória de Besler et al(29), foi observado correlação positiva e negativa respectivamente entre fibrose tecidual e galectina-3, enquanto que nas BEM dos pacientes hipertensos estudados por de Lopez et al(43), não foi observado qualquer correlação entre estes parâmetros.

Em relação aos trabalhos em que a fibrose foi avaliada de forma não invasiva, os resultados não são diferentes. Enquanto Vergaro et al(46) e Lepojärvi et al(47) observaram associação positiva entre a gal-3 sérica e a fibrose estimada pela técnica do RT, o primeiro em portadores de CMD não isquêmica, e o segundo, em indivíduos com DAC crônica e FE preservada, em pesquisa com pacientes portadores cardiomiopatia chagásica(45), os níveis de gal-3 não diferiram entre os grupos com e sem fibrose, trazendo mais questionamentos do que respostas.

O motivo para tal divergência não é bem compreendido, mas hipóteses como o impacto da etiologia, como até mesmo o tempo entre o início do processo fibrosante e a avaliação da galectina 3, são possibilidades que poderiam justificar tais achados, merecendo estudos futuros para melhor elucidação.

### **Galectina-3 e inflamação miocárdica**

Já em relação à captação miocárdica pelo FDG, a impressão trazida pelo nosso estudo, é de haver uma associação entre a gal-3 e o principal método não invasivo para avaliação da inflamação miocárdica (48)

Na análise inicial, contemplando apenas os indivíduos portadores de SC (n=31), aqueles que tiveram captação pelo radiotraçador apresentaram leve tendência a níveis mais elevados da gal-3 sérica, todavia, sem significância estatística (15,8 vs 11,4,  $p = 0,08$ ). No entanto, quando realizado a mesma análise incluindo todos aqueles que fizeram o exame de FGD-PET no estudo (n=47), a diferença entre os grupos passou a ser significativa ( $p = 0,019$ ).

Até o momento, não temos notícia da publicação de nenhum estudo que tenha explorado a correlação entre gal-3 e inflamação miocárdica avaliada por um exame de imagem não invasivo, como FDG-PET. No entanto, alinhando-se com este achado, temos a publicação já citada de Besler et al(29) que em BEM de pacientes com cardiomiopatia inflamatória, observou correlação positiva entre gal-3 sérica e contagem de células inflamatórias no tecido miocárdico.

Partindo da premissa que o FDG-PET cardíaco é capaz de quantificar a inflamação miocárdica a partir do aumento da atividade metabólica de células inflamatórias, que possuem alta avidéz pelo FDG(48), faria sentido inferir que o coração com a BEM rica em células inflamatórias, teria maior probabilidade de apresentar captação miocárdica patológica pelo FDG.

Também em acordo com estes achados, mas em outra condição patológica também marcada por atividade inflamatória, Nussdorf et al(49) analisando inflamação vascular na aorta de pacientes com artrite reumatoide pelo FDG-PET, observou associação positiva entre níveis de gal-3 e maiores valores de SUVmáx. Este resultado aproxima-se também da correlação positiva entre o SUVmáx cardíaco e os níveis de gal-3 encontrados nos nossos resultados, reforçando a hipótese da gal-3 circulante sugerir a presença de atividade inflamatória miocárdica em pacientes com SC.

A despeito das evidências que reforçam a consistência do nosso achado, destacamos que a correlação observada em nosso estudo, por si só não implica em causalidade, mas em associação, e que as análises entre gal-3 e captação pelo FGD não foram ajustadas para possíveis variáveis de confusão devido ao tamanho reduzido da amostra (n=41).

No entanto, diante de o FDG-PET cardíaco ser o principal método de avaliação da atividade inflamatória miocárdica no contexto da sarcoidose cardíaca, e o exame de maior utilidade tanto para orientar o início do tratamento

imunossupressor, como a resposta terapêutica a este(48), a hipótese da associação da gal-3 com este radiotraçador, sem dúvidas, merece ser melhor explorada em futuro próximo.

### **Galectina-3 e fração de ejeção do ventrículo esquerdo**

Apesar da associação relatada em várias casuísticas entre a presença de insuficiência cardíaca e níveis elevados de galectina-3 sérica(41,42), a literatura atual nos aponta com várias evidências que FEVE e galectina-3 sérica não parecem se correlacionar(36,48). Resultado semelhante ao observado pelo nosso grupo.

Outros autores que também avaliaram esta associação em etiologias específicas de insuficiência cardíaca também encontraram resultados concordantes, como Lisowska et al(51) em pacientes isquêmicos e Noya-Rabelo(45) em pacientes com cardiomiopatia chagásica.

### **6.1 Perspectivas futuras**

A sarcoidose cardíaca é uma miocardiopatia inflamatória fibrosante, com apresentação heterogênea e de diagnóstico desafiador. Com o avanço da utilização de exames de imagem avançada, como FDG-PET e RMC neste contexto, a avaliação destes pacientes evoluiu significativamente. No entanto, ainda são exames de alto custo e baixa disponibilidade, o que reforça a importância de novos marcadores diagnósticos e prognósticos que auxiliem no processo de abordagem e seguimento destes indivíduos, favorecendo avaliações mais custo efetivas.

O presente estudo traz à tona uma evidência empírica da participação de um biomarcador na patogênese da SC, com potencial utilidade diagnóstica e de detecção de atividade inflamatória.

Diante dos resultados observados, amplia-se o horizonte sobre a participação da galectina-3 na SC, reforçando a utilidade de novos estudos que possam explorar algumas potencialidades deste biomarcador como: (1) a capacidade de auxílio diagnóstico e de sugerir acometimento cardíaco precoce; (2) predição de atividade inflamatória miocárdica; (3) utilidade prognóstica; (4)

predição de resposta à imunossupressão; (5) potencial alvo terapêutico; (6) auxílio no diagnóstico diferencial entre miocardiopatias de etiologias distintas.

Caso pesquisas futuras venham confirmar as hipóteses levantadas, acreditamos que a gal-3 não tenha a capacidade de substituir os exames de maior complexidade já utilizados, no entanto vemos um potencial deste biomarcador juntar-se a estes, colaborando para um melhor entendimento, avaliação e tratamento dos portadores desta doença tão desafiadora.

## 6.2 Limitações do estudo

O presente trabalho apresenta várias limitações que podem afetar a sua interpretação.

Trata-se de um estudo unicêntrico, transversal, não sendo possível estabelecer uma temporalidade entre a presença de SC e a elevação galectina-3.

A coleta de sangue e o PET cardíaco não foram realizados no mesmo dia, com uma mediana de intervalo entre estes de 3,5 meses. Além disso, devido ao recrutamento ter ocorrido no período da pandemia da COVID-19, dificultando a vinda dos pacientes ao hospital, 2 indivíduos do grupo SC tiveram um intervalo maior que 6 meses entre a coleta de sangue e a realização do PET (um com 12 e o outro com 15 meses). Isso, pelo fato deste exame de imagem ter sido realizado na rotina do serviço (independente do nosso estudo). Assim, não se pode garantir que a atividade inflamatória miocárdica documentada na nossa pesquisa seja exatamente a mesma do dia da coleta da gal-3. No entanto, todos os pacientes incluídos não tiveram mudança no esquema imunossupressor nesse período, reduzindo, mas não impossibilitando, as chances de mudança nos padrões de captação miocárdica pelo radiotraçador. Foi optado por manter os 2 pacientes com intervalo maior que 6 meses entre os exames pelo fato de o PET-CT de ambos não ter mostrado atividade inflamatória miocárdica, e os pacientes não terem tido mudança clínica ou alteração no esquema imunossupressor neste intervalo. Estas informações foram constatadas partir da revisão de seus prontuários.

Pelo fato de ter sido utilizado a recomendação do *guideline* da HRS(6) para excluir a presença de envolvimento cardíaco, nem todos os pacientes do

grupo N-SC realizaram FDG-PET ou RMC. Este *guideline* recomenda que nos pacientes com sarcoidose pulmonar tais exames sejam reservados para rastreio de acometimento miocárdico apenas nos casos que apresentem alteração em ECG, ecocardiograma ou presença de sintomas cardiovasculares. No entanto, em recente publicação com população japonesa (52), em que todos os pacientes foram submetidos tanto ao FDG-PET como à RMC, observou-se uma prevalência de 12% de SC com ECG e ecocardiograma normais. Dessa forma, não se pode garantir que no grupo de pacientes N-SC do nosso estudo não tiveram pacientes com SC subclínica. Apesar disso, trazemos algumas considerações sobre o nosso trabalho que podem amenizar esse risco de viés: (1) ainda sim, na nossa pesquisa, mais de 60% dos pacientes do grupo N-SC tinham exame de PET ou RMC cardíacos prévios; (2) quando comparado os níveis de gal-3 entre os indivíduos do grupo N-SC que tinham realizado tais exames de imagem (RMC e/ou PET cardíaco) e os que não o tinham, não foi observado diferença, favorecendo maior homogeneidade neste grupo; (3) a coorte citada(52) contempla apenas população japonesa, que pela literatura atual, é uma das populações com as maiores prevalências de acometimento cardíaco em indivíduos com sarcoidose no mundo(52).

Outra limitação que destacamos é sobre o diagnóstico de SC isolada, em que foi utilizado os critérios da JCS(9), que dispensam a obrigatoriedade de documentação histológica. No nosso trabalho dos 8 pacientes com diagnóstico de SCi, 7 tiveram esta documentação. Diante da existência de outras síndromes cardíacas que fenotipicamente podem assemelhar-se à SC (ex.: miocardites agudas, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, entre outras), o diagnóstico de SCi sem confirmação histopatológica apresenta limitações quanto ao grau de certeza(53). No entanto, em nossa pesquisa foi realizado nova comparação dos níveis de gal-3 entre os indivíduos SC e N-SC, com exclusão daqueles com SCi sem diagnóstico histológico, mantendo-se a diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Além disso, estes pacientes foram recrutados de unidade especializada em miocardiopatias, em centro cardiológico de alta complexidade, com experiência na avaliação de etiologias diversas. De modo que os casos complexos, a exemplo das suspeitas de SCi, habitualmente

são discutidos em reuniões clínicas do grupo com presença de equipe transdisciplinar.

## **7. Conclusão**

---

No presente estudo, foi observado que galectina-3 esteve mais elevada de forma independente nos pacientes com acometimento cardíaco pela sarcoidose. Também foi observado que este biomarcador apresentou capacidade diagnóstica de predizer a presença de SC na população estuda.

Além disso, os níveis de galectina-3 estiveram correlacionados positivamente com a inflamação miocárdica, avaliada pelo FDG-PET.

Diante das limitações do estudo, trata-se de uma pesquisa geradora de hipótese, corroborando uma provável participação relevante da galectina-3 na sarcoidose cardíaca. Desta forma, mais pesquisas fazem-se necessárias para aprofundar o entendimento da participação e utilidade clínica deste biomarcador na SC.

## **8. Anexo**

---

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA FMUSP

4892/19/111



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Uso da galectina-3 no diagnóstico de acometimento cardíaco em pacientes com sarcoidose sistêmica

**Pesquisador:** Fábio Fernandes

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 22155019.2.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.645.951

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de doutorado onde será avaliada a galectina-3 no diagnóstico de acometimento cardíaco no soro de pacientes com sarcoidose sistêmica. Para o desenvolvimento do estudo os pesquisadores vão avaliar três grupos: pacientes com diagnóstico de SC; sarcoidose multissistêmica sem indícios de envolvimento cardíaco; e grupo controle saudável. Os objetivos estão bem desenhados, são relevantes na área médica e não trará riscos para o sujeito da pesquisa.

**Objetivo da Pesquisa:**

Os pesquisadores apresentam como proposta do estudo avaliar a capacidade da galectina-3 em identificar presença de acometimento cardíaco em pacientes com sarcoidose comparando três grupos: o de pacientes com diagnóstico de SC; sarcoidose multissistêmica sem indícios de envolvimento cardíaco; e grupo controle saudável. O objetivo do estudo foi apresentado de forma clara e seus resultados podem ser de grande valia como apoio diagnóstico.

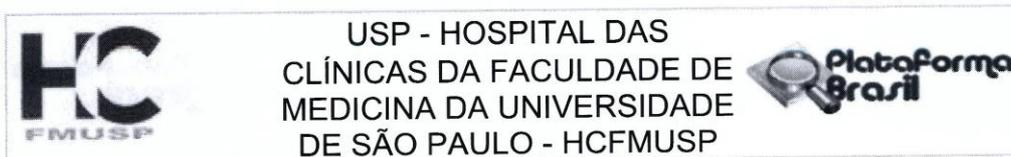
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O desenvolvimento do estudo não trará riscos para o sujeito da pesquisa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo relevante como apoio diagnóstico

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.645.951

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE está claro e adequado para o sujeito da pesquisa.

**Recomendações:**

Recomendamos sua aprovação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

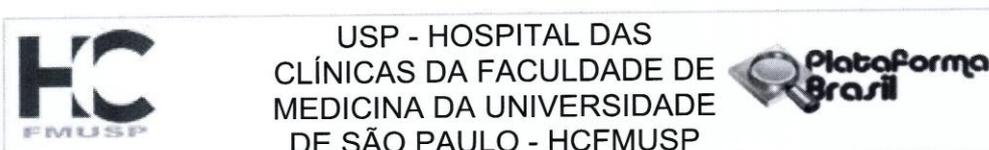
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1400454.pdf	27/09/2019 11:30:29		Aceito
Outros	11_anuencia.pdf	27/09/2019 11:10:40	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	10_TCLE_DIEGO_REVISADO2.pdf	27/09/2019 11:10:26	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	8_CARTA_POS_.pdf	27/09/2019 11:10:17	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	5_ORCAMENTO.pdf	27/09/2019 11:10:07	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	3_PROJETO.pdf	27/09/2019 11:09:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	2_cronograma.pdf	27/09/2019 11:09:46	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	FR_SGP_ASSINADA.pdf	27/09/2019 11:09:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_assinado.pdf	27/09/2019	Elaine Lagonegro	Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.645.951

Folha de Rosto	FR_PB_assinado.pdf	11:09:16	Santana Martinho	Aceito
----------------	--------------------	----------	------------------	--------

**Situação do Parecer:**

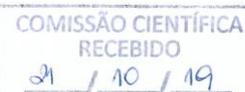
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 17 de Outubro de 2019

Assinado por:

**ALFREDO JOSE MANSUR**  
 (Coordenador(a))


Anna Lucia

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## **ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**1 – Convite à participação, desenho e objetivo(s) do estudo** – Convidamos o(a) Sr(a) a participar desta pesquisa que ajudará a realizar um estudo para investigar a sua doença. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que pretende avaliar o papel de uma proteína presente no sangue (a galectina-3) no diagnóstico do acometimento cardíaco pela sarcoidose.

**2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados** - Será realizada uma única coleta de sangue para dosagem da proteína galectina-3 nos pacientes participantes do estudo.

**3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados** – A coleta de sangue será realizada a partir da punção de uma veia do braço, o que pode causar algum desconforto, após limpeza da pele com álcool a 70%.

**4 – Benefícios para o participante** - O paciente ajudará a realizar um estudo que investigará a sua doença. Este estudo poderá ajudar a conhecer uma forma mais simples e barata de identificar o acometimento cardíaco pela sarcoidose.

**5 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar**- Não se aplica.

**6 – Garantia de acesso**- em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Fabio Fernandes que pode ser encontrado no endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta, Telefone(s) 2661- 5057 ou 2661- 5346 (fax). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br)

**7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;**

**8 – Direito de confidencialidade** – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

**9 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;**

**10 – Despesas e compensações**- não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira

relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

**11 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.**

**12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Uso da galectina-3 no diagnóstico de acometimento cardíaco em paciente com sarcoidose multissistêmica**".

Eu discuti com o Dr. Diego Moraes de Moura sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal      Data     /     /    

-----  
Assinatura da testemunha      Data     /     /    

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo      Data     /     /

## **9. Referências Bibliográficas**

---

1. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics. *JAMA* [Internet]. 2011 Jan 26;305(4):391. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.10>
2. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis*. 1990 Mar;7(1):50-7.
3. Doughan AR, Williams BR. Cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2006 Feb;92(2):282-8.
4. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*. 1978 Dec;58(6):1204-11.
5. Tan JL, Fong HK, Birati EY, Han Y. Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2019 Feb 1;123(3):513-22.
6. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014 Jul;11(7):1305-23.
7. Bennett MK, Gilotra NA, Harrington C, Rao S, Dunn JM, Freitag TB, et al. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000-2009. *Circ Heart Fail*. 2013 Jul;6(4):676-84.
8. Diagnostic standard and guidelines for sarcoidosis. 2007; 27: 89-102. *Jpn J Sarcoidosis and Granulomatous Disorders* [in Japanese]. 2007;27:89-102.
9. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al. The Japanese Circulation Society (JCS). Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis (JCS 2016). *Circulation Journal*. 2019 Oct 25;83(11):2329-88.
10. Casanova N, Zhou T, Knox KS, Garcia JGN. Identifying Novel Biomarkers in Sarcoidosis Using Genome-Based Approaches. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):621-30.
11. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, van den Bosch JMM, van Velzen-Blad H. Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Measurement in Patients With Sarcoidosis. *Chest*. 2003 Jul;124(1):186-95.
12. Handa T, Nagai S, Ueda S, Chin K, Ito Y, Watanabe K, et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010 Jul;27(1):27-35.
13. Yasutake H, Seino Y, Kashiwagi M, Honma H, Matsuzaki T, Takano T. Detection of cardiac sarcoidosis using cardiac markers and myocardial integrated backscatter. *Int J Cardiol*. 2005 Jul;102(2):259-68.
14. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics*. 2018;8(3):593-609.
15. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep 20;11(9):811-7.
16. van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, et al. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2013 Mar;6(2):219-26.

17. FRANCIA P, ADDUCI C, SEMPRINI L, BORRO M, RICOTTA A, SENSINI I, et al. Osteopontin and Galectin-3 Predict the Risk of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Heart Failure Patients with Implantable Defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Jun 30;25(6):609–16.
18. Clementy N, Benhenda N, Piver E, Pierre B, Bernard A, Fauchier L, et al. Serum Galectin-3 Levels Predict Recurrences after Ablation of Atrial Fibrillation. *Sci Rep*. 2016 Sep 28;6(1):34357.
19. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: A pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J*. 2014 Jun;167(6):853-860.e4.
20. Wu CK, Su MY, Lee JK, Chiang FT, Hwang JJ, Lin JL, et al. Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices. *Sci Rep*. 2015 Nov 19;5(1):17007.
21. de Boer RA, Lok DJA, 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 Feb 28;43(1):60–8.
22. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M, et al. Galectin-3 Predicts Long-Term Cardiovascular Death in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Mar;35(3):725–32.
23. Seropian IM, Cassaglia P, Miksztowicz V, González GE. Unraveling the role of galectin-3 in cardiac pathology and physiology. *Front Physiol*. 2023 Dec 18;14.
24. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010 Mar 17;7(1):1–8.
25. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*. 2021 Dec 29;12(1):46.
26. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, et al. Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3121–8.
27. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao T dong, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009 Feb;296(2):H404–12.
28. Yu L, Ruifrok WPT, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B, et al. Genetic and Pharmacological Inhibition of Galectin-3 Prevents Cardiac Remodeling by Interfering With Myocardial Fibrogenesis. *Circ Heart Fail*. 2013 Jan;6(1):107–17.
29. Besler C, Lang D, Urban D, Rommel KP, von Roeder M, Fengler K, et al. Plasma and Cardiac Galectin-3 in Patients With Heart Failure Reflects Both Inflammation and Fibrosis. *Circ Heart Fail*. 2017 Mar;10(3).
30. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 15;201(8):e26–51.

31. Writing group, Document reading group, EACVI Reviewers: This document was reviewed by members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014–2016 and 2016–2018. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 1;18(10):1073–89.
32. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
33. Kul S, Ozcelik HK, Uyarel H, Karakus G, Guvenc TS, Yalcinsoy M, et al. Diagnostic Value of Strain Echocardiography, Galectin-3, and Tenascin-C Levels for the Identification of Patients with Pulmonary and Cardiac Sarcoidosis. *Lung*. 2014 Aug 29;192(4):533–42.
34. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4):S117–314.
35. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis; A systematic review and meta-analysis. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020 Dec;27(6):2103–15.
36. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*. 2021 Dec 29;12(1):46.
37. Kara K, Tural Onur S, Nedime Sokucu S, Kahya O, Ozdemir C, Ademoglu E. The Role of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Sarcoidosis. *Medical Principles and Practice*. 2022;31(1):59–65.
38. Kobak S, Akyildiz M, Gokduman A, Atabay T, Vural H. Serum galectin-3 and TGF-beta levels in patients with sarcoidosis. *Reumatol Clin*. 2021 Dec;17(10):562–5.
39. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021 Jul 29;26(4):799–812.
40. Noguchi K, Tomita H, Kanayama T, Niwa A, Hatano Y, Hoshi M, et al. Time-course analysis of cardiac and serum galectin-3 in viral myocarditis after an encephalomyocarditis virus inoculation. *PLoS One*. 2019 Jan 23;14(1):e0210971.
41. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct;60(14):1249–56.
42. Shi Y, Dong G, Liu J, Shuang X, Liu C, Yang C, et al. Clinical Implications of Plasma Galectin-3 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Apr 14;9.

43. López B, González A, Querejeta R, Zubillaga E, Larman M, Díez J. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail*. 2015 Apr 11;17(4):385–92.
44. Souza BS de F, Silva DN, Carvalho RH, Sampaio GL de A, Paredes BD, Aragão França L, et al. Association of Cardiac Galectin-3 Expression, Myocarditis, and Fibrosis in Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 2017 May;187(5):1134–46.
45. Noya-Rabelo MM, Larocca TF, Macêdo CT, Torreão JA, Souza BS de F, Vasconcelos JF, et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Biomarker for Chagas Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2017;136(1):33–9.
46. Vergaro G, Del Franco A, Giannoni A, Prontera C, Ripoli A, Barison A, et al. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015 Apr;184:96–100.
47. Lepojärvi ES, Piira OP, Pääkkö E, Lammontausta E, Risteli J, Miettinen JA, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol*. 2015 Jul 13;6.
48. Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2016 Jul 28;ehw328.
49. Nussdorf A, Park E, Amigues I, Geraldino-Pardilla L, Bokhari S, Giles JT, et al. Associations of galectin-3 levels with measures of vascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Apr;65:152357.
50. Tromp J, Khan MAF, Klip IJT, Meyer S, de Boer RA, Jaarsma T, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr 5;6(4).
51. Lisowska A, Knapp M, Tycińska A, Motybel E, Kamiński K, Świącki P, et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:309–17.
52. Ohira H, Sato T, Manabe O, Oyama-Manabe N, Hayashishita A, Nakaya T, et al. Underdiagnosis of cardiac sarcoidosis by ECG and echocardiography in cases of extracardiac sarcoidosis. *ERJ Open Res*. 2022 Apr 9;8(2):00516–2021.
53. Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, Birnie DH, Blankstein R, Bravo PE, et al. Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024 May 21;149(21).

## **10. Apêndices**

---

## Apêndice1– Comprovante de Submissão

**European Journal of Heart Failure**  
**Elevated Galectin-3 levels in Cardiac Sarcoidosis: Insights into Inflammation and Diagnostic Potential.**  
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EURJHF-24-1328
Full Title:	Elevated Galectin-3 levels in Cardiac Sarcoidosis: Insights into Inflammation and Diagnostic Potential.
Article Type:	Research Article
Keywords:	Sarcoidosis; Cardiac sarcoidosis; Cardiomyopathies; Galectin 3; Biomarkers
Corresponding Author:	DIEGO MORAES DE MOURA USP Incoor: Universidade de Sao Paulo Instituto do Coracao São Paulo, São Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	USP Incoor: Universidade de Sao Paulo Instituto do Coracao
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	DIEGO MORAES DE MOURA
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	DIEGO MORAES DE MOURA Aluisio Jose de Oliveira Monteiro Neto Luís Fábio Barbosa Botelho Felix José Alvarez Ramires Fabio Eij Arimura Fernanda Galinaro Pessoa Vinicius Machado Correia André Luiz Dabarian Kella Cardoso Barbosa Fonseca José Soares Carlos Eduardo Rochitte Ronaldo Adib Kainalla Marcelo Dantas Tavares de Melo Fábio Fernandes
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Background and aims Cardiac sarcoidosis (CS) is an infiltrative cardiomyopathy marked by granulomatous inflammation that can lead to scar formation. Galectin-3 (Gal-3), a biomarker involved in fibrosis and inflammation, may help evaluate patients with this condition. This study aims to investigate the association between serum Gal-3 levels and the presence of cardiac involvement in patients with sarcoidosis. Additionally, it seeks to explore the correlation between Gal-3 levels and cardiac inflammation and fibrosis.  Methods

← Submissions Being Processed for Author

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">Action Links</a>	EURJHF-24-1328	Elevated Galectin-3 levels in Cardiac Sarcoidosis: Insights into Inflammation and Diagnostic Potential.	25/10/2024	25/10/2024	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page 10