

## Metaloproteinases 2 e 9 são Preditoras de Remodelação Ventricular Esquerda após o Infarto do Miocárdio

*Metalloproteinases-2 and -9 Predict Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction*

Ana Lucia Cogni, Elaine Farah, Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo, Katashi Okoshi, Beatriz B. Matsubara, Silméia Zanati, Rodrigo Haggeman, Sergio A. R. Paiva, Leonardo A. M. Zornoff

Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O papel de metaloproteinases (MMP) séricas após o infarto do miocárdio (IM) é desconhecido.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi o de avaliar o papel das MMP-2 e -9 séricas como marcadores prognósticos da remodelação ventricular seis meses após o IM anterior.

**Métodos:** Fizemos um registro prospectivo dos pacientes após o seu primeiro IM anterior. A atividade de MMP foi analisada entre 12 a 72 horas após o IM. Foi feito um ecocardiograma durante a internação e seis meses depois.

**Resultados:** Incluímos 29 pacientes; 62% mostraram remodelação ventricular. Os pacientes que mostraram remodelação tinham maior tamanho de infarto baseado nos valores pico da creatinofosfoquinase (CPK) ( $p = 0,037$ ), alta prevalência de insuficiência cardíaca congestiva em hospitais ( $p = 0,004$ ), e redução da fração de ejeção (FE) ( $p = 0,007$ ). Os pacientes com remodelação ventricular tiveram menores níveis séricos de MMP-9 inativa ( $p = 0,007$ ) e maiores níveis da forma ativa da MMP-2 ( $p = 0,011$ ). Em um modelo de regressão logística multivariada, ajustado pela idade, pico de CPK, FE e prevalência de insuficiência cardíaca, os níveis séricos da MMP-2 e -9 estavam associados à remodelação ( $p = 0,033$  e  $0,044$ , respectivamente).

**Conclusão:** Níveis séricos mais elevados da MMP-9 inativa foram associados com a preservação dos volumes ventriculares esquerdos, e níveis séricos mais elevados da forma ativa da MMP-2 foram um preditor da remodelação seis meses após o IM. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):315-321)

**Palavras-Chave:** Metaloproteinase 2 da Matriz, Metaloproteinase 9 da Matriz, Infarto do Miocárdio, Função Ventricular Esquerda / fisiopatologia.

### Abstract

**Background:** The role of serum metalloproteinases (MMP) after myocardial infarction (MI) is unknown.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the role of serum MMP-2 and -9 as predictors of ventricular remodeling six months after anterior MI.

**Methods:** We prospectively enrolled patients after their first anterior MI. MMP activity was assayed 12 to 72 hours after the MI. An echocardiogram was performed during the hospitalization and six months later.

**Results:** We included 29 patients; 62% exhibited ventricular remodeling. The patients who exhibited remodeling had higher infarct size based on creatine phosphokinase (CPK) peak values ( $p = 0.037$ ), higher prevalence of in-hospital congestive heart failure ( $p = 0.004$ ), and decreased ejection fraction (EF) ( $p = 0.007$ ). The patients with ventricular remodeling had significantly lower serum levels of inactive MMP-9 ( $p = 0.007$ ) and significantly higher levels of the active form of MMP-2 ( $p = 0.011$ ). In a multivariate logistic regression model, adjusted by age, CPK peak, EF and prevalence of heart failure, MMP-2 and -9 serum levels remained associated with remodeling ( $p = 0.033$  and  $0.044$ , respectively).

**Conclusion:** Higher serum levels of inactive MMP-9 were associated with the preservation of left ventricular volumes, and higher serum levels of the active form of MMP-2 were a predictor of remodeling 6 months after MI. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):315-321)

**Keywords:** Matrix Metalloproteinase 2; Matrix Metalloproteinase 9; Myocardial Infarction; Ventricular Function, Left / physiopathology.

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

Correspondência: Faculdade de Medicina de Botucatu - Leonardo A. M. Zornoff •  
Departamento de Clínica Médica – Rua Rubião Jr, CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil  
E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br, lzornoff@cardiol.br  
Artigo recebido em 11/06/12, revisado em 05/11/12, aceito em 03/12/12.

DOI: 10.5935/abc.20130049

## Introdução

A remodelação ventricular, definida como alterações na geometria, função, tamanho, composição e massa ventricular, tem sido associada com resultados ruins em longo prazo após o infarto do miocárdio (IM)<sup>1-6</sup>. Logo, é essencial compreender as alterações pato fisiológicas envolvidas nesses processos para o desenvolvimento de estratégias eficientes de tratamento do infarto do miocárdio.

A matriz cardíaca extracelular é primordial para a manutenção da integridade estrutural do coração e é composta por elementos estruturais, como o colágeno, e outras proteínas, como a fibronectina, proteoglicanos e proteínas matricelulares. Um componente importante desta matriz extracelular é uma família de enzimas de decomposição da matriz extracelular, as metaloproteínases (MMPs). As MMPs são uma família de mais de 25 espécies de proteases dependentes de zinco, que são essenciais para a remodelação normal do tecido e estão envolvidas em diversas patologias, como o câncer e doenças inflamatórias e cardiovasculares. MMPs específicas expressam-se em células cardíacas como os miócitos, fibroblastos, células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos. Essas enzimas são sintetizadas como zimógenos inativos e são secretadas dentro da matriz extracelular como pró-enzimas das pro-MMPs, que permanecem adormecidas até que o domínio pro-peptídico seja dividido. É possível que muitas MMPs, incluindo gelatinases (MMP-2 e MMP-9), estejam associadas às alterações cardíacas causadas por diferentes agressões<sup>7</sup>.

O papel das MMPs no processo de remodelação cardíaca foi estudado<sup>8-25</sup>. No entanto, o papel das gelatinases como preditores de remodelação em pacientes com IM permanece desconhecido. Portanto, o objetivo deste estudo foi o de avaliar o papel das MMP-2 e -9 séricas como marcadores prognósticos da remodelação ventricular em pacientes com IM anterior seis meses após a oclusão coronariana.

## Métodos

Todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética de nossa instituição, e todos os participantes nos deram o seu consentimento por escrito. Entre Dezembro de 2009 e Julho de 2010, pacientes consecutivos com infarto do miocárdio anterior foram recrutados.

O IM agudo foi diagnosticado na presença de dois critérios: angina pectoris persistente para  $\geq 20$  min e elevação do segmento ST para  $\geq 2$  mm em  $\geq 2$  derivações precordiais contíguas ou presença de um bloqueio do ramo esquerdo<sup>26</sup>. O IM agudo foi confirmado mais tarde baseado na elevação das enzimas cardíacas em mais do dobro do limite máximo da taxa normal.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: malignidade ativa, infecção, doença cardíaca, pulmonar ou hepática em estágio terminal, gravidez, idade  $< 18$  anos, fibrilação arterial, infarto do miocárdio prévio, e valvopatias.

À admissão, os dados sobre o paciente, incluindo a circunferência abdominal, índice de massa corporal, idade, gênero, frequência cardíaca, fatores de risco cardiovascular, doenças concomitantes, eventos adversos, tratamento médico,

sintomas e dados relacionados ao atraso pré-hospitalar, foram registrados. Nossa definição de diabetes mellitus foi baseada nas características clínicas e em um nível de glicose em jejum de  $\geq 126$  mg/dL em duas ocasiões diferentes ou no tratamento contínuo para a doença. A hipertensão arterial sistêmica foi considerada presente para uma pressão arterial sistólica  $> 140$  mm Hg e/ou pressão arterial diastólica  $> 90$  mm Hg. A dislipidemia foi identificada de acordo com as diretrizes do *National Cholesterol Education Program - NCEP* (Programa Nacional de Educação do Colesterol) III, com níveis totais de colesterol  $\geq 200$  mg/dL, ou HDL  $< 40$  mg/dL para homens e  $< 50$  mg/dL para mulheres, ou nível de triglicérides  $\geq 150$  mg/dL. A obesidade foi definida considerando um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Para eventos adversos durante o período de acompanhamento, a angina estável foi diagnosticada baseada na presença dos sintomas cardíacos em um padrão que permanece constante na apresentação, frequência, característica e duração; enquanto que doenças coronarianas foram diagnosticadas através de uma angiografia coronariana. A angina instável foi diagnosticada baseada na presença de novos sintomas cardíacos e nos resultados positivos do eletrocardiograma (ECG) com biomarcadores normais ou com um padrão de mudança de sintomas e resultados positivos do ECG com biomarcadores normais e doença coronária na angiografia coronária. Todas as demais definições pré-especificadas utilizadas neste estudo eram similares àquelas de ensaios clínicos anteriores<sup>27</sup>.

A atividade da MMP sérica foi analisada de 12 a 72 horas após o IM e foi determinada como relatada por Tyagi e cols.<sup>28</sup>. Resumidamente, amostras foram preparadas para análise através da diluição em um tampão de extração, conforme segue: 50 mM Tris, pH 7,4; 0,2 M NaCl; 0,1% Triton X; e 10 mM CaCl<sub>2</sub>. Em seguida, foram diluídas no tampão de aplicação, conforme segue: 0,5 M Tris, pH 6,8; 100% glicerol; e 0,05% de azul de bromofenol. As amostras foram colocadas em poços de 8% de géis de SDS-poliacrilamida contendo 1% de gelatina. A eletroforese foi conduzida com um aparelho Bio-Rad em 80 V por duas horas e foi parada quando o azul de bromofenol chegou à base do gel. O gel foi retirado e lavado duas vezes com 2,5% Triton-X-100 e em seguida lavado com 50 mM Tris, pH 8,4. O gel foi então incubado a 37°C durante a noite em solução de ativação composta por: 50 mM Tris, pH 8,4; 5 mM CaCl<sub>2</sub>; e ZnCl<sub>2</sub>. A coloração foi realizada por duas horas com 0,5% de azul de Coomassie e descolorada em 30% de metanol e 10% de ácido acético até que faixas claras fossem observadas em um fundo escuro. A coloração e descoloração foram realizadas em temperatura ambiente em um agitador rotativo. Os géis foram fotografados e a intensidade da ação gelatinolítica (faixas claras) foi analisada em um analisador de imagem UVP, UV, White Darkhon.

A avaliação do ecocardiograma foi feita por três cardiologistas. No entanto, o mesmo operador analisou o mesmo paciente durante a hospitalização (aproximadamente três a cinco dias após a admissão) e em um período de seis meses. Foi usado um ecocardiógrafo de modelo HDI 5000 Sono CT (Philips Medical Systems, Bothell, Washington, EUA) equipado com uma sonda de 2,0 a 4,0 MHz capaz de realizar segunda harmônica, Doppler colorido, tecidual, pulsátil e contínuo, assim como imagens

uni e bidimensionais. Com os indivíduos posicionados em decúbito lateral esquerdo e monitorados com uma derivação de eletrocardiograma, foram obtidos os seguintes resultados do ecocardiograma: o eixo curto paraesternal para medir os ventrículos, aorta, átrio esquerdo e os cortes apicais de duas, quatro e cinco câmaras para avaliar as cavidades e as funções sistólicas e diastólicas dos ventrículos. Todas as medidas foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia/Associação Europeia de Ecocardiografia<sup>29</sup>. A média de três medidas foi calculada para cada variável. No grupo de estudo, as variabilidades do intra observador e do inter observador foram < 5% e < 10%, respectivamente.

O volume do átrio esquerdo foi obtido utilizando o método de Simpson pelos cortes apicais de duas e quatro câmaras. A função sistólica ventricular esquerda foi avaliada a partir da medida da fração de ejeção de acordo com o método de Simpson. A função diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada a partir da seguinte medida: velocidade da onda protodiastólica (onda E) e telediastólica (onda A) do fluxo mitral; relação E/A; tempo de desaceleração da onda E (TDE); tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV); velocidades proto e telediastólicas do anel mitral (ondas E' e A') (a média das paredes septais e laterais) utilizando Doppler tecidual; e relação E/E'. A remodelação ventricular foi definida com um aumento de pelo menos 15% no volume sistólico final do ventrículo esquerdo ou no volume diastólico final por um período de seis meses<sup>30</sup>.

As comparações entre os grupos foram realizadas com o teste *t* de Student quando os dados apresentaram uma distribuição normal. Para uma distribuição anormal, as comparações entre os grupos foram realizadas a partir de testes *U* de Mann-Whitney. Os dados foram expressos como desvios médios padrões  $\pm$  ou intermediário com o 25º e 75º percentis. Foi utilizado um teste qui-quadrado para comparar as variáveis categóricas. Os valores preditivos foram analisados utilizando uma regressão logística multivariada. A análise dos dados foi realizada com o SigmaStat para Windows v2.03 (SPSS Inc, Chicago, IL). Considerou-se um nível de significância de 5%.

## Resultados

Foram avaliados 37 pacientes consecutivamente. Quatro pacientes foram perdidos para o acompanhamento e quatro faleceram. Desta forma, 29 pacientes foram analisados no momento da admissão e durante um período de seis meses de acompanhamento.

Em nosso estudo, 62% dos pacientes demonstraram remodelação ventricular. Os pacientes foram divididos em dois grupos utilizando os dados clínicos e ecocardiográficos: pacientes com remodelação e pacientes sem remodelação.

As características clínicas são apresentadas na Tabela 1. Os pacientes com remodelação apresentaram maiores níveis totais de creatinofosfoquinase (CPK) plasmática e uma maior incidência de insuficiência cardíaca. As demais variáveis não mostraram diferenças entre os grupos.

Os medicamentos utilizados durante a internação são mostrados na Tabela 2. Os pacientes com remodelação precisaram de mais diuréticos que os pacientes sem remodelação. As variáveis remanescentes não mostraram diferenças entre os grupos. Após seis meses, a taxa de pacientes que tomavam aspirina, inibidores de enzima conversora de angiotensina, e beta-bloqueadores era de 100%, 93% e 80%, respectivamente, sem diferença entre os grupos.

Os dados iniciais da ecocardiografia são mostrados na Tabela 3. Os pacientes com remodelação apresentaram frações de ejeção e TDE menores que os pacientes sem remodelação. As demais variáveis não mostraram diferenças entre os grupos.

Os pacientes com remodelação apresentaram menores níveis de MMP-9 inativas que os pacientes sem remodelação (Figura 1). Por outro lado, os níveis da forma ativa da MMP-2 foram maiores em pacientes com remodelação (Figura 2).

Nas análises multivariadas, a MMP-9 inativa foi um prognosticador independente da preservação dos volumes do ventrículo esquerdo. Cada aumento de uma unidade no nível da MMP-9 inativa foi associado a uma queda de 35% nas chances de remodelação ventricular. Além disso,

**Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais**

Variáveis	Remodelação ventricular esquerda		Valor p
	Sim (n = 18)	Não (n = 11)	
Idade (anos)	59,6 $\pm$ 10,8	57,6 $\pm$ 12,0	0,661
Masculino, n (%º)	10 (56)	9 (82)	0,234
HS, n (%º)	12 (67)	4 (33)	0,143
DM, n (%º)	5 (28)	2 (18)	0,677
Dislipidemia, n (%º)	15 (83)	11 (100)	0,268
Fumante, n (%º)	8 (44)	3 (27)	0,449
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 $\pm$ 4,35	27,0 $\pm$ 5,36	0,596
CPK (U/L)	5130 (1456-8711)	1104 (579-4227)	0,037
CPK-MB (U/L)	441 $\pm$ 225	334 $\pm$ 385	0,236
Insuficiência cardíaca, n (%º)	13 (72)	1 (9)	0,004

HS: hipertensão sistêmica; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corporal; CPK: creatinofosfoquinase; CPK-MB: creatinofosfoquinase - MB. Os dados são expressos como a média  $\pm$  DP ou a mediana (incluindo quartis inferiores e superiores).

Tabela 2 - Dados do tratamento durante a hospitalização

Variáveis	Remodelação ventricular esquerda		Valor p
	Sim (n = 18)	Não (n = 11)	
TF, n (%)	5 (28)	3 (27)	1,000
AP, n (%)	13 (72)	6 (54)	0,432
TNIM 2-3 n (%)	15 (83)	10 (91)	0,291
AAS, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000
Clopidogrel, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000
I GP IIb/IIIa, n (%)	11 (61)	4 (36)	0,362
Heparina, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000
Diurético, n (%)	14 (78)	3 (27)	0,018
EATi, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000
Betabloqueadores, n (%)	17 (94)	11 (100)	1,000
Nitratos, n (%)	9 (50)	2 (18)	0,125
Espironolactona, n (%)	8 (44)	2 (18)	0,234
Estatinas, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000

TF: terapia fibrinolítica; AP: angioplastia primária; TNIM: Trombólise no Infarto do miocárdio pós-reperusão; AAS: ácido acetilsalicílico; I GP IIb/IIIa: inibidor IIb/IIIa glicoproteico; EATi: inibidor de enzima conversora de angiotensina.

Tabela 3 - Dados ecocardiográficos (3 a 5 dias após a admissão)

Variáveis	Remodelação ventricular esquerda		Valor p
	Sim (n = 18)	Não (n = 11)	
AE (mm)	42,3 ± 6,29	41,5 ± 4,21	0,716
DDFVE (mm)	49,3 ± 6,47	50,6 ± 3,76	0,540
DSVE (mm)	32,4 ± 5,87	33,1 ± 2,62	0,712
SIV (mm)	11,4 ± 2,24	10,8 ± 1,93	0,425
EPPVE (mm)	11,1 ± 1,80	10,7 ± 1,71	0,588
Onda E (cm/s)	70,2 ± 16,1	72,9 ± 28,8	0,754
Onda A (cm/s)	90,0 (74,3 – 93,3)	82,0 (71,0 – 87,0)	0,289
E/A	0,80 (0,65 – 1,19)	0,82 (0,70 – 0,88)	1,000
TRIV (ms)	111 (90,0 - 126)	116 (104 - 124)	0,651
TDE (ms)	178 ± 56,6	230 ± 47,2	0,025
FE (%)	0,43 ± 0,10	0,55 ± 0,10	0,007

VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; DDFVE: Dimensão diastólica final do VE; DSVE: Dimensão sistólica do VE; SIV: septo interventricular; EPPVE: Espessura da parede posterior do VE; Onda E: pico de velocidade do enchimento ventricular precoce; Onda A: pico de velocidade da contração atrial durante o fluxo transmitral; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; TDE: tempo de desaceleração da onda E; FE: fração de ejeção. Dados expressos como a média ± DP ou a mediana (incluindo os quartis inferiores e superiores).

a forma ativa da MMP-2 foi um preditor independente da remodelação. Cada aumento de uma unidade no nível da MMP-2 foi associado a um aumento de 39% nas chances da remodelação ventricular (Tabela 4).

## Discussão

O objetivo deste estudo foi o de avaliar o papel das MMP-2 e -9 séricas como marcadores prognósticos da

remodelação ventricular em pacientes com IM anterior seis meses após a oclusão coronariana. Nossos resultados sugerem que maiores níveis da forma inativa da MMP-9 foram independentemente associados à preservação dos volumes ventriculares esquerdos, e que maiores níveis da forma ativa da MMP-2 foram marcadores prognósticos independentes da remodelação ventricular seis meses após o IM anterior.

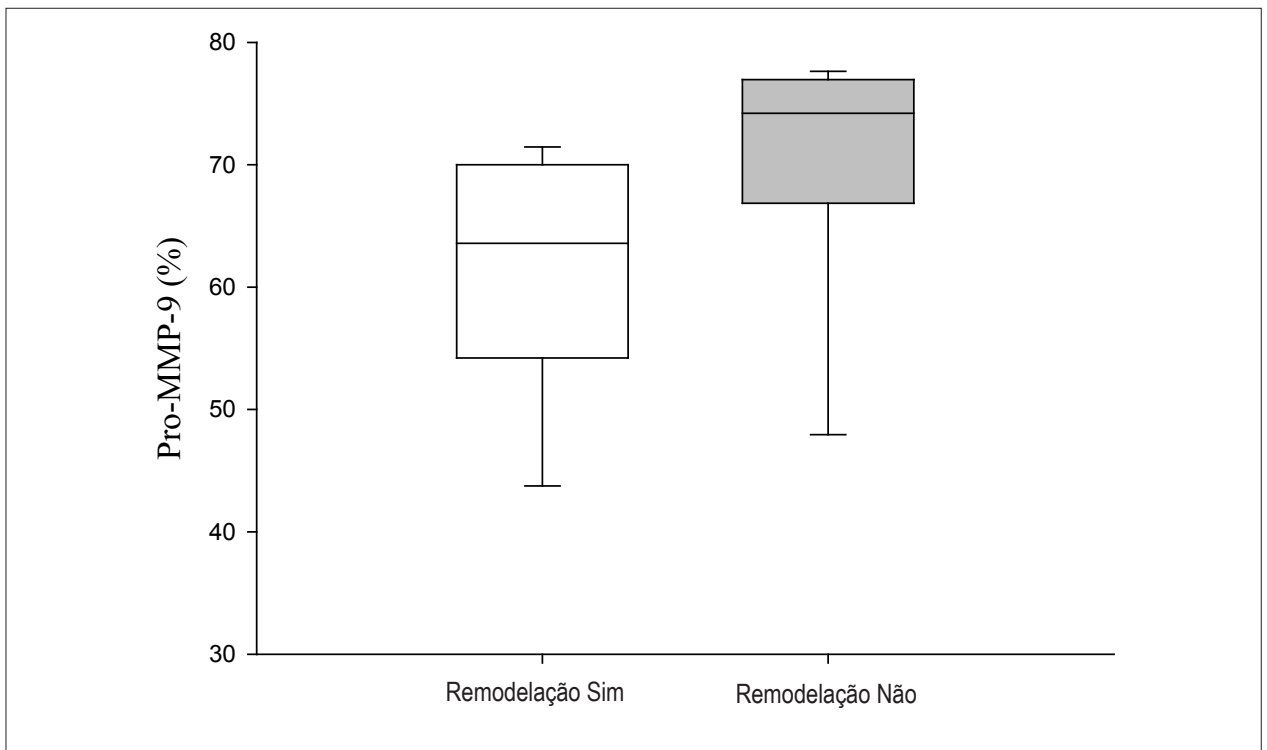


Figura 1 - Níveis de MMP - 9 inativa (92 kDa) baseados na presença da remodelação ventricular seis meses após o infarto do miocárdio.  $p = 0,007$ .

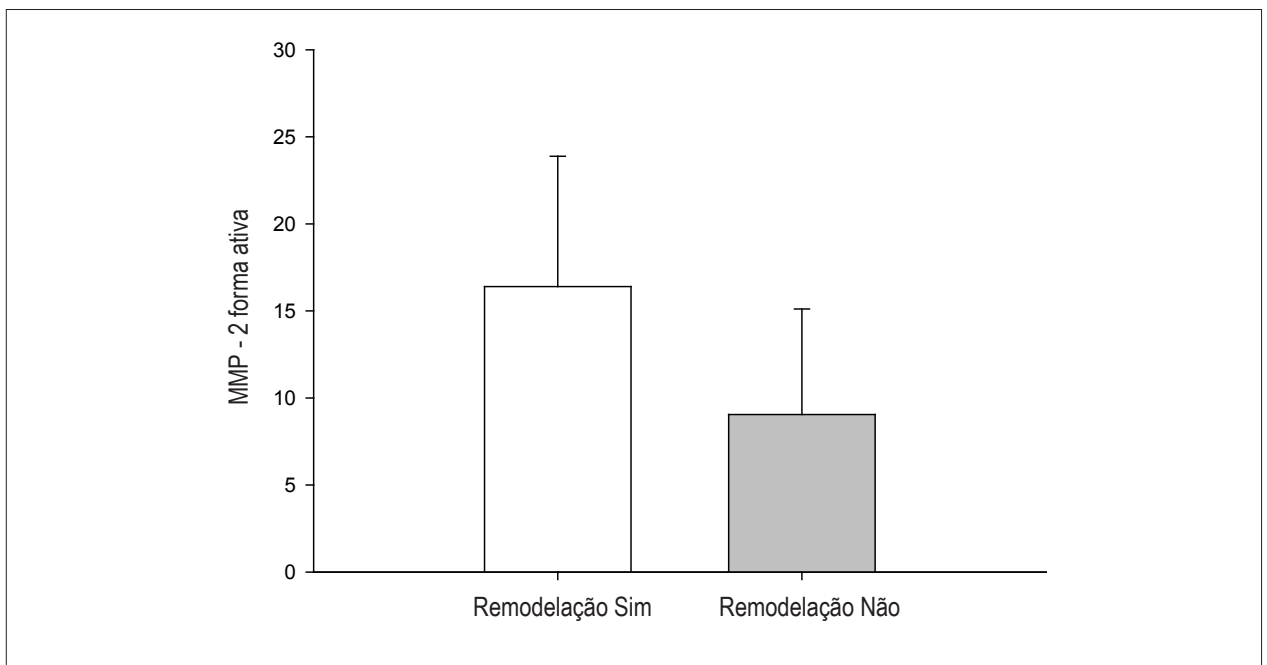


Figura 2 - Níveis de MMP - 2 ativa (64 kDa) baseados na presença de remodelação ventricular seis meses após o infarto do miocárdio.  $p = 0,011$ .

**Tabela 4 - Análise de regressão logística para os valores da MMP-2 e MMP-9 como marcadores prognósticos da remodelação ventricular esquerda**

	Proporção de Chances	95% CI	Valor p
MMP-9* Inativa	0,74	0,55 – 0,99	0,044
Forma ativa da MMP-2*	1,39	1,03 – 1,88	0,033

\* Ajustada por idade, insuficiência cardíaca, fração de ejeção, e níveis de creatinofosfoquinase.

Independentemente da complexidade do processo de remodelação, após o IM, o termo é utilizado frequentemente como sinônimo para a dilatação ventricular<sup>1-6</sup>. É importante observar que a remodelação ventricular está associada à ruptura cardíaca, aneurisma ventricular, a um maior risco de disfunção ventricular progressiva e morte cardiovascular após o IM. Portanto, várias variáveis foram utilizadas para prever o processo de remodelação na fase aguda do IM, tais como o tamanho do infarto, a localização do infarto, infarto prévio, tensão na parede, ativação neuro-humoral, diabetes mellitus, hipertensão, queda da fração de ejeção, e sinais de insuficiência cardíaca<sup>31-35</sup>.

A matriz cardíaca extracelular é primordial na manutenção da integridade estrutural do coração. De fato, a degradação da matriz extracelular que ocorre pela MMP foi associada ao deslize dos fascículos de miócitos e pelo adelgaçamento da parede ventricular esquerda. A degradação da matriz extracelular acompanhada de um acúmulo anormal de colágeno foi reportada após o IM, quando também ocorre um aumento das dimensões do ventrículo esquerdo<sup>36</sup>. Da mesma forma, a maior atividade cardíaca da MMP-2 e -9 foi associada à remodelação cardíaca e à insuficiência cardíaca em diversos estudos experimentais<sup>8-14</sup>. Além do mais, a inibição farmacológica e genética da MMP atenuou o desenvolvimento da insuficiência cardíaca em ratos infartados<sup>9,13-16</sup>. Assim, sabe-se que a MMP pode modular o processo de remodelação em animais.

Os estudos clínicos também demonstraram altos níveis de soro na MMP-2 e -9 em pacientes com IM<sup>17-21</sup> e sua associação com os resultados clínicos como insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e morte<sup>22-24</sup>. Portanto, há uma evidência sólida de que a MMP pode modular o processo de remodelação. No entanto, o papel das MMP-2 e -9 séricas como marcadores prognósticos de VR em pacientes com IM anterior é menos compreendido.

Considerando o valor prognóstico da MMP-9 após o IM, Kelly et al descobriram que a forma ativa da MMP-9 estava associada à remodelação somente se fosse avaliada nas primeiras 12 horas seguintes ao IM<sup>20</sup>. No entanto, devemos considerar que muitos pacientes não se encontram disponíveis no período logo após o IM. Em nosso estudo, níveis séricos mais elevados de MMP-9 inativa, avaliados entre 12 e 72 horas após o IM, foram um preditor da preservação de volumes de LV seis meses após a oclusão coronária. Este fenômeno pode ser explicado pela transformação reduzida da forma inativa à ativa da MMP-9.

Em relação aos níveis de MMP-2 como marcadores prognósticos de RV, Webb et al não encontraram uma associação entre os níveis de MMP-2 e a dilatação de LV após a oclusão coronária<sup>19</sup>. Foram encontrados os mesmos

resultados por Kelly e cols.<sup>20</sup>. Por outro lado, em um estudo conduzido por Squire et al., maiores diâmetros de LV após o IM foram associados a níveis mais baixos de MMP-2<sup>25</sup>. Finalmente, houve uma associação entre a MMP - 2 ativa e a remodelação cardíaca em pacientes com IM anterior e inferior. Vale observar que nesse estudo, os níveis de MMP foram avaliados no sangue obtido através da cateterização cardíaca, e os volumes de LV foram avaliados através da ventriculografia durante os primeiros 30 dias após o IM<sup>21</sup>. Em nosso estudo, os níveis séricos da forma ativa da MMP-2, avaliados de 12 a 72 horas após o IM, foram um preditor independente do processo de remodelação em pacientes com IM anterior.

Finalmente, devemos considerar as importantes limitações deste estudo. Em primeiro lugar, nosso estudo incluiu uma pequena amostra de pacientes em um único hospital. No entanto, acreditamos que nosso estudo incorporou dados importantes sobre o papel das MMP - 2 e - 9 séricas como preditor da remodelação cardíaca após o IM anterior. Portanto, nossos dados sugerem que as MMP-2 e -9 podem ser biomarcadores clínicos úteis da remodelação de LV após um infarto.

Concluimos que níveis séricos elevados da MMP - 9 inativa foram associados à preservação dos volumes ventriculares esquerdos, e níveis séricos elevados da forma ativa da MMP-2 foram o preditor da remodelação ventricular seis meses após o IM anterior.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cogni AL, Minicucci MF, Zornoff LAM; Obtenção de dados: Cogni AL, Farah E, Okoshi K, Matsubara BB, Zanati S, Haggeman R; Análise e interpretação dos dados: Cogni AL, Farah E, Minicucci MF, Azevedo PS, Okoshi K, Matsubara BB, Zanati S, Haggeman R, Zornoff LAM; Análise estatística: Minicucci MF, Paiva SAR; Redação do manuscrito: Cogni AL, Azevedo PS, Paiva SAR, Zornoff LAM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Cogni AL, Minicucci MF, Azevedo PS, Paiva SAR, Zornoff LAM.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ana Lucia Cogni pela Faculdade de Medicina de Botucatu.

## Referências

- Gajarsa JJ, Kloner RA. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Fail Rev.* 2011;16(1):13-21.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161-72.
- Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):157-64.
- Minicucci MF, Azevedo PS, Martinez PF, Lima AR, Bonomo C, Guizoni DM, et al. Critical infarct size to induce ventricular remodeling, cardiac dysfunction and heart failure in rats. *Int J Cardiol.* 2011;151(2):242-3.
- Tucci PJ. Pathophysiological characteristics of the post-myocardial infarction heart failure model in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(5):420-4.
- Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res.* 2002;90(5):520-30.
- Lindsey ML, Zamilpa R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(1):31-41.
- Wang J, Xu D, Wu X, Zhou C, Wang H, Guo Y, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart.* 2011;97(19):1542-6.
- Cochain C, Auvynet C, Poupel L, Vilar J, Dumeau E, Richart A, et al. The chemokine decoy receptor D6 prevents excessive inflammation and adverse ventricular remodeling after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2206-13.
- Koenig GC, Rowe RG, Day SM, Sabeh F, Atkinson JJ, Cooke KR, et al. MT1-MMP-dependent remodeling of cardiac extracellular matrix structure and function following myocardial infarction. *Am J Pathol.* 2012;180(5):1863-78.
- Wilson EM, Moainie SL, Baskin JM, Lowry AS, Deschamps AM, Mukherjee R, et al. Region and type specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation.* 2003;107(22):2857-63.
- Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, Aikawa M, Sukhova GH, Lopez-Anaya A, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation.* 1999;99(23):3063-70.
- Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. Target deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2000;106(1):55-62.
- Camp TM, Tyagi SC, Aru GM, Hayden MR, Mehta JL. Doxycycline ameliorates ischemic and border-zone remodeling and endothelial dysfunction after myocardial infarction in rats. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(6):729-36.
- Hayashidani S, Tsutsui H, Ikeuchi M, Shiomi T, Matsusaka H, Kubota T, et al. Targeted deletion of MMP-2 attenuates early LV rupture and late remodeling after experimental myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(3):H1229-35.
- Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 e -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(2):368-72.
- Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2001;141(2):211-7.
- Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH, Leonardi AH, McClure CD, Clark LL, et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction - relation to left ventricular remodeling. *Circulation.* 2006;114(10):1020-7.
- Kelly D, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Khan S, Samani NJ, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2007;28(6):711-8.
- Yasuda S, Miyazaki S, Kinoshita H, Nagaya N, Kanda M, Goto Y, et al. Enhance cardiac production of matrix metalloproteinase -2 and -9 and its attenuation associated with pravastatin treatment in patients with acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2007;112(1):43-9.
- Wagner DR, Delagardelle C, Emens I, Rouy D, Vaillant M, Beissel J. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2006;12(1):73-6.
- Rodrigues AD, Gonzales PA, Gonzales MJ, Kaski JC. High serum matrix metalloproteinase-9 level predict increased risk of in-hospital cardiac events in patients with type 2 diabetes and ST segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2008;196(2):365-71.
- Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, Ng KH, Mohammed N, Quinn PA, et al. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2010;118(4):249-57.
- Squire IB, Evans J, Ng LL, Loftus IM, Thompson MM. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2004;10(4):328-33.
- Moreira RC, Haddad AF, Silva SA, Souza AL, Tuche FA, Oliveira MA, et al. Intracoronary stem-cell injection after myocardial infarction: microcirculation sub-study. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):420-6.
- Azevedo PS, Cogni AL, Farah E, Minicucci MF, Okoshi K, Matsubara BB, et al. Predictors of right ventricle dysfunction after anterior myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2012;28(4):438-42.
- Tyagi SC, Matsubara L, Weber KT. Direct extraction and estimation of collagenase(s) activity by zymography in microquantities of rat myocardium and uterus. *Clin Biochem.* 1993;26(3):191-8.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards Committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
- Hung CL, Verma A, Uno H, Shin SH, Bourgoun M, Hassanein AH, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(22):1812-22.
- Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation.* 1993;87(3):755-63.
- Farah E, Cogni AL, Minicucci MF, Azevedo PS, Okoshi K, Matsubara BB, et al. Prevalence and predictors of ventricular remodeling after anterior myocardial infarction in the era of modern medical therapy. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):CR276-81.
- Savoie C, Equine O, Tricot O, Nugue O, Segrestin B, Sautière K, et al. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice. (from the REmodelage VEentriculaire [REVE] study group). *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1144-9.
- Cogni AL, Farah E, Minicucci MF, Azevedo PS, Okoshi K, Matsubara BB, et al. Waist circumference, but not body mass index, is a predictor of ventricular remodeling. *Nutrition.* 2013;29(1):122-6.
- Minicucci MF, Azevedo PS, Santos DF, Polegato BF, Santos PP, Okoshi K, et al. Echocardiographic predictors of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):502-6.
- Janicki JS, Brower GL. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function. *J Card Fail.* 2002;8(6 Suppl):S319-25.