

Ana Lúcia Cogni

**Avaliação das Metaloproteases 2 e 9 Séricas
como Preditoras da Remodelação Ventricular
Seis Meses após o Infarto Agudo do Miocárdio**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Câmpus de Botucatu, como requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. *Leonardo Antônio Mamede Zornoff*
Coorientador: Profa. *Paula Schmidt Azevedo*

Botucatu
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Cogni, Ana Lúcia.

Avaliação das metaloproteases 2 e 9 séricas como preditoras da remodelação ventricular seis meses após o infarto agudo do miocárdio / Ana Lúcia Cogni. - Botucatu, 2011

Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Leonardo Antônio Mamede Zornoff

Co-orientador: Paula Schmidt Azevedo

Capes: 40101100

1. Enfarte do miocárdio. 2. Coração – Ventrículos.

Palavras-chave: Infarto agudo do miocárdio; Metaloproteases; Remodelação ventricular.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, *Atílio* e *Antonia*,
exemplos de luta, força e caráter,
pelo amor, incentivo e apoio.
Obrigada por sempre me ensinarem
valores tão preciosos.

Aos meus irmãos, *Rodrigo* e *Renata*,
pelo companheirismo e amizade.
Obrigada por encherem a minha vida
de alegria.

Ao meu marido, *Marcelo*, pelo
carinho, compreensão e paciência.
Nesses 10 anos, você soube deixar
mais especial cada dia da minha
vida.

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, por todas as oportunidades e por sempre iluminar o meu caminho. Minha gratidão pelas bênçãos e proteção em todos os momentos da minha vida.

Ao Prof. Dr. LEONARDO ANTÔNIO MAMEDE ZORNOFF, meu orientador, pela competência, brilhantismo e seriedade. Por me incentivar, aconselhar e tranquilizar. Meus sinceros agradecimentos pela confiança, paciência e disponibilidade com que me orientou nessa pesquisa.

À Prof. Dra. PAULA SCHMIDT AZEVEDO, coorientadora e amiga, pela valiosa contribuição nesse trabalho. Minha gratidão por todos os ensinamentos, por todo auxílio e companheirismo.

Ao Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI, grande amigo, pela participação fundamental em todas as etapas desse projeto. Por toda a ajuda nas análises laboratoriais, pelos ensinamentos em estatística e pelas sugestões durante o exame de qualificação. Toda a minha admiração.

À Dra. ELAINE FARAH, pela convivência durante todos esses anos na UTI Coronariana. Pela realização conjunta do planejamento, organização e coleta de dados desse projeto. Muito obrigada pela amizade sincera e apoio constante.

Ao Prof. Dr. ANTONIO CARLOS CICOGNA, mestre e amigo, pelos anos de ensinamentos, por me transmitir todo seu entusiasmo pela Cardiologia e por me mostrar a importância da pesquisa científica.

Ao Prof. Dr. KATASHI OKOSHI, pela amizade e pelas enriquecedoras contribuições durante o exame de qualificação.

À Dra. BERTHA FURLAN POLEGATO, pelo importante auxílio na realização das análises laboratoriais.

Ao Dr. RODRIGO HAGEMANN, que trabalhou conosco na execução do projeto, pela responsabilidade com que realizou a revisão dos prontuários.

À Profa. Dra. SILMÉIA GARCIA ZANATI, à Profa. Dra. BEATRIZ BOJIKIAN MATSUBARA e ao Prof. Dr. KATASHI OKOSHI, pela realização dos ecocardiogramas. Meus sinceros agradecimentos pela disponibilidade, ensinamentos e sugestões para esse trabalho.

A todos os professores e médicos da disciplina de Cardiologia: Dr. JOÃO, Dra. BIA, Dr. KATASHI, Dr. ÉDSON, Dr. FÁBIO, Dra. ELAINE, Dra. SILMÉIA, Dr. RENATO, Dr. RICARDO, Dr. MARCOS, Dra. MELIZA, Dr. DANIELISO, Dra. DANIELE e a todos os RESIDENTES. Minha imensa gratidão pelo convívio, amizade, apoio e incentivo.

Aos funcionários do departamento de Clínica Médica. MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA pela disponibilidade e competência na formatação dessa tese. BRUNO, ELIZÂNGELA, RENATO, LAURA e ALEXANDRE, pelo carinho e eficiência.

Aos FUNCIONÁRIOS DA PÓS-GRADUAÇÃO, pelo auxílio e colaboração.

Aos FUNCIONÁRIOS DA UTI CORONARIANA e UNIDADE DE REGISTROS GRÁFICOS, pela dedicação, cooperação e cuidados com os pacientes.

Aos FUNCIONÁRIOS DO CENTRO DE PESQUISAS EXPERIMENTAIS do Departamento de Clínica Médica e a todos os PÓS-GRADUANDOS que me auxiliaram nas análises laboratoriais.

Aos PACIENTES que viabilizaram este trabalho. Minha gratidão pela confiança, cooperação e carinho.

SUMÁRIO

Resumo	01
Summary.....	03
1. Introdução	05
2. Hipótese	12
3. Objetivo	14
4. Casuística e Métodos	16
5. Resultados	24
6. Discussão	40
7. Conclusão	49
8. Referências Bibliográficas.....	51
9. Anexos.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico
AE: átrio esquerdo
BSA: bovine serum albumin (curva padrão para quantificação protéica)
CKMB: creatinofosfoquinase fração MB
CPK: creatinofosfoquinase total
DAC: doença arterial coronariana
DM: diabetes melito
E/A: razão entre os picos precoce e tardio da velocidade do fluxo transmitral
E/E`: razão entre o pico precoce da velocidade do fluxo transmitral e a velocidade miocárdica diastólica inicial
E`/A`: razão entre as velocidades miocárdicas diastólicas inicial e final
ECG: eletrocardiograma
HAS: hipertensão arterial sistêmica
HDL-c: lipoproteína de alta densidade
IAM: infarto agudo do miocárdio
ICC: insuficiência cardíaca congestiva
IGP I Ib/IIIa: inibidor do receptor da glicoproteína I Ib/IIIa
IMC: índice de massa corpórea
L: dimensão longitudinal do átrio esquerdo
LDL-c: lipoproteína de baixa densidade
MMP: metaloproteases
NGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica
PP: parede posterior
SCA: síndrome coronariana aguda
SIV: septo interventricular
TDE: tempo de desaceleração da onda E
TIMI: Trombolysis in Myocardial Infarction (classificação do fluxo sanguíneo coronário na artéria relacionada ao infarto)
TIMPs: inibidores teciduais das metaloproteases
TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico
VE: ventrículo esquerdo

RESUMO

Introdução: A ocorrência de remodelação ventricular (RV) é fator preditor de má evolução após o infarto agudo do miocárdio (IAM). Alterações nas metaloproteases (MMP) 2 e 9 da matriz extracelular cardíaca estão envolvidas no desenvolvimento de RV. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel dos níveis séricos das MMP-2 e -9 como fatores preditores de remodelação ventricular em pacientes com infarto de parede anterior após 6 meses da oclusão coronariana.

MÉTODOS: Estudo prospectivo, observacional de pacientes com o primeiro episódio de IAM de parede anterior admitidos em hospital terciário entre novembro/2007 e julho/2008. A dosagem de MMP foi realizada por zimografia em amostras coletadas 12 a 72 horas após IAM. Ecocardiogramas foram realizados durante a internação hospitalar e 6 meses após alta.

Resultados: Foram incluídos 37 pacientes, dos quais 4 evoluíram a óbito e 4 perderam o seguimento. Dos 29 pacientes avaliados, 18 (62,1%) apresentaram RV, definida como aumento de, pelo menos, 15% nos volumes sistólicos e/ou diastólicos do ventrículo esquerdo entre os ecocardiogramas. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos com presença ou ausência de RV em relação às características clínicas, fatores de risco ou tratamento do IAM. O tamanho do IAM avaliado pelo pico de creatinofosfoquinase (CPK) foi maior no grupo com RV ($p=0,037$) bem como a prevalência de insuficiência cardíaca intra-hospitalar ($p=0,004$). O ecocardiograma inicial mostrou fração de ejeção (FE) reduzida no grupo com RV ($p=0,007$). Os pacientes que evoluíram com RV apresentaram níveis séricos significativamente menores da pró-MMP-9 ($p=0,007$) e significativamente maiores da forma ativa da MMP-2 ($p=0,011$). Após análise por modelo de regressão logística multivariada, no qual foram incluídas as variáveis idade, pico de CPK, FE e ocorrência de insuficiência cardíaca, os níveis séricos das MMP-2 e -9 permaneceram significativamente associados à RV ($p=0,033$ e $0,044$, respectivamente).

Conclusão: O nível sérico aumentado da pró-MMP-9 associou-se de maneira independente com preservação dos diâmetros do VE e o nível sérico aumentado da forma ativa da MMP-2 foi preditor independente da ocorrência de RV após IAM de parede anterior.

SUMMARY

Introduction: The occurrence of ventricular remodeling (VR) is associated with poor outcome after acute myocardial infarction (AMI). Changes in cardiac matrix metalloproteinases (MMP) 2 and 9 are involved with VR development. The aim of this study was to evaluate the role of serum matrix MMP-2 and -9 as predictors of VR in patients with anterior AMI six months after coronary occlusion.

METHODS: We carried out a prospective observational study of consecutive patients with first anterior AMI admitted in a tertiary hospital. MMP activity was assayed by zymography in samples collected 12 to 72 hours after AMI. Echocardiogram assessment was performed both during hospitalization and six months later.

Results: We included 37 patients, of whom four died and four lost the follow-up. Considering the 29 patients evaluated, 18 (62.1%) had VR, defined as a minimum 15% increase of diastolic and/or systolic left ventricular volumes from baseline to six months echocardiogram. There was no statistically significant difference between groups with presence or absence of VR with respect to clinical characteristics, risk factors and treatment of AMI. On the other hand, the VR group had higher infarct size assessed by creatine phosphokinase (CPK) peak ($p = 0.037$) and higher prevalence of in-hospital congestive heart failure ($p = 0.004$). The initial echocardiogram also showed a decreased ejection fraction (EF) in the VR group ($p = 0.007$). The patients who developed VR had significantly lower serum levels of pro-MMP-9 ($p = 0.007$) and significantly higher levels of MMP-2 active form ($p = 0.011$). In a multivariate logistic regression model, which included age, CPK peak, EF and prevalence of heart failure, MMP-2 and -9 serum levels remained significantly associated with VR ($p=0.033$ and 0.044 , respectively).

Conclusion: Higher serum levels of pro-MMP-9 were independently associated with preservation of left ventricular volumes and higher serum levels of MMP-2 active form were an independent predictor of the development of VR 6 months after anterior AMI.

1. INTRODUÇÃO

Infarto e remodelação

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é responsável por grande número de hospitalizações e óbitos em todo o mundo (Tunstall-Pedoe et al., 1994; Rosamond et al., 1998). Apesar dos avanços recentes no diagnóstico e tratamento, esta doença continua sendo problema de saúde pública nos países desenvolvidos e está se tornando grande problema nos países em desenvolvimento, com sérias implicações sociais e econômicas (Rogers et al., 2000). Anualmente, 610.000 americanos sofrem o primeiro episódio de IAM e 325.000 apresentam recorrência do evento. Nesse sentido, somente no ano de 2007, mais de 132.000 óbitos foram causados por IAM nos Estados Unidos (Roger et al., 2011). No Brasil, segundo o Datasus, 75.272 pacientes faleceram em decorrência de IAM no ano de 2008.

O IAM ocorre quando uma artéria coronária torna-se totalmente ocluída pela formação de trombo justaposto à placa aterosclerótica instável, promovendo morte celular e necrose tecidual. O prognóstico após o IAM está associado a diversos fatores, dentre os quais se destacam: idade, sexo, frequência cardíaca, presença de choque, infarto prévio, diabetes melito, queda da fração de ejeção, sinais clínicos de disfunção ventricular e tamanho do infarto (The Multicenter Postinfarction Research Group, 1983; Lee et al., 1995; Mahon et al., 1999). Nas últimas décadas, outro fator que vem ganhando destaque na literatura como preditor de má evolução após o IAM é a ocorrência da remodelação ventricular (White et al., 1987).

Embora o termo remodelação ventricular seja amplamente utilizado nos dias atuais, ele foi usado pela primeira vez para descrever a substituição do tecido necrótico cardíaco por tecido de cicatrização, que ocorria após o IAM (Hockmam et al., 1982). Em revisão publicada em 1990 sobre o tema, Pfeffer e Braunwald destacaram o aumento da cavidade ventricular como característica do processo de remodelação após o IAM (Pfeffer & Braunwald, 1990). Em 2000, ocorreu fórum internacional que definiu a remodelação ventricular como variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas que se manifestam clinicamente como alterações no tamanho, massa e geometria do coração (Cohn

et al., 2000). Esse fórum salientou, ainda, que o processo de remodelação ventricular é resultante de diversas alterações genéticas, estruturais e bioquímicas que são desencadeadas em resposta a fatores agressores do miocárdio, tais como isquemia, sobrecarga de volume, sobrecarga de pressão, inflamação, entre outros.

Após o IAM, a remodelação ventricular se caracteriza pelo desenvolvimento de alterações nas áreas infartadas e não infartadas. Em modelos experimentais, demonstrou-se que o processo de remodelação já se inicia nas primeiras horas após o IAM e pode continuar progressivamente (Eaton et al., 1981; Korup et al., 1997). Na região infartada, há desintegração do colágeno interfibrilar, com consequente deslizamento das bandas musculares necróticas e realinhamento dos miócitos. Desta forma, poderia ocorrer, agudamente e na ausência de necrose adicional, afinamento e dilatação da área infartada, caracterizando o processo de expansão do infarto (Hockman et al., 1982; Matsubara et al., 1995). Clinicamente, a expansão do infarto está associada à ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmias complexas, formação de aneurismas e, como consequência extrema, a ruptura da parede ventricular.

A remodelação ventricular também ocorre na fase crônica após o infarto pela progressiva dilatação da área não infartada. A sobrecarga imposta na área não infartada promove o aumento do estresse parietal diastólico nesta região, o que, por sua vez, estimula a replicação dos sarcômeros em série. Em consequência, ocorrerá aumento do raio da cavidade ventricular, caracterizando o processo de hipertrofia ventricular excêntrica (Pfeffer et al., 1990; Mann, 2008). Este processo adaptativo inicialmente permite a manutenção da função ventricular, mas, ao longo do tempo, poderá resultar em depressão da contratilidade miocárdica, com desenvolvimento de ICC e arritmias ventriculares complexas.

A prevalência e a intensidade do processo de remodelação ventricular após o IAM são bastante variáveis. Existem, entretanto, vários fatores que podem favorecer o aparecimento de remodelação, entre eles: infartos grandes, transmurais e localizados na região ântero-apical do ventrículo esquerdo

(VE), ausência ou ineficácia da terapia de reperfusão, redução da fração de ejeção do VE, uso de antiinflamatórios e/ou níveis elevados de pressão arterial na fase aguda do IAM e presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM) e tabagismo (Zornoff et al., 2009).

Inúmeros mecanismos fisiopatológicos envolvendo miócitos e matriz extracelular vêm sendo propostos como reguladores do processo de remodelação ventricular (Swynghedauw, 1999). A característica comum a vários desses mecanismos é a modificação do padrão de expressão de diversas proteínas do tecido cardíaco, havendo aumento da transcrição de proteínas do período fetal. Em decorrência disso, ocorrem complexas mudanças estruturais e funcionais nos miócitos, incluindo alterações no metabolismo energético, na via beta-adrenérgica, nas proteínas contráteis, nos receptores de membrana, na regulação do trânsito de cálcio, no citoesqueleto, além de aumento do estresse oxidativo e da produção autócrina de substâncias como angiotensina, peptídeo natriurético atrial, catecolaminas e citocinas inflamatórias. Adicionalmente, a morte celular pode ocorrer de forma progressiva no coração remodelado após o IAM por meio de apoptose e necrose e contribui para o desenvolvimento da disfunção ventricular. Nos últimos anos, entretanto, vem ganhando destaque o estudo das alterações observadas na matriz extracelular do tecido cardíaco como moduladores do processo de remodelação ventricular após o infarto.

Papel da matriz extracelular e das metaloproteases após o infarto

A matrix extracelular é uma complexa e organizada rede que contribui para a manutenção da integridade estrutural e funcional do coração (Vanhoute et al., 2006). Essa estrutura é composta por proteínas como colágeno, elastina, fibronectina, proteoglicanas, lamininas, proteases e fatores de crescimento. As principais funções da matriz extracelular são proporcionar sustentação para miócitos e vasos sanguíneos, manter o alinhamento e facilitar o encurtamento dos miócitos durante a sístole ventricular, controlar a distensibilidade e transmissão de força, manter a rigidez muscular durante a

diástole, regular a apoptose e resistir às deformações patológicas (Swynghedauw, 1999; Zornoff et al., 2009).

As metaloproteases (MMP) são uma família de aproximadamente 25 endopeptidases zinco dependentes com capacidade de degradar os componentes da matriz extracelular. Dessa forma, estas proteases estão envolvidas tanto na regulação fisiológica como nos processos patológicos da matriz extracelular. Dentre as diferentes classes de MMP, as gelatinases são representadas pelas MMP-2 e -9 e têm como característica comum a capacidade de degradar gelatina (colágeno desnaturado). A MMP-2 é secretada por fibroblastos, células epiteliais e endoteliais e degrada colágenos tipo I, IV e V além de componentes da membrana basal. A MMP-9 é secretada principalmente por macrófagos, neutrófilos e eosinófilos e é capaz de degradar colágenos IV e V como também os componentes da membrana basal.

A atividade das MMP é regulada pela transcrição gênica, pela ativação pós-translacional e pela interação com os inibidores teciduais das MMP, denominados TIMPs. O aumento da transcrição das MMP pode ser desencadeado por estímulos mecânicos ou pela ação de substâncias como angiotensina II, endotelina, catecolaminas, citocinas, espécies reativas de oxigênio, fatores de crescimento, entre outros (Spinale, 2007). Após ativação da transcrição gênica, as MMP são sintetizadas e secretadas para o espaço extracelular como zimogênios inativos (pró-MMP), cuja latência é mantida através da interação entre a cisteína presente no domínio pró-peptídico e o zinco presente no domínio catalítico da molécula, bloqueando o acesso ao substrato. Para que ocorra a transformação das pró-MMP em formas enzimáticas ativas, são necessárias modificações estruturais, havendo clivagem do domínio pró-peptídico do zimogênio, com conseqüente exposição do zinco e liberação do sítio catalítico da molécula enzimática, que se torna apta à ligação ao substrato (Chakraborti et al., 2003).

Os TIMPs constituem importante sistema endógeno de modulação da atividade das MMP. Eles são proteínas de baixo peso molecular que formam um complexo não covalente numa relação estequiométrica 1:1 com as MMP por meio da ligação com o sítio catalítico destas enzimas. Os TIMPs inibem predominantemente as MMP ativadas, mas também podem ligar-se aos

zimogênios inativos das MMP (Spinale, 2007). Foram identificados quatro tipos diferentes de TIMPs, expressos por grande variedade de células e presentes na maioria dos tecidos e dos fluidos corporais. Os TIMP-1 ligam-se prioritariamente à MMP-9 e os TIMP-2 inibem preferencialmente a MMP-2 (Lambert et al., 2004).

As MMP-2 e -9 têm seus níveis teciduais aumentados após o IAM tanto nas regiões necróticas como nas regiões remotas ao infarto (Vanhoute et al., 2006). O aumento da atividade das MMP-2 e -9 no tecido cardíaco após o IAM foi demonstrado em diversos modelos animais como em ratos (Peterson et al., 2000; Vilarreal et al., 2003; Tessone et al., 2005), porcos (Etoh et al., 2001) e ovelhas (Wilson et al., 2003). Da mesma forma, níveis elevados das gelatinases foram encontrados por Tyagi e colaboradores na avaliação de tecido cardíaco infartado obtido em humanos *post mortem* (Tyagi et al., 1996). Esses resultados sugerem importante papel das MMP-2 e -9 na degradação da rede colágena da matriz extracelular que ocorre após o IAM.

A determinação do perfil sérico das MMP poderia refletir a atividade tecidual dessas enzimas, trazendo informações sobre variações estruturais da matriz extracelular cardíaca. Nesse sentido, vários autores documentaram a elevação dos níveis séricos das MMP-2 e -9 em amostras sanguíneas de pacientes nas fases aguda e subaguda do IAM (Kai et al., 1998; Inokubo et al., 2001; Webb et al., 2006; Kelly et al., 2007; Yasuda et al., 2007).

Em relação à análise do valor preditivo das MMP-2 e -9 após o IAM, trabalhos experimentais com ratos infartados foram concordantes em mostrar que o aumento da atividade tecidual das MMP estava relacionado com o desenvolvimento de ICC e remodelação ventricular (Rohde et al., 1999; Ducharme et al., 2000; Peterson et al., 2000).

Os estudos clínicos que avaliaram a relação entre os níveis séricos das MMP-2 e -9 na fase aguda do IAM e o prognóstico após IAM mostraram associação entre a atividade sérica destas enzimas com a ocorrência de desfechos clínicos após o infarto, como ICC, choque cardiogênico e óbito (Wagner et al., 2006; Rodriguez et al., 2008; Dhillon et al., 2010), semelhante ao que ocorre nos modelos animais.

No entanto, os trabalhos clínicos que estudaram especificamente as associações entre a dosagem sérica das MMP-2 e -9 e o desenvolvimento de remodelação ventricular a curto e longo prazos mostraram resultados conflitantes (Squire et al., 2004; Webb et al., 2006; Kelly et al., 2007; Yasuda et al., 2007). Assim, o papel das MMP-2 e -9 como fatores preditores de remodelação após o IAM permanece por ser determinado.

A comprovação do valor prognóstico das MMP na remodelação após o IAM permitiria que a dosagem dessas enzimas na fase aguda fosse utilizada para auxiliar na identificação precoce de grupo de pacientes que teria evolução desfavorável após o IAM e, dessa forma, reforçar medidas terapêuticas e seguimento clínico nesses pacientes. Outra implicação das MMP como preditoras da remodelação seria que esta comprovação possibilitaria intensificar o desenvolvimento de pesquisas para inibição farmacológica ou genética das MMP com o intuito de atenuar o processo de remodelação pós-IAM.

2. HIPÓTESE

Considerando o papel fisiopatológico das MMP após o infarto e os resultados obtidos em estudos experimentais, nossa hipótese é que os níveis séricos das MMP-2 e -9 são fatores preditores do processo de remodelação ventricular em pacientes com IAM.

3. OBJETIVO

Avaliar o papel dos níveis séricos das MMP-2 e -9 como fatores preditores de remodelação ventricular em pacientes com infarto de parede anterior após 6 meses da oclusão coronariana.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Desenho

Estudo prospectivo, observacional, realizado na Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram incluídos pacientes consecutivos, de ambos os sexos, com o primeiro episódio de IAM de parede anterior no período compreendido entre novembro de 2007 a julho de 2008. O diagnóstico de IAM de parede anterior foi estabelecido pela história de dor precordial com duração superior a 20 minutos e pela presença de supradesnivelamento do segmento ST em pelo menos 2 derivações precordiais contíguas ou pela presença de bloqueio completo de ramo esquerdo novo ao eletrocardiograma (ECG). Os critérios de exclusão foram presença de cardiopatia congênita, valvopatia primária significativa, fibrilação atrial, condição inadequada para realização do primeiro ecocardiograma durante a internação, janela ecocardiográfica inadequada, presença de neoplasia, doença autoimune, insuficiência renal crônica (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min), insuficiência hepática, terapia crônica com anti-inflamatórios ou imunossupressores. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu e os pacientes foram incluídos após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Durante a internação, os pacientes foram avaliados diariamente e submetidos ao primeiro ecocardiograma; o tempo de seguimento após a alta hospitalar foi de 6 meses, sendo que no segundo e quarto meses foi realizada revisão dos prontuários e, no sexto mês, os pacientes foram submetidos a reavaliação clínica e a novo ecocardiograma.

Variáveis clínicas

Dados relativos ao perfil clínico dos pacientes foram obtidos a partir da anamnese e do exame físico da admissão. Amostras sanguíneas foram obtidas conforme a rotina da Unidade Coronariana. Eletrólitos, função renal e hemograma foram dosados na admissão e a determinação dos níveis de glicemia e lípidos foi realizada em amostra obtida após jejum de 12 horas. Os níveis de creatinofosfoquinase total (CPK) e da isoenzima MB (CKMB) foram avaliados na

admissão do paciente e a cada 6 horas até que seus níveis entrassem em declínio. Foram realizadas duas dosagens de troponina I (na admissão e 90 minutos após a chegada do paciente).

As variáveis clínicas obtidas foram: idade, sexo, raça, sintomas referidos na admissão, tempo de dor precordial (compreendido entre o início da dor e o momento da primeira avaliação na sala de emergência), história de revascularização coronariana prévia, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e presença de sinais de congestão pulmonar e sistêmica.

Os fatores de risco cardiovascular investigados foram HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, obesidade e antecedentes familiares de doença arterial coronariana.

Foram considerados hipertensos os pacientes que referiam diagnóstico prévio de HAS e que apresentavam pelo menos uma medida da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ ou da pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (Sociedade Brasileira de Cardiologia et al., 2006) ou que faziam uso de medicação anti-hipertensiva de rotina. Foram definidos como diabéticos os pacientes que referiam diagnóstico prévio de DM e que estavam em tratamento regular ou aqueles pacientes que apresentavam 2 glicemias de jejum ≥ 126 mg/dl ou 1 glicemia casual ≥ 200 mg/dl associada a sintomas clássicos de DM (American Diabetes Association, 2006). Dislipidemia foi considerada no paciente em uso regular de medicação hipolipemiante ou pela presença de nível sérico de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) ≥ 160 mg/dl e/ou nível sérico de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) ≤ 40 mg/dl (homens) ou ≤ 50 mg/dl (mulheres) e/ou nível sérico de triglicérides ≥ 150 mg/dl (Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007). Os pacientes que tinham o hábito de fumar diariamente, independente do número de cigarros, foram definidos como tabagistas. Os pacientes com familiares de primeiro grau com doença coronariana prematura (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos) foram considerados com história familiar positiva para coronariopatia. Por fim, obesidade foi diagnosticada pela presença de Índice de Massa Corpórea (IMC) ≥ 30 Kg/m² e obesidade central pela presença de circunferência abdominal maior que 102 cm para homens e maior que 88 cm para mulheres (Sociedade Brasileira

de Cardiologia et al., 2005). Peso e altura foram mensurados em balança Welmy Brasil, com capacidade máxima de 200 Kg e estadiômetro fixo. A medida da circunferência abdominal foi realizada com fita métrica não elástica na distância média entre a porção superior da crista ilíaca e a face inferior da última costela. Peso, altura e circunferência abdominal foram aferidos pela manhã, em jejum, 48 horas após a admissão e com roupa hospitalar padrão.

Em relação ao tratamento do IAM, foram avaliados estratégia de reperfusão e tempo para reperfusão (tempo compreendido entre o início da dor precordial e a realização da reperfusão). A extensão da doença arterial coronariana e o sucesso da intervenção coronariana percutânea foram observados nos pacientes submetidos a estudo hemodinâmico. O acometimento da artéria coronária por aterosclerose era considerado se fosse detectada lesão que compromettesse pelo menos 70% da luz arterial ao estudo hemodinâmico. O fluxo coronariano após angioplastia foi avaliado por meio da classificação TIMI - Trombolysis in Myocardial Infarction, sendo classificado como grau 0 quando não houve evidência de reperfusão coronariana após intervenção, grau 1 quando houve reperfusão arterial mínima, grau 2 quando ocorreu reperfusão parcial, com penetração lenta do contraste em todo segmento epicárdico arterial e grau 3 quando ocorreu reperfusão arterial coronariana completa (TIMI Study Group, 1985).

Os seguintes medicamentos prescritos na fase intra-hospitalar foram considerados: ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, heparinas (não fracionadas ou de baixo peso molecular), inibidores dos receptores das glicoproteínas IIB/IIIa (IGP IIB/IIIa), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, inotrópicos positivos, diuréticos, digital, estatinas, espirolactona e warfarina.

As complicações clínicas pós-IAM ocorridas na fase intra-hospitalar foram definidas da seguinte forma: isquemia pós-IAM como ocorrência de precordialgia em vigência de tratamento medicamentoso adequado e/ou alterações isquêmicas agudas no ECG a partir do segundo dia de evolução pós IAM; arritmia com ocorrência de taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular; ICC como congestão pulmonar clínica ou radiológica que necessitasse

de diurético endovenoso para tratamento; hipotensão arterial como presença de PAS < 90 mmHg por período > 30 minutos no paciente euvolêmico sem sinais de hipoperfusão tecidual; choque cardiogênico como PAS < 90 mmHg por período > 30 minutos e sinais de hipoperfusão periférica (extremidades frias, oligúria, sudorese, palidez, agitação psicomotora ou sonolência) associados a congestão pulmonar e pericardite como ocorrência de desconforto precordial característico associado a atrito pericárdico ou a presença de supradesnivelamento do segmento ST difuso ao eletrocardiograma.

Determinação das MMP-2 e -9

Amostras sanguíneas foram coletadas no período de 12 a 72h após o IAM, centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos em temperatura de 4°C, separadas e o soro armazenado em freezer a - 80°C. A atividade da MMP-2 e MMP-9 foi determinada por zimografia conforme descrito por Tyagi e colaboradores (1993).

O volume das amostras utilizado na corrida eletroforética foi determinado previamente pela quantificação protéica total segundo a técnica de Bradford (Bradford, 1976). A absorbância das amostras foi lida em espectrofotômetro utilizando-se comprimento de onda de 595 nm e os resultados foram comparados com curva padrão *Bovine Serum Albumin* (BSA), obtendo-se, então, a concentração de proteínas em cada amostra. Assim, foi calculado o volume necessário de cada amostra para que todas apresentassem a mesma quantidade total de proteínas.

Em seguida, 1 µg de cada amostra foi diluído em solução tampão contendo Tris 0,5 M (pH 6,8), glicerol 100% e bromofenol azul 0,05% e, a seguir, aplicadas nos poços da placa de gel SDS-poliacrilamida 8% contendo gelatina 1%. A eletroforese foi realizada em aparato Bio-Rad a 80 V em temperatura de 4°C por 2 horas. Após o término da corrida, o gel foi então lavado 2 vezes com Triton X-100 e, após, lavado com Tris 50 mM (pH 8,4). A seguir, foi incubado a 37°C sob agitação em solução de ativação contendo Tris 50 mM (pH 8,4), cloreto de cálcio 5 mM e cloreto de zinco por 18 horas. A coloração do gel foi realizada durante 2

horas com Comassie Blue e a descoloração com metanol 30% e ácido acético 10% até que o clareamento das bandas fosse observado em contraste com o restante do gel fortemente corado em azul. A coloração e descoloração foram realizadas em temperatura ambiente sob agitação. Ao final do processo, os géis foram fotografados em UVP, UV, White Darkhon e o programa utilizado para avaliar a densidade das bandas foi o Gelpro. A intensidade da ação gelatinolítica foi avaliada de acordo com a densidade das bandas claras e a identificação das MMP-2 e -9 foi realizada por meio dos pesos moleculares.

Os resultados da atividade das MMP foram expressos como a relação entre a concentração de cada forma da MMP-2 e MMP-9 (de acordo com seus pesos moleculares) e a soma de todas as formas das enzimas.

Avaliação ecocardiográfica

A avaliação morfológica e funcional do ventrículo esquerdo foi realizada por meio do ecocardiograma. Os exames foram realizados por três ecocardiografistas que não tinham conhecimento das características clínicas dos pacientes e do tratamento instituído. Os ecocardiogramas foram realizados na fase intra-hospitalar e 6 meses após IAM pelo mesmo examinador.

Em nosso serviço, a variabilidade inter observador é < 5% para as medidas unidimensionais e < 10% para as medidas bidimensionais e variáveis de tempo derivadas do Doppler; a variabilidade intra observador é < 5% para todas as variáveis.

Os exames foram realizados em equipamento Philips HDI-5000 conforme técnica padrão (Gottdiener et al., 2004; Lang et al., 2005). A partir da imagem bidimensional da janela paraesternal eixo curto, obteve-se imagem unidimensional (Modo M) das câmaras cardíacas, onde foram realizadas as medidas dos diâmetros ântero-posterior do átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE), da espessura do septo interventricular (SIV) e da parede posterior (PP) do VE.

O diâmetro médio-lateral, o comprimento e a área do AE foram medidos nas janelas apical 2 câmaras e apical 4 câmaras. Pelas imagens obtidas

nessas janelas ecocardiográficas, também foram realizadas avaliação da mobilidade segmentar das paredes do VE, determinação da fração de ejeção do VE pelo método de Simpson e avaliação morfológica e funcional das valvas cardíacas. Pela análise do fluxo da via de saída do VE na janela apical, foi determinado o débito cardíaco do VE.

A análise do fluxo transmitral permitiu a determinação dos valores da onda E (pico precoce da velocidade do fluxo transmitral), onda A (pico tardio da velocidade do fluxo transmitral), tempo de desaceleração da onda E (TDE) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), que corresponde ao intervalo compreendido entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral. Também foi realizado Doppler tissular por meio da determinação da velocidade miocárdica sistólica (onda S), velocidade miocárdica diastólica inicial (onda E') e velocidade miocárdica diastólica final (onda A') nas regiões do anel mitral lateral e medial.

Utilizando-se algumas das medidas obtidas inicialmente, foram efetuados os cálculos da massa do VE e do volume do AE pelas seguintes fórmulas:

- Massa do VE = $0,8 \times [1,04 \times (\text{espessura do SIV} + \text{espessura da PP} + \text{diâmetro diastólico do VE})^3 - (\text{diâmetro diastólico do VE})^3] + 0,6$
- Volume do AE = $\frac{8}{3} \pi [(\text{área AE 4 câmaras}) \times (\text{área AE 2 câmaras}) / L]$, onde L é o menor dos comprimentos medidos em 2 câmaras ou 4 câmaras.

Remodelação ventricular foi definida como aumento de, pelo menos, 15% nos volumes sistólicos e/ou diastólicos do VE detectada entre o primeiro e o segundo ecocardiograma (Hung et al., 2010).

Análise estatística

Variáveis categóricas são apresentadas como frequências. Variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e percentis 25% e 75% no caso de distribuição não normal.

As variáveis proporcionais foram analisadas pelo teste χ^2 ou pelo teste de Fisher para comparação entre os grupos. As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade; variáveis contínuas com distribuição normal

foram comparadas pelo teste t de Student e variáveis contínuas não normais foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

As associações existentes entre as MMP-2 e -9 e remodelação pós-infarto foram analisadas por meio da análise de regressão logística multivariada. Foram incluídos no modelo de regressão multivariada, fatores reconhecidamente associados ao prognóstico pós IAM como idade, níveis de CPK, fração de ejeção ao ecocardiograma inicial e presença de ICC como complicação intra-hospitalar.

Foi utilizado o pacote estatístico SigmaStat for Windows 3.5 (Systat Software Inc. - San Jose, CA - USA). O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes.

5. RESULTADOS

Variáveis clínicas

No período de novembro de 2007 a julho de 2008, 37 pacientes admitidos na UTI Coronariana preencheram os critérios de inclusão para o estudo e iniciaram o protocolo. Durante o período de seguimento, 4 pacientes evoluíram a óbito e 4 pacientes perderam contato. Assim, 29 pacientes completaram o protocolo e representam o grupo de estudo final.

Dos 29 pacientes estudados, 18 apresentaram remodelação ventricular 6 meses após o IAM e 11 não evoluíram com remodelação ventricular neste período de seguimento. A tabela 1 apresenta as características clínicas dos pacientes. A maioria dos pacientes era do sexo masculino e os fatores de risco mais prevalentes foram hipertensão arterial e dislipidemia. Somente a minoria dos pacientes apresentava história pregressa de revascularização coronariana percutânea (um paciente em cada grupo). Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos em relação à idade, sexo e fatores de risco para doença arterial coronariana.

Quanto aos sintomas apresentados na admissão, a maioria dos pacientes relatava dor torácica nos grupos com remodelação presente e ausente (94,4% e 90,9%, respectivamente). No grupo de pacientes com remodelação ventricular, foi observada tendência em apresentar dispnéia e sudorese na admissão hospitalar quando comparados aos pacientes sem remodelação ventricular (dispnéia, 33,3% versus 0,00%, $p=0,058$ e sudorese, 55,6% versus 18,2%, $p=0,064$).

O tamanho do infarto nos pacientes com remodelação ventricular foi significativamente maior em relação aos pacientes que não evoluíram com remodelação, conforme representado pelo pico de CPK (5130 mg/dl, 1456 - 8711 versus 1104 mg/dl, 579 - 4227, $p=0,037$). A extensão da doença arterial coronariana não diferiu estatisticamente entre os grupos; a maioria dos pacientes era composta por uniarteriais e biarteriais no grupo com remodelação ventricular (38,9% e 38,9%, respectivamente) e por uniarteriais no grupo sem remodelação (60,0%).

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes conforme presença ou ausência de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Característica	Remodelação presente (n=18)	Remodelação ausente (n=11)	Valor de p
Idade (anos)	59,6 ± 10,8	57,6 ± 12,0	0,661
Sexo masculino, n (%)	10 (55,6)	9 (81,8)	0,234
Hipertensão arterial, n (%)	12 (66,7)	4 (36,4)	0,143
Diabetes melito, n (%)	5 (27,8)	2 (18,2)	0,677
Dislipidemia, n (%)	15 (83,3)	11 (100)	0,268
Tabagismo, n (%)	8 (44,4)	3 (27,3)	0,449
Índice Massa Corpórea (kg/m ²)	28,0 ± 4,35	27,0 ± 5,36	0,596
História Familiar, n (%)	4 (22,2)	2 (18,2)	1,000
Revascularização percutânea prévia, n (%)	1 (5,56)	1 (9,09)	1,000
Sintomas na admissão			
Dor torácica, n (%)	17 (94,4)	10 (90,9)	1,000
Dispnéia, n (%)	6 (33,3)	0 (0,00)	0,058
Sudorese, n (%)	10 (55,6)	2 (18,2)	0,064
Náuseas/Vômitos, n (%)	8 (44,4)	3 (27,3)	0,449
Palidez, n (%)	5 (27,8)	3 (27,3)	1,000
Pico CPK (mg/dl)	5130 (1456 - 8711)	1104 (579 - 4227)	0,037
Pico CKMB (mg/dl)	441 ± 225	334 ± 385	
Extensão da DAC			0,510
Uniarterial, n (%)	7 (38,9)	6 (60,0)	
Biarterial, n (%)	7 (38,9)	2 (20,0)	
Triarterial, n (%)	4 (22,2)	2 (20,0)	

Dados apresentados em número de pacientes, média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 - 75%. CPK, enzima creatinofosquinase total; CKMB, enzima creatinofosquinase – fração MB; DAC, doença arterial coronariana.

Os dados referentes ao tratamento estão apresentados na tabela 2. Todos os pacientes do grupo remodelação ventricular foram submetidos à reperfusão para tratamento do IAM, sendo que 72,2% realizaram angioplastia percutânea primária e 27,8% receberam trombolíticos. No grupo remodelação ausente, apenas dois pacientes (18,2%) não foram submetidos a nenhuma estratégia de reperfusão; 54,6% foram submetidos à angioplastia primária e 27,3% foram trombolisados. A mediana do tempo entre o início dos sintomas e a

reperusão foi de 4 horas (2,00 - 5,25) no grupo com remodelação ventricular e de 8 horas (3,75 - 11,3) no grupo sem remodelação. O comportamento dos grupos foi estatisticamente semelhante em relação à estratégia de reperusão e ao tempo de reperusão. Embora houvesse mais pacientes com fluxo TIMI 1 e 2 no grupo com remodelação presente, não houve diferença estatística quando comparado ao grupo de remodelação ausente (TIMI 1, 6,25% versus 0,00%; TIMI 2, 31,3% versus 10,0% e TIMI 3, 62,5% versus 90,0%, $p=0,291$).

Todos os pacientes receberam aspirina, clopidogrel, heparina e estatinas durante a internação hospitalar. Também foi muito alta a frequência dos pacientes que fizeram uso de IECA e betabloqueadores tanto no grupo remodelação presente como no grupo remodelação ausente (IECA, 100% versus 90,9%, $p=0,379$ e betabloqueador, 94,4% versus 100%, $p=1,000$). O uso de diuréticos e warfarina foi significativamente maior nos pacientes que evoluíram com remodelação ventricular em relação aos pacientes sem remodelação (diuréticos, 77,8% versus 27,3%, $p=0,018$ e warfarina, 83,3% versus 36,4%, $p=0,017$). Houve tendência de maior uso de digitálicos nos pacientes com remodelação ventricular (61,1% versus 18,2%, $p=0,052$).

Tabela 2 - Tratamento intra-hospitalar conforme presença ou ausência de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Tratamento	Remodelação presente (n=18)	Remodelação ausente (n=11)	Valor de p
Trombólise, n (%)	5 (27,8)	3 (27,3)	1,000
Angioplastia primária, n (%)	13 (72,2)	6 (54,6)	0,432
Sem reperfusão, n (%)	0 (0,00)	2 (18,2)	0,135
Tempo entre início dos sintomas e reperfusão (horas)	4,00 (2,00 - 5,25)	8,00 (3,75 - 11,3)	0,194
Fluxo TIMI pós intervenção			0,291
TIMI 0, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	
TIMI 1, n (%)	1 (6,25)	0 (0,00)	
TIMI 2, n (%)	5 (31,3)	1 (10,0)	
TIMI 3, n (%)	10 (62,5)	9 (90,0)	
Aspirina, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000
Clopidogrel, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000
Heparina, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000
IGP IIb/IIIa, n (%)	11 (61,1)	4 (36,4)	0,362
IECA, n (%)	18 (100)	10 (90,9)	0,379
Betabloqueador, n (%)	17 (94,4)	11 (100)	1,000
Digital, n (%)	11 (61,1)	2 (18,2)	0,052
Diurético, n (%)	14 (77,8)	3 (27,3)	0,018
Inotrópicos IV, n (%)	4 (22,2)	0 (0,00)	0,268
Warfarina, n (%)	15 (83,3)	4 (36,4)	0,017
Espironolactona, n (%)	8 (44,4)	2 (18,2)	0,234
Nitrato, n (%)	9 (50,0)	2 (18,2)	0,125
Estatina, n (%)	18 (100)	11 (100)	1,000

Dados apresentados em número de pacientes, média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25 - 75%. TIMI, Trombolysis in Myocardial Infarction; IGP IIb/IIIa, inibidor da glicoproteína IIb/ IIIa; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; IV, intravenoso.

As complicações intra-hospitalares após IAM estão apresentadas na tabela 3. A incidência de ICC foi significativamente maior nos pacientes do grupo de remodelação ventricular (72,2% versus 9,09%, $p=0,004$). A incidência das demais complicações avaliadas foi baixa e não diferiu estatisticamente entre os grupos.

As medicações que estavam sendo utilizadas pelos pacientes no momento da reavaliação clínica 6 meses após o IAM estão listadas na tabela 4.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com ausência ou presença de remodelação ventricular, apenas verificou-se tendência de maior uso de diurético pelo grupo com remodelação ventricular (55,6% versus 18,2%, $p=0,064$). Embora tenha ocorrido diminuição da frequência dos pacientes que estavam em uso das principais classes de medicamentos em relação ao observado durante a fase hospitalar (tabela 2), nota-se que as taxas de uso de IECA e betabloqueador ainda permaneceram elevadas após 6 meses do IAM em ambos os grupos (IECA, 94,4% versus 90,9%, $p=1,000$ e betabloqueador, 77,8% versus 81,8%, $P=1,000$).

Tabela 3 - Complicações intra-hospitalares conforme presença ou ausência de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Complicação	Remodelação presente (n=18)	Remodelação ausente (n=11)	Valor de p
Insuficiência Cardíaca Congestiva, n (%)	13 (72,2)	1 (9,09)	0,004
Isquemia pós infarto, n (%)	2 (11,1)	0 (0,00)	0,512
Arritmia, n (%)	2 (11,1)	0 (0,00)	0,512
Hipotensão arterial, n (%)	2 (11,1)	0 (0,00)	0,512
Pericardite, n (%)	1 (5,56)	0 (0,00)	1,000
Choque cardiogênico, n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000

Dados apresentados em número de pacientes.

Tabela 4 - Medicamentos em uso na reavaliação clínica final conforme presença ou ausência de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Medicações	Remodelação presente (n=18)	Remodelação ausente (n=11)	Valor de p
Aspirina, n (%)	15 (83,3)	9 (81,8)	1,000
Clopidogrel, n (%)	3 (16,7)	1 (9,09)	1,000
IECA, n (%)	17 (94,4)	10 (90,9)	1,000
Betabloqueador, n (%)	14 (77,8)	9 (81,8)	1,000
Digital, n (%)	7 (38,9)	1 (9,09)	0,110
Diurético, n (%)	10 (55,6)	2 (18,2)	0,064
Warfarina, n (%)	12 (66,7)	5 (45,5)	0,438
Espironolactona, n (%)	6 (33,3)	2 (18,2)	0,671
Nitrato, n (%)	2 (11,1)	0 (0,00)	0,512
Estatina, n (%)	12 (66,7)	10 (90,9)	0,202

Dados apresentados em número de pacientes. IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Variáveis ecocardiográficas

As tabelas 5 e 6 mostram os principais achados do ecocardiograma inicial da população em estudo. Parâmetros morfológicos e avaliação da função sistólica do VE estão detalhados na tabela 5. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes em relação ao diâmetro das câmaras cardíacas esquerdas, ao volume do VE, à espessura parietal e à massa do VE. Nenhum paciente apresentava dilatação de VE ao primeiro ecocardiograma. Já a fração de ejeção encontrava-se significativamente diminuída no grupo de pacientes que evoluíram com remodelação ventricular quando comparados aos pacientes com ausência de remodelação ventricular em 6 meses ($0,43 \pm 0,10$ versus $0,55 \pm 0,10$, $p=0,007$). A avaliação da velocidade miocárdica sistólica pelo Doppler tissular também mostrou diferença entre os grupos, com valores significativamente menores nos pacientes com remodelação ventricular [anel mitral lateral, $8,87 \pm 3,06$ versus $11,5 \pm 2,17$, $p=0,037$ e anel mitral medial, $8,00$ (5,98-9,23) versus $10,5$ (10,0-11,0), $p=0,002$].

Tabela 5 - Parâmetros morfológicos e de função sistólica ao ecocardiograma inicial conforme presença ou ausência de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Parâmetro ecocardiográfico	Remodelação presente (n=18)	Remodelação ausente (n=11)	Valor de p
Diâmetro AE (mm)	42,3 ± 6,29	41,5 ± 4,21	0,716
Diâmetro diastólico VE (mm)	49,3 ± 6,47	50,6 ± 3,76	0,540
Diâmetro sistólico VE (mm)	32,4 ± 5,87	33,1 ± 2,62	0,712
Volume diastólico VE (ml)	126 ± 49,3	132 ± 29,4	0,716
Volume sistólico VE (ml)	37,4 ± 20,1	37,0 ± 8,70	0,956
Espessura SIV (mm)	11,4 ± 2,24	10,8 ± 1,93	0,425
Espessura PP (mm)	11,1 ± 1,80	10,7 ± 1,71	0,588
Massa do VE (g)	216 ± 82,2	210 ± 67,3	0,828
Fração de ejeção	0,43 ± 0,10	0,55 ± 0,10	0,007
Débito cardíaco (l/min)	4,52 ± 1,38	4,66 ± 0,77	0,769
Doppler tissular			
anel mitral lateral S (cm/s)	8,87 ± 3,06	11,5 ± 2,17	0,037
anel mitral medial S (cm/s)	8,00 (5,98 - 9,23)	10,5 (10,0 - 11,0)	0,002

Dados apresentados em média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25 - 75%. AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; SIV, septo interventricular; PP, parede posterior; S, velocidade miocárdica sistólica.

Tabela 6 - Parâmetros de função diastólica ao ecocardiograma inicial conforme presença ou ausência de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Parâmetro ecocardiográfico	Remodelação presente (n=18)	Remodelação ausente (n=11)	Valor de p	
Volume do AE (ml)	68,9 ± 49,8	79,4 ± 29,2	0,573	
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	
TDE (ms)	178 ± 56,6	230 ± 47,2	0,025	
TRIV (ms)	111 (90,0 - 126)	116 (104 - 124)	0,651	
Doppler tissular				
Anel mitral lateral	E' (cm/s)	8,53 ± 2,39	12,7 ± 2,83	0,002
	A' (cm/s)	12,0 (9,15 - 15,7)	16,0 (15,0 - 17,0)	0,019
	E'/A'	0,69 (0,62 - 0,73)	0,75 (0,67 - 0,81)	0,218
	E/E'	9,44 (5,84 - 10,9)	4,72 (4,63 - 5,70)	0,015
Anel mitral medial	E' (cm/s)	8,00 (5,33 - 8,23)	11,0 (10,0 - 12,0)	< 0,001
	A' (cm/s)	11,0 (8,78 - 13,8)	14,0 (13,0 - 15,0)	0,025
	E'/A'	0,64 (0,48 - 0,68)	0,74 (0,73 - 0,85)	0,005
	E/E'	10,7 (7,38 - 14,0)	5,75 (5,18 - 7,13)	0,008

Dados apresentados em média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25 - 75%. AE, átrio esquerdo; E, pico precoce da velocidade de fluxo transmitral; A, pico tardio da velocidade de fluxo transmitral; TDE, tempo de desaceleração da onda E; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; E', velocidade miocárdica diastólica inicial; A', velocidade miocárdica diastólica final.

Conforme apresentado na tabela 6, vários parâmetros avaliados mostraram presença de disfunção diastólica do VE nos dois grupos de pacientes estudados. O valor médio do volume do AE estava elevado, a relação onda E/onda A do fluxo transmitral foi menor que 1 e os valores médios do TRIV estavam aumentados em ambos os grupos, indicando presença de alteração do relaxamento do VE (disfunção diastólica tipo I). Todos esses achados foram estatisticamente semelhantes entre os grupos. Os valores médios encontrados para o TDE eram significativamente superiores no grupo de pacientes com ausência de remodelação ventricular ($178 \pm 56,6$ versus $230 \pm 47,2$, $p=0,025$).

Os parâmetros avaliados pelo Doppler tecidual confirmam a existência da disfunção diastólica tipo I do VE e revelam diferença

estatisticamente significante entre os grupos, sugerindo maior gravidade da disfunção diastólica no grupo com remodelação ventricular. Dados obtidos no anel mitral lateral mostram que os valores absolutos das ondas E' e A' diferiram significativamente entre os grupos, embora a relação E'/A' tenha sido semelhante, com mediana de 0,69 (0,62 - 0,73) no grupo remodelação presente e 0,75 (0,67 - 0,81) no grupo remodelação ausente ($p=0,218$). Ainda na região mitral lateral, a relação E/E' apresentava-se elevada nos pacientes com remodelação ventricular e normal nos pacientes sem remodelação [mediana de 9,44 (5,84 - 10,9) versus 4,72 (4,63 - 5,70), $p=0,015$]. Observa-se o mesmo comportamento dos achados do Doppler tissular da porção medial do anel mitral; nessa região, além dos valores absolutos das ondas E' e A' apresentarem diferença estatística entre os grupos, a relação E'/A' também foi significativamente diferente, com mediana de 0,64 (0,48 - 0,68) no grupo remodelação ventricular e 0,74 (0,73 - 0,85) no grupo remodelação ausente ($p=0,005$). Da mesma forma, a mediana da relação E/E' mitral medial estava aumentada (10,7, 7,38 - 14,0) nos pacientes remodelados e normal (5,75, 5,18 - 7,13) nos pacientes não remodelados, com $p=0,008$.

Os achados apresentados nas tabelas 7 e 8 são referentes ao ecocardiograma realizado após 6 meses de seguimento dos pacientes estudados. A tabela 7 mostra que os pacientes com remodelação ventricular tiveram tendência em apresentar maiores diâmetros diastólicos do VE quando comparados aos pacientes sem remodelação ventricular ($55,1 \pm 7,30$ mm versus $50,4 \pm 3,27$ mm, $p=0,054$); entretanto, os volumes diastólicos do VE foram estatisticamente semelhantes entre os grupos [154 ml (118 - 231) versus 133 ml (114 - 139), $p=0,100$]. O grupo remodelação ventricular apresentou valores do diâmetro sistólico e do volume sistólico do VE significativamente superiores aos encontrados no grupo remodelação ventricular ausente [diâmetro sistólico do VE, 37,1 mm (32,4 - 45,1) versus 32,1 mm (31,0 - 33,8), $p=0,022$ e volume sistólico do VE 51,1 ml (34,0 - 91,4) versus 33,1 ml (29,8 - 38,5), $p=0,022$].

A espessura do SIV foi significativamente menor no grupo com remodelação ventricular ($9,26 \pm 1,88$ mm versus $10,7 \pm 1,54$ mm, $p=0,037$) assim como a fração de ejeção do VE ($0,48 \pm 0,09$ versus $0,56 \pm 0,09$, $p=0,026$).

O diâmetro do AE, espessura da PP, massa do VE e débito cardíaco foram estatisticamente semelhantes entre os grupos.

Da mesma maneira que no ecocardiograma inicial, os achados do ecocardiograma final mostraram a presença de disfunção diastólica do VE em ambos os grupos (tabela 8). Os valores do volume do AE e TRIV permaneceram aumentados nos dois grupos enquanto a mediana da relação E/A do fluxo transmitral foi de 1,02 (0,73 - 1,57) nos pacientes com remodelação ventricular e 0,83 (0,67 - 0,93) nos pacientes com ausência de remodelação ($p=0,188$); a presença da relação E/A maior que 1 no grupo remodelação ventricular revelou piora da disfunção diastólica nesses pacientes, pois evoluíram para disfunção diastólica tipo II após 6 meses de seguimento.

A avaliação do Doppler tissular mostrou que a relação E'/A' permaneceu alterada (menor que 1) nas porções lateral e medial do ânulo mitral nos dois grupos de pacientes, não havendo diferença estatística significativa entre eles [mitral lateral, 0,86 (0,78 - 1,43) versus 0,77 (0,70 - 0,88), $p=0,108$ e mitral medial, $0,75 \pm 0,15$ versus $0,76 \pm 0,13$, $p=0,970$]. Já os índices E/E' apresentaram-se dentro dos limites da normalidade nas duas regiões avaliadas em ambos os grupos; no anel mitral medial, os valores do índice E/E' foram significativamente maiores nos pacientes remodelados em comparação aos não remodelados [8,20 (7,11 - 10,3) versus 5,83 (4,80 - 7,40), $p=0,015$] enquanto que, no anel mitral lateral, os valores foram estatisticamente semelhantes entre os grupos ($7,34 \pm 2,76$ versus $5,29 \pm 2,53$, $p=0,063$). Esses achados confirmam o diagnóstico de disfunção diastólica do VE à avaliação ecocardiográfica final.

Tabela 7 - Parâmetros morfológicos e de função sistólica ao ecocardiograma final conforme presença ou ausência de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Parâmetro ecocardiográfico	Remodelação presente (n=18)	Remodelação ausente (n=11)	Valor de p
Diâmetro AE (mm)	44,7 ± 5,50	42,1 ± 3,77	0,182
Diâmetro diastólico VE (mm)	55,1 ± 7,30	50,4 ± 3,27	0,054
Diâmetro sistólico VE (mm)	37,1 (32,4 - 45,1)	32,1 (31,0 - 33,8)	0,022
Volume diastólico VE (ml)	154 (118 - 231)	133 (114 - 139)	0,100
Volume sistólico VE (ml)	51,1 (34,0 - 91,4)	33,1 (29,8 - 38,5)	0,022
Espessura SIV (mm)	9,26 ± 1,88	10,7 ± 1,54	0,037
Espessura PP (mm)	10,1 ± 1,35	10,4 ± 1,62	0,532
Massa do VE (g)	209 ± 65,7	204 ± 62,8	0,828
Fração de ejeção	0,48 ± 0,09	0,56 ± 0,09	0,026
Débito cardíaco (l/min)	4,08 (3,40 - 4,80)	3,90 (3,69 - 4,20)	0,829
Doppler tissular			
anel mitral lateral S (cm/s)	8,76 ± 2,43	10,3 ± 2,02	0,108
anel mitral medial S (cm/s)	8,00 (7,00 - 9,00)	9,00 (9,00 - 10,0)	0,101

Dados apresentados em média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25 - 75%. AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; SIV, septo interventricular; PP, parede posterior; S, velocidade miocárdica sistólica.

Tabela 8 - Parâmetros de função diastólica ao ecocardiograma final conforme presença ou ausência de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Parâmetro ecocardiográfico	Remodelação presente (n=18)	Remodelação ausente (n=11)	Valor de p
Volume do AE (ml)	81,3 ± 23,1	76,4 ± 19,8	0,578
Onda E (cm/s)	77,6 ± 21,6	71,5 ± 41,4	0,605
Onda A (cm/s)	72,3 ± 22,5	83,7 ± 27,0	0,235
E/A	1,02 (0,73 - 1,57)	0,83 (0,67 - 0,93)	0,188
TDE (ms)	186 ± 56,1	235 ± 39,6	0,021
TRIV (ms)	116 ± 27,3	123 ± 13,4	0,487
Doppler tissular			
Anel mitral lateral E' (cm/s)	11,3 ± 3,26	12,4 ± 3,32	0,403
A' (cm/s)	11,2 ± 5,05	15,4 ± 3,25	0,028
E'/A'	0,86 (0,78 - 1,43)	0,77 (0,70 - 0,88)	0,108
E/E'	7,34 ± 2,76	5,29 ± 2,53	0,063
Anel mitral medial E' (cm/s)	8,58 ± 2,45	10,4 ± 2,40	0,077
A' (cm/s)	11,3 ± 3,22	13,6 ± 2,34	0,064
E'/A'	0,75 ± 0,15	0,76 ± 0,13	0,970
E/E'	8,20 (7,11 - 10,3)	5,83 (4,80 - 7,40)	0,015

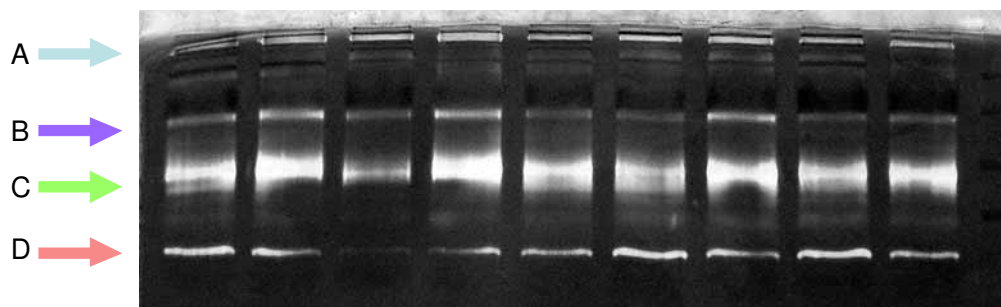
Dados apresentados em média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25 - 75%. AE, átrio esquerdo; E, pico precoce da velocidade de fluxo transmitral; A, pico tardio da velocidade de fluxo transmitral; TDE, tempo de desaceleração da onda E; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; E', velocidade miocárdica diastólica inicial; A', velocidade miocárdica diastólica final.

Atividade das metaloproteases

O zimograma obtido para a quantificação das MMP-2 e -9 nas amostras sanguíneas dos pacientes estudados está apresentado na figura 1. Foram detectadas bandas de atividade gelatinolítica referentes aos seguintes pesos moleculares: 225 kDa correspondente ao homodímero da pró-MMP-9, 130 kDa correspondente ao complexo da pró-MMP-9 com a enzima lipocalina associada a gelatinase neutrofílica (NGAL), 92 kDa correspondente à pró-MMP-9 e, por fim, 64 kDa correspondente à forma ativa da MMP-2. Para análise, foi calculada a relação entre a concentração sérica de cada uma das formas obtidas no zimograma e a soma total das concentrações de todas as formas da MMP-2 e MMP-9. Esta relação foi utilizada para a caracterização dos grupos em estudo.

Os níveis séricos do homodímero da pró-MMP-9 estão representados na figura 2 e foram semelhantes nos pacientes com presença ou ausência de remodelação ventricular ($14,7 \pm 5,15$ versus $11,4 \pm 3,99$, $p=0,082$). Conforme apresentado pela figura 3, em relação ao complexo da pró-MMP-9 com a enzima NGAL, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($7,76 \pm 3,30$ versus $9,40 \pm 4,03$, $p=0,243$).

Conforme mostrado pelas figuras 4 e 5, os pacientes que evoluíram com remodelação ventricular após o IAM apresentaram níveis séricos significativamente menores da pró-MMP-9 e significativamente maiores da forma ativa da MMP-2 em comparação aos pacientes com ausência de remodelação ventricular [MMP-9: $63,5$ ($54,4 - 70,0$) versus $74,2$ ($67,2 - 76,5$), $p=0,007$; MMP-2: $16,4 \pm 7,48$ versus $9,05 \pm 6,06$, $p=0,011$].



- A - Pró-MMP-9 dímero (225 kDa)
- B - Pró-MMP-9 complexo (130 kDa)
- C - Pró-MMP-9 (92 kDa)
- D - MMP-2 ativa (64 kDa)

Figura 1 - Zimografia para a determinação da atividade das metaloproteases 2 e 9 em amostras dos pacientes com infarto agudo do miocárdio. (MMP-9, metaloprotease 9; MMP-2, metaloprotease 2; as bandas correspondentes ao peso molecular de 225 kDa representam o homodímero da pró-MMP-9; as bandas correspondentes ao peso molecular de 130 kDa representam complexos da pró-MMP-9 com lipocalina associada a gelatinase neutrofilica; a banda correspondente ao peso molecular de 92 kDa representa a pró-MMP-9 e a banda correspondente ao peso molecular de 64 kDa representa a forma ativa da MMP-2).

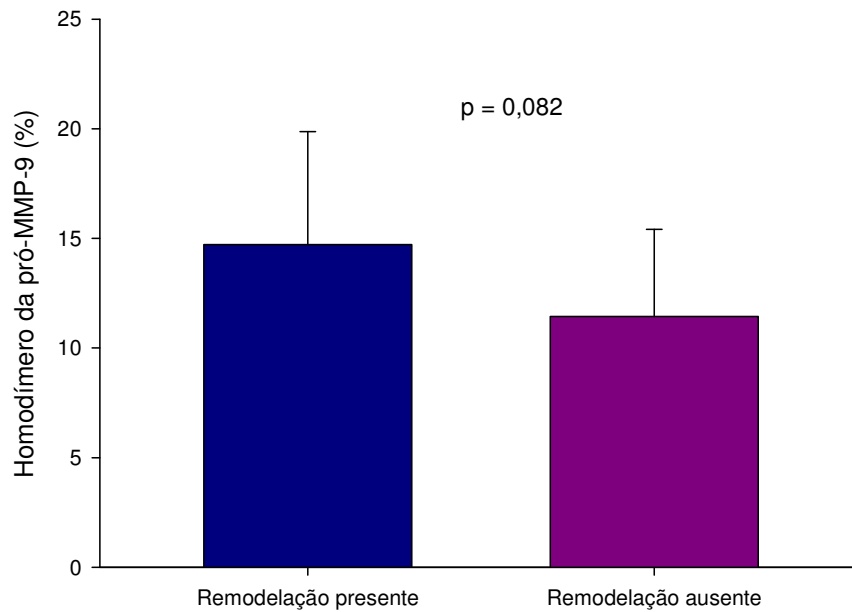


Figura 2 - Níveis do homodímero da pró-MMP-9 (225 kDa) de acordo com a presença de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

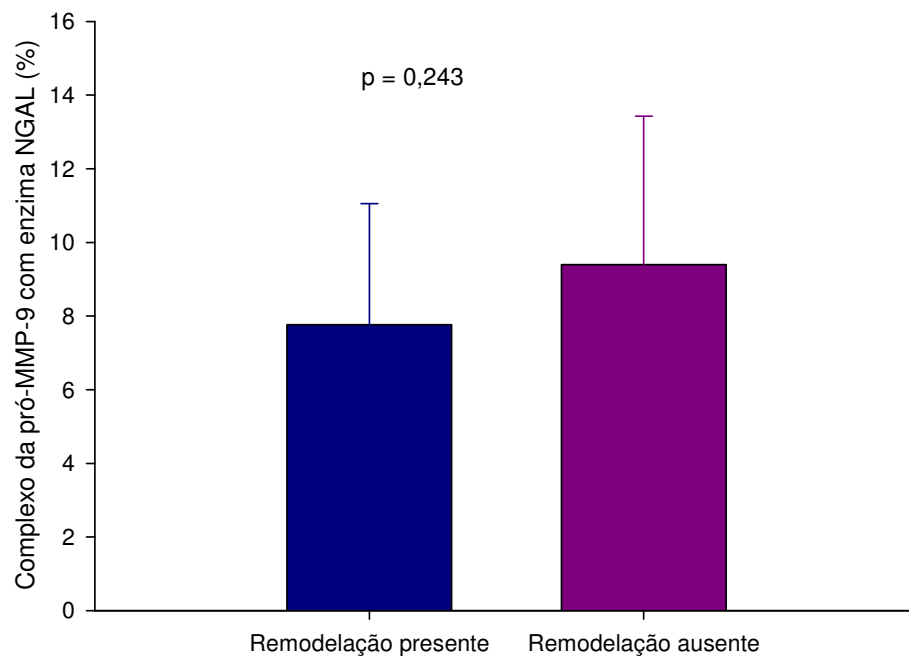


Figura 3 - Níveis do complexo da pró-MMP-9 com lipocalina associada a gelatinase neutrofílica (130 kDa) de acordo com a presença de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

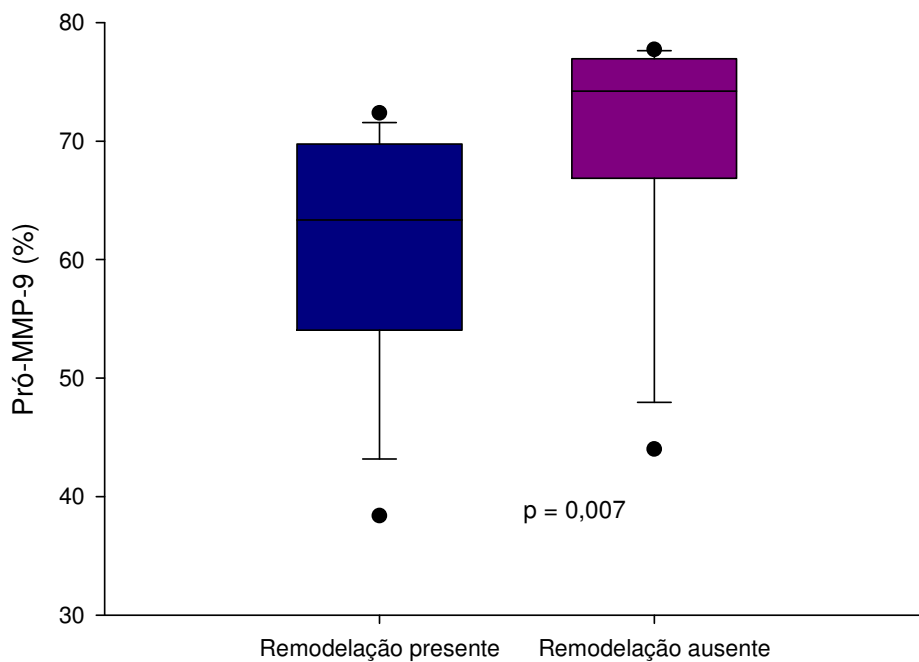


Figura 4 - Níveis da pró-MMP-9 (92 kDa) de acordo com a presença de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

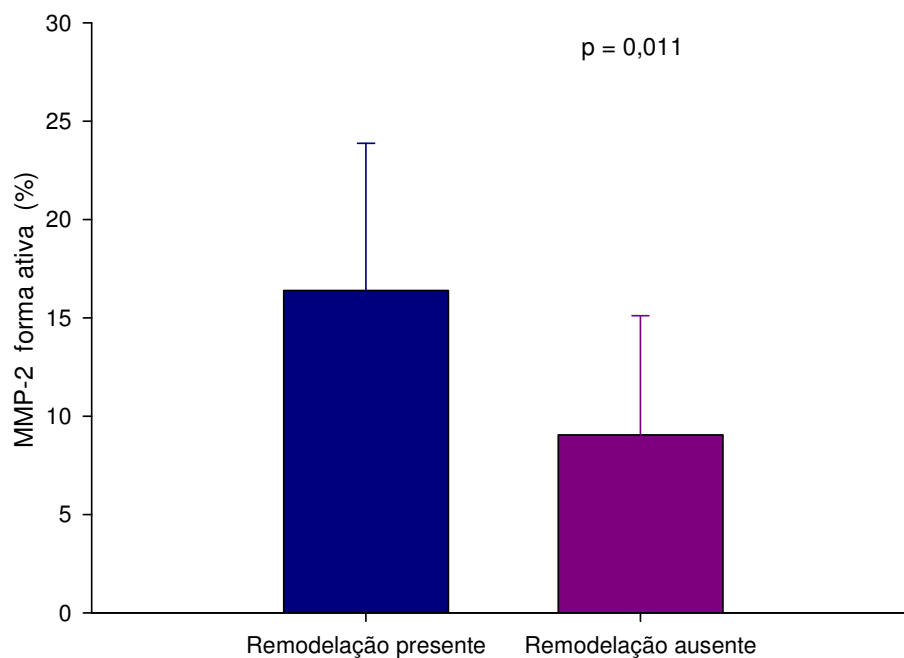


Figura 5 - Níveis da forma ativa da MMP-2 (64 kDa) de acordo com a presença de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.

Regressão logística multivariada

A associação existente entre níveis séricos das MMP-9 e MMP-2 com a ocorrência de remodelação ventricular 6 meses após o IAM foi estudada pelo modelo de regressão logística multivariada. Foram introduzidos, neste modelo, fatores prognósticos bem estabelecidos para o desenvolvimento de remodelação ventricular pós IAM: idade, tamanho do IAM representado pelo pico de CPK, fração de ejeção ao ecocardiograma inicial e incidência de ICC durante internação hospitalar. Dentre esses fatores, somente a idade foi estatisticamente semelhante entre os grupos; as demais variáveis estavam associadas à remodelação ventricular na análise univariada com $p < 0,05$.

A tabela 9 detalha os resultados da regressão logística multivariada. Níveis da pró-MMP-9 permaneceram significativamente associados à remodelação ventricular pós-IAM, comportando-se como fator protetor da remodelação (cada aumento de uma unidade nos níveis da pró-MMP-9 correspondeu à redução de 35% na chance de ocorrência de remodelação ventricular). Níveis da forma ativa da MMP-2 também foram preditores independentes da remodelação ventricular pós-IAM, sendo que cada aumento de uma unidade dos níveis da MMP-2 correspondeu a aumento de 39% na chance de desenvolver dilatação ventricular em 6 meses.

Tabela 9 - Níveis de metaloproteases 2 e 9 como preditores independentes de remodelação ventricular 6 meses após o infarto agudo do miocárdio pela análise de regressão logística multivariada.

Variável	O.R. (IC 95%)	Valor de p
Homodímero da pró-MMP-9 *	1,53 (0,96 - 2,07)	0,077
Complexo da pró-MMP-9 + NGAL *	0,70 (0,45 - 1,10)	0,119
Pró-MMP-9 *	0,74 (0,55 - 0,99)	0,044
MMP-2 (forma ativa) *	1,39 (1,03 - 1,88)	0,033

* Corrigido pelas variáveis idade, pico de CPK, ocorrência de insuficiência cardíaca e fração de ejeção ao ecocardiograma inicial no modelo de regressão multivariada.
(O.R., odds ratio; MMP-9, metaloprotease 9; MMP-2, metaloprotease 2; NGAL, lipocalina associada a gelatinase neutrofílica)

6. DISCUSSÃO

Os principais achados do nosso estudo foram as associações encontradas entre os níveis séricos das enzimas MMP-2 e -9 durante a fase aguda do IAM com a ocorrência de remodelação ventricular após 6 meses. Os níveis aumentados da pró-MMP-9 associaram-se de maneira independente com preservação dos volumes diastólicos e/ou sistólicos do VE após o IAM. Adicionalmente, os níveis aumentados da forma ativa da MMP-2 foram preditores independentes da remodelação ventricular 6 meses após IAM.

O desenvolvimento de remodelação ventricular está associado com pior prognóstico pós-IAM. Alterações que ocorrem na estrutura, geometria e função do VE determinam diversas consequências clínicas como ocorrência de arritmias, formação de aneurismas, ruptura ventricular e desenvolvimento de insuficiência cardíaca, culminando com aumento da mortalidade (Zornoff et al., 2009). Dentre os inúmeros processos fisiopatológicos envolvidos na remodelação ventricular, o papel da matriz extracelular do tecido cardíaco é de fundamental importância. A degradação da matriz extracelular, principalmente das fibras colágenas que funcionam como rede de sustentação para os componentes do miocárdio, contribui para as modificações estruturais e geométricas do VE após IAM. As metaloproteases são uma grande família de endoproteases responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular sob condições normais e patológicas. Fazem parte desta família as gelatinases, que são representadas pelas MMP-2 e -9. A regulação da atividade das MMP é feita por meio da transcrição gênica, transformação dos zimogênios inativos em formas enzimáticas ativas e pela inibição das enzimas pelos TIMPs.

Nossos resultados mostraram que níveis aumentados da pró-MMP-9 obtidos no período de 12 a 72 horas após o IAM foram preditores de preservação dos volumes ventriculares após 6 meses da oclusão coronariana. Aparentemente contrário ao papel fisiopatológico esperado para a MMP-9 na remodelação pós-IAM, este achado poderia ser explicado pela modulação da atividade das metaloproteases. Assim, maiores níveis de pró-MMP-9 observados nos pacientes que evoluíram com manutenção dos volumes ventriculares indicam que pode ter ocorrido baixa transformação da pró-MMP-9 em formas enzimáticas ativas e/ou que a ação proteolítica da MMP-9 tenha sido inibida pela formação de complexos

com os TIMPs neste grupo. Por outro lado, o achado de níveis aumentados da MMP-2 como preditores de remodelação está compatível com nossa hipótese.

O papel das MMP-2 e -9 após o IAM foi avaliado por estudos experimentais e clínicos, procurando-se investigar a relação entre a atividade destas enzimas nas fases aguda e subaguda do IAM com a ocorrência de desfechos como ICC, recorrência de infarto e óbito a curto e longo prazos.

Utilizando modelo experimental de infarto em ratos, Peterson e colaboradores (2000) mostraram que a atividade tecidual das MMP-2 e -9 já está significativamente aumentada na primeira semana após oclusão coronariana e seus níveis permaneceram elevados durante a progressão da dilatação ventricular e aparecimento de ICC. Adicionalmente, a inibição farmacológica não seletiva das metaloproteases pelo composto CP-471,474 atenuou a remodelação ventricular após o infarto em camundongos, com redução da dilatação ventricular e preservação da fração de ejeção nos animais tratados (Rohde et al., 1999). Da mesma forma, a inibição das metaloproteases pela doxaciлина também preveniu remodelação ventricular em ratos infartados (Villarreal et al., 2003; Camp et al., 2004).

Estudos experimentais com animais geneticamente modificados tiveram resultados semelhantes aos estudos de inibição farmacológica das MMP. Nesse sentido, Ducharme e colaboradores (2000) mostraram diâmetros ventriculares significativamente menores em ratos infartados com deleção para MMP-9; de maneira similar, houve redução da dilatação ventricular e aumento da sobrevivência em ratos com deleção para a MMP-2 (Hayashidani et al., 2003). O conjunto desses resultados sugere a participação das MMP-2 e -9 como moduladoras do processo de remodelação após o infarto.

Os achados do nosso estudo estão em concordância com estes resultados experimentais, uma vez que, em nossa casuística, níveis séricos da forma ativa da MMP-2 foram preditores independentes de remodelação ventricular enquanto maiores níveis da pró-MMP-9 associaram-se de maneira independente com preservação dos volumes do VE.

Em relação aos estudos clínicos que inicialmente avaliaram o comportamento das metaloproteases após evento isquêmico agudo, Kai e

colaboradores (1998) documentaram, pela primeira vez, a ocorrência de elevação plasmática das MMP após síndrome coronariana aguda (SCA), mostrando aumento das MMP-2 e -9 em pacientes que sofreram IAM. Estes autores sugeriram que a atividade destas enzimas teria importante papel na progressão e instabilização das placas ateroscleróticas, o que resultaria no desenvolvimento de SCA. Posteriormente, outros estudos clínicos confirmaram os achados de maior atividade plasmática das MMP-2 e -9 após IAM e também detalharam o comportamento evolutivo temporal destas enzimas (Inokubo et al., 2001; Webb et al., 2006; Kelly et al., 2007; Yasuda et al., 2007).

De forma geral, existe consenso na observação de que os níveis plasmáticos da MMP-2 permanecem constantemente elevados durante pelo menos 5 dias de evolução após infarto (Kai et al., 1998; Squire et al., 2004; Kelly et al., 2007). Em relação ao perfil de elevação da MMP-9, os estudos trazem resultados contrastantes. Kai e colaboradores (1998) mostraram elevação dos níveis plasmáticos de MMP-9 a partir do primeiro dia até pelo menos o terceiro dia após IAM. Webb e colaboradores (2006) relataram importante variação individual, mas com padrão de elevação da MMP-9 do primeiro até o vigésimo oitavo dia após infarto e pico plasmático até o terceiro dia. Resultado semelhante foi encontrado por Yasuda e colaboradores (2007), que documentaram elevação das MMP-9 até o vigésimo segundo dia pós-infarto em amostras colhidas durante cateterização coronariana. Contrariamente, os resultados de Kelly e colaboradores (2007) evidenciaram elevação dos níveis de MMP-9 somente nas primeiras 12h de evolução do IAM, com retorno a níveis semelhantes aos do grupo controle nos dias subsequentes. Em nosso estudo, a coleta das amostras para dosagem das MMP foi realizada no período compreendido entre 12 e 72 horas de evolução do paciente após IAM, na tentativa de diminuir possíveis variações nos níveis plasmáticos decorrentes do perfil temporal da elevação da MMP-9.

As implicações prognósticas das MMP nos desfechos após o IAM foram avaliadas por poucos estudos clínicos. Em relação à MMP-9, estudo de Wagner e colaboradores (2006) mostrou que esta enzima foi preditora independente do aparecimento de ICC durante 2 anos de seguimento após IAM transmural. Embora os níveis da MMP-9 não se associaram à mortalidade em

longo prazo após infarto (Tan et al., 2008; Dhillon et al., 2010), foram preditores de choque cardiogênico e óbito na fase intra-hospitalar em pacientes diabéticos que sofreram IAM (Rodriguez et al., 2008).

Em relação à MMP-2, em estudo que avaliou 1024 pacientes com IAM transmural e subendocárdico, Dhillon e colaboradores (2010) identificaram a MMP-2 como preditora independente de mortalidade após 18 meses de seguimento; ainda neste estudo, não foram evidenciadas associações entre MMP-2 e ocorrência de ICC ou reinfarto.

Portanto, de maneira similar aos resultados de estudos experimentais, a comprovação da elevação das MMP em pacientes após SCA e o surgimento de evidências sobre associações entre MMP-2 e -9 e desfechos clínicos após infarto poderiam sugerir a participação destas enzimas na fisiopatologia da remodelação ventricular pós-IAM.

Até o momento, poucos estudos clínicos avaliaram especificamente as associações entre as MMP e a remodelação ventricular após a oclusão coronariana. A atividade aumentada da MMP-9 foi associada à dilatação ventricular em 3 estudos prospectivos (Squire et al., 2004; Webb et al., 2006; Yasuda et al., 2007). Kelly e colaboradores (2007) avaliaram a MMP-9 como fator prognóstico para a ocorrência de remodelação ventricular e mostraram que níveis elevados da MMP-9 foram preditores de remodelação somente se colhidos nas primeiras 12 horas após o IAM. Ainda neste estudo, os pacientes que mantinham níveis elevados de MMP-9 nos dias subsequentes ao IAM foram associados à relativa preservação da função ventricular.

Contrariamente aos estudos de Kelly e colaboradores (2007), nossos resultados mostraram que os níveis da pró-MMP-9 colhidos após 12 horas de evolução após o IAM foram fatores preditores independentes da preservação dos volumes ventriculares. Assim, mostramos, pela primeira vez, que a forma inativa da MMP-9, especificamente, trouxe informações prognósticas, comportando-se como fator protetor da remodelação após o IAM.

A análise dos estudos clínicos que relacionaram MMP-2 e remodelação ventricular demonstra divergência em seus resultados. Webb e colaboradores (2006) concluíram não haver associação entre os níveis desta

enzima e presença de dilatação ventricular após IAM. Adicionalmente, a MMP-2 não foi preditora de remodelação ventricular em estudo de Kelly e colaboradores (2007). Ao contrário, Squire e colaboradores (2004) mostraram que maiores volumes ventriculares após IAM estavam associados a menores níveis de MMP-2. O único estudo que revelou associação positiva entre aumento da MMP-2 e dilatação ventricular incluiu pequeno número de pacientes com IAM de paredes anterior e inferior, nos quais as amostras sanguíneas para a dosagem das metaloproteases eram obtidas durante cateterismo cardíaco e a avaliação dos volumes do VE era realizada uma única vez por ventriculografia em até 30 dias de evolução. Assim, neste estudo, a MMP-2 não foi avaliada precisamente como preditora de remodelação ventricular (Yasuda et al., 2007).

Portanto, mostramos em nosso estudo, pela primeira vez, que os níveis plasmáticos periféricos da forma ativa da MMP-2 são preditores independentes de remodelação ventricular após IAM de parede anterior pela avaliação de parâmetros ecocardiográficos em 6 meses de seguimento.

Aspecto a ser considerado refere-se ao fato de que a grande variação de resultados encontrados pelos estudos clínicos que relacionaram MMP-2 e -9 com remodelação ventricular pós-IAM poderia ser justificada por alguns fatores, entre eles:

- inclusão de pacientes com diagnóstico de IAM subendocárdico e IAM transmural de parede inferior, pois estes diagnósticos estão relacionados à atenuação do processo de remodelação (61% dos pacientes do estudo de Webb e colaboradores (2006) tinham infarto de parede inferior e 15,4% dos pacientes do estudo de Kelly e colaboradores (2007) apresentavam infarto subendocárdico);
- variação no período de coleta das amostras sanguíneas para determinação das metaloproteases;
- variações relativas ao sexo, pois alguns estudos incluíram mínima parcela de pacientes do sexo feminino, como em Squire e colaboradores (2004) e Kelly e colaboradores (2007);
- variação no período de seguimento e, portanto, no período de reavaliação do tamanho do VE (Yasuda e colaboradores (2007) realizaram seguimento médio

de 22 dias enquanto Webb e colaboradores (2006) e Kelly e colaboradores (2007) reavaliaram seus pacientes após 6 meses em média);

- variação na estratégia de reperfusão a que eram submetidos os pacientes com IAM, pois o tipo e o sucesso do tratamento de reperfusão influenciam o desenvolvimento de remodelação ventricular. Nenhum dos pacientes dos estudos de Squire e colaboradores (2004) e Kelly e colaboradores (2007) foram submetidos à angioplastia primária em contraste com 89% dos pacientes do estudo de Webb e colaboradores (2006);
- diferentes métodos para a determinação das metaloproteases. Webb e colaboradores (2006) utilizaram zimografia enquanto Squire e colaboradores (2004), Kelly e colaboradores (2007) e Yasuda e colaboradores (2007) realizaram imunoenaios.

Vale ainda ressaltar que o único estudo clínico até o momento que avaliou o efeito de um inibidor das MMP para prevenção da remodelação ventricular após IAM teve resultados desapontadores (Rudson et al., 2006). Denominado PREMIER trial, ele consistiu em estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo cego, que avaliou o efeito do composto PG-116800 (inibidor seletivo das MMP 2, 3, 8, 9, 11, 13 e 14) em 253 pacientes com infarto transmural. Após tratamento de 90 dias, não houve diferença estatística significativa no volume diastólico final do VE entre os grupos PG-116800 e placebo. Os autores discutem que o uso das modernas terapias para o tratamento do IAM poderia ter diminuído o potencial terapêutico da inibição das MMP nos pacientes do estudo. Adicionalmente, dose inadequada do PG-116800 poderia ter influenciado os resultados, bem como o fato da medicação ter sido iniciada tardiamente pelos pacientes (em média, 48 horas após o IAM).

Outro importante aspecto a ser observado em nossos resultados foi a alta incidência de remodelação ventricular, apesar do pequeno número de pacientes de nosso estudo. Dos 29 pacientes acompanhados, 18 (62,1%) evoluíram com aumento de pelo menos 15% nos volumes diastólico e/ou sistólico em 6 meses de seguimento. Recentes estudos que avaliaram remodelação ventricular após IAM no contexto das práticas clínicas atuais observaram ocorrência de remodelação ventricular, definida como aumento > 20% no

volume diastólico final do VE, em cerca 30% dos pacientes (Bolognese et al., 2002; Savoye et al., 2006). Estes autores concluíram que a remodelação ventricular permanece bastante freqüente apesar dos avanços no tratamento do IAM.

O tratamento medicamentoso realizado para os pacientes do presente estudo foi bastante agressivo, sendo que todos os pacientes utilizaram aspirina, clopidogrel e estatina e 28 deles (96,5% do total) fizeram uso de IECA e betabloqueador na fase intra-hospitalar. Seis meses após o infarto, 27 pacientes (93,1%) permaneciam em uso de IECA e 23 (79,3%) mantinham o uso de betabloqueador, medicações que comprovadamente atenuam o desenvolvimento da remodelação ventricular (Pfeffer et al., 1988; St John Sutton et al., 1994; MERIT-HF study group, 1999; Dargie et al., 2001). Espironolactona também tem ação estabelecida em atenuar o processo de remodelação após infarto (Hayashi et al., 2003), sendo utilizada por 10 pacientes (34,5%) na fase aguda e por 8 pacientes (27,6%) após 6 meses de seguimento.

Em relação à terapia de reperfusão, apenas 2 pacientes (6,9% do total) não foram submetidos a nenhuma estratégia de reperfusão. A maioria dos pacientes foi reperfundida por meio de angioplastia primária (19 pacientes - 65,5%), com bons resultados angiográficos finais avaliados pelo fluxo TIMI. Os efeitos favoráveis da reperfusão precoce e sustentada na remodelação ventricular encontram-se bem estabelecidos na literatura (The GUSTO angiographic investigators, 1993; Waldecker et al., 1998), bem como a superioridade da angioplastia primária em relação à trombólise se realizada em tempo hábil especialmente nos pacientes com ICC e tempo prolongado de dor torácica (Zijlstra et al., 1999; Boden et al., 2007).

Portanto, a despeito da terapêutica agressiva, vários fatores influenciaram a elevada ocorrência de remodelação ventricular em nossa casuística. A inclusão de pacientes que apresentavam infarto de parede anterior foi um dos fatores contributivos, pois esta localização favorece a remodelação ventricular (Gaudron et al., 1993). Adicionalmente, a presença de grandes infartos, fração de ejeção diminuída ao ecocardiograma inicial e ocorrência de ICC na fase intra-hospitalar foram bastante freqüentes na população em estudo e associaram-se positivamente com aparecimento de remodelação ventricular em 6

meses ($p < 0,05$). Estas variáveis têm sido identificadas na literatura como preditoras de dilatação do VE após IAM (Gaudron et al., 1993; Neskovic et al., 1999; Mollema et al., 2007) e foram utilizadas no modelo de regressão logística multivariada para análise da associação entre MMP-2 e -9 e remodelação ventricular.

Assim, no presente estudo, comprovamos o papel das MMP-2 e -9 como fatores prognósticos independentes do desenvolvimento de remodelação ventricular. Nesse sentido, a dosagem sérica das MMP poderia ser incorporada à rotina de avaliação dos pacientes na fase aguda do IAM com o intuito de trazer informações prognósticas adicionais para melhor identificar pacientes com maiores chances de remodelar. A seleção precoce e correta deste grupo de pacientes de alto risco permitiria a realização de acompanhamento diferenciado, com intensificação do seguimento clínico e uso de estratégias terapêuticas mais agressivas. Além disso, torna-se ainda mais evidente a necessidade de intensificação das pesquisas para inibição farmacológica ou genética das MMP com o intuito de atenuar o processo de remodelação após o IAM.

7. CONCLUSÃO

O conjunto dos nossos resultados permitiu as seguintes conclusões:

- O nível sérico aumentado da pró-MMP-9 foi preditor independente da preservação dos volumes diastólicos e/ou sistólicos do VE após infarto de parede anterior;
- O nível sérico aumentado da forma ativa da MMP-2 foi preditor independente da ocorrência de remodelação ventricular após infarto de parede anterior.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2006. **Diabetes care**, v. 29, p. S4-S42, 2006.
- BODEN W.E.; EAGLE K.; GRANGER C.B. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction - a comprehensive review of contemporary management options. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 50, p. 917-29, 2007.
- BOLOGNESE L.; NESKOVIC A.N.; PARODI G. et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty - patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. **Circulation**, v. 106, p. 2351-7, 2002.
- BRADFORD M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytic Biochem.**, v. 72, p. 248-59, 1976.
- CAMP T.M.; TYAGI S.C.; ARU G.M.; HAYDEN M.R.; MEHTA J.L. Doxycycline ameliorates ischemic and border-zone remodeling and endothelial dysfunction after myocardial infarction in rats. **J. Heart Lung Transplant.**, v. 23, p. 729-36, 2004.
- CHAKRABORTI S.; MANDAL M.; DAS S.; MANDAL A.; CHAKRABORTI T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 253, p. 269-85, 2003.
- COHN J.N.; FERRARI R.; SHARPE N. et al. Cardiac Remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 35, p. 569-82, 2000.
- DARGIE H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. **Lancet**, v. 357, p. 1385-90, 2001.
- DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 88, p. 2-19, 2007.

DHILLON O.S.; KHAN S.Q.; NARAYAN H.K. et al. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome. **Clin. Sci.**, v. 118, p. 249-57, 2010.

DUCHARME A.; FRANTZ S.; AIKAWA M. et al. Target deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. **J. Clin. Invest.**, v. 106, p. 55-62, 2000.

EATON L.W.; BULKLEY B.H. Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model. **Circ. Res.**, v. 49, p. 80-8, 1981.

ETOH T.; JOFFS C.; DESCHAMPS A.M. et al. Myocardial and interstitial matrix metalloproteinase activity after acute myocardial infarction in pigs. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 281, p. H-987-94, 2001.

GAUDRON P.; EILLES C.; KUGLER I.; ERTL G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. **Circulation**, v. 87, p. 755-63, 1993.

GOTTDIENER J.S.; BEDNARZ J.; DEVEREUX R.B. et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 17, p. 1086-119, 2004.

HAYASHI M.; TSUTAMOTO T.; WADA A. et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 107, p. 2559-65, 2003.

HAYASHIDANI S.; TSUTSUI H.; IKEUCHI M. et al. Targeted deletion of MMP-2 attenuates early LV rupture and late remodeling after experimental myocardial infarction. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 285, p. H 1229-35, 2003.

HOCHMAN J.S.; BULKLEY B.H. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. **Circulation**, v. 65, p. 1446-50, 1982.

HUDSON M.P.; ARMSTRONG P.W.; RUZYLLLO W. et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction. Results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 48, p. 15-20, 2006.

HUNG C.L.; VERMA A.; UNO H. et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling and prognosis after myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 56, p. 1812-22, 2010.

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.**, v. 141, p. 211-7, 2001.

KAI H.; IKEDA H.; YASUKAWA H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 e -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 32, p. 368-72, 1998.

KELLY D.; COCKERILL G.; NG L.L. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. **Eur. Heart J.**, v. 28, p. 711-8, 2007.

KORUP E.; DALSGAARD D.; NYVAD O.; JENSEN T.M.; TOFT E.; BERNING J. Comparisons of degrees of ventricular dilatation within 3 hours and up to 6 days after onset of first acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 80, p. 449-53, 1997.

LAMBERT E.; DASSÉ E.; HAYE B.; PETITFRÈRE E. TIMPs as multifacial proteins. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, v. 49, p. 187-98, 2004.

LANG R.M.; BIERIG M.; DEVEREUX R.B. 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.**, v. 18, p. 1440-63, 2005.

LEE K.L.; WOODLIEF L.H.; TOPOL E.J. et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. **Circulation**, v. 91, p. 1659-68, 1995.

MAHON N.G.; O'RORKE C.; CODD M.B.; MCCANN H.A.; MCGARRY K.; SUGRUE D.D. Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. **Heart**, v. 81, p. 478-82, 1999.

MANN D.L. Pathophysiology of Heart Failure. In: LIBBY P.; BONOW R.O.; MANN D.L.; ZIPES D.P.; BRAUNWALD E. **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine 8th ed.** Ed. Elsevier Saunders, 2008. p. 541-60.

MATSUBARA B.B.; ZORNOFF L.A.M. Matriz colágena intersticial e sua relação com a expansão miocárdica no infarto agudo. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 64, p. 559-63, 1995.

MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). **Lancet**, v. 353, p. 2001-7, 1999.

MOLLEMA S.A.; LIEM S.S.; SUFFOLETTO M.S. et al. Left ventricular dyssynchrony acutely after myocardial infarction predicts left ventricular remodeling. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 50, p. 1532-40, 2007.

NESKOVIC A.N.; OTASEVIC P.; BOJIC M.; POPOVIC A.D. Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation after myocardial infarction: a closer look into an old clinical classification. **Am. Heart J.**, v. 137, p. 361-7, 1999.

PETERSON J.T.; LI H.; DILLON L.; BRYANT J.W. Evolution of matrix metalloprotease and tissue inhibitor expression during heart failure progression in the infarcted rat. **Cardiovasc. Res.**, v. 46, p. 307-15, 2000.

PFEFFER M.A.; LAMAS G.A.; VAUGHAN D.E.; PARISI A.F.; BRAUNWALD E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 319, p. 80-6, 1988.

PFEFFER M.A.; BRAUNWALD E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. **Circulation**, v. 81, p. 1161-72, 1990.

RODRIGUES A.D.; GONZALES P.A.; GONZALES M.J.G.; KASKI J.C. 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**, v. 196, p. 365-71, 2008.

ROGER V.L.; GO A.S.; LLOYD-JONES D.M. et al. Heart disease and stroke statistics - 2011 update. A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, p. e18-209, 2011.

ROGERS W.J.; CANTO J.G.; LAMBREW C.T. et al. Temporal trends in the treatment of over 1,5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 36, p. 2056-63, 2000.

ROHDE L.E.; DUCHARME A.; ARROYO L.H. et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. **Circulation**; v. 99, p. 3063-70, 1999.

ROSAMOND W.D.; CHAMBLESS L.E.; FOLSOM A.R. et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 861-7, 1998.

SAVOYE C.; EQUINE O.; TRICOT O. et al. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] Study Group). **Am. J. Cardiol.**, v. 98, p. 1144-9, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDOS DA OBESIDADE. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 84, p. 1-28, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, p. 4-48, 2006.

SPINALE F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. **Physiol. Rev.**, v. 87, p. 1285-342, 2007.

SQUIRE I.B.; EVANS J.; NG L.L.; LOFTUS I.M.; THOMPSON M.M. 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.**, v. 10, p. 328-33, 2004.

ST JOHN SUTTON M.; PFEFFER M.A.; PLAPPERT T. et al. Quantitative two-dimensional ecocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. **Circulation**, v. 89, p. 68-75, 1994.

SWYNGHEDAUW B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. **Physiol. Rev.**, v. 79, p. 215-62, 1999.

TAN J.; HUA Q.; GAO J.; FAN Z.X. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, soluble CD₄₀ ligand, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. **Clin. Cardiol.**, v. 31, p. 413-8, 2008.

TESSONE A., FEINBERG M.S., BARBASH I.M. Effect of matrix metalloproteinase inhibition by doxycycline on myocardial healing and remodeling after myocardial infarction. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, v. 19, p. 383-90, 2005.

THE GUSTO ANGIOGRAPHIC INVESTIGATORS. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survivor after acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 1615-22, 1993.

THE MULTICENTER POSTINFARCTION RESEARCH GROUP. Risk stratification and survival after myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 309, p. 331-6, 1983.

TIMI STUDY GROUP. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. **N. Engl. J. Med.**, v. 312, p. 932-6, 1985.

TUNSTALL-PEDOE H.; KUULASMAA K.; AMOYEL P.; ARVEILER D.; RAJAKANGAS A.M.; PAKAK A. A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. **Circulation**, v. 90, p. 583-612, 1994.

TYAGI S.C.; MATSUBARA L.; WEBER K.T. Direct extraction and estimation of collagenase(s) activity by zymography in microquantities of rat myocardium and uterus. **Clin. Biochem.**, v. 26, p. 191-8, 1993.

TYAGI S.C.; CAMPBELL S.E.; REDDY H.K.; TJAHJA E.; VOELKER D.J. Matrix metalloproteinase activity expression in infarcted, noninfarcted and dilated cardiomyopathic human hearts. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 155, p. 13-21, 1996.

VANHOUTTE D.; SCHELLINGS M.; PINTO Y.; HEYMANS S. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window. **Cardiovasc. Res.**, v. 69, p. 604-13, 2006.

VILLARREAL F.J.; GRIFFIN M.; OMENS J.; DILLMANN W.; NGUYEN J.; COVELL J. Early short-term treatment with doxycycline modulates postinfarction left ventricular remodeling. **Circulation**, v. 108, p. 1487-92, 2003.

WAGNER D.R.; DELAGARDELLE C.; ERNENS I.; ROUY D.; VAILLANT M.; BEISSEL J. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. **J. Card. Fail.**, v. 12, p. 73-6, 2006.

WALDECKER B.; WOLFGANG W.; HABERBOSCH W.; VOSS R.; HEIZMANN H.; TILLMANN H. Long-term follow-up after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 32, p. 1320-5, 1998.

WEBB C.S.; BONNEMA D.D.; AHMED H. et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction - relation to left ventricular remodeling. **Circulation**, v. 114, p. 1020-7, 2006.

WHITE H.M.; NORRIS R.M.; BROWN M.A.; BRANDT P.W.; WHITLOCK R.M.; WILD C.J. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. **Circulation**, v. 76, p. 44-51, 1987.

WILSON E.M., MOAINIE S.L.; BASKIN J.M. et al. Region and type specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling. **Circulation**, v. 107, p. 2857-63, 2003.

YASUDA S.; MIYAZAKI S.; KINOSHITA H. 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.**, v. 112, p. 43-9, 2007.

ZIJLSTRA F.; HOORNTJE J.C.A.; BOER M.J. et al. Long-term benefits of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, p. 1413-9, 1999.

ZORNOFF L.A.M.; PAIVA S.A.R.; DUARTE D.R.; SPADARO J. Remodelação pós-infarto do miocárdio: conceitos e implicações clínicas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 92, p. 157-64, 2009.

9. ANEXOS

Botucatu, 05 de novembro de 2.007

OF. 449/2007-CEP

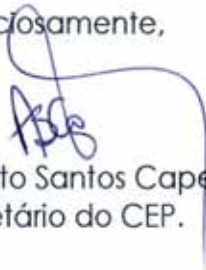
Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Leonardo Antonio Mamede Zornoff
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezado Dr. Sérgio,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP informo que o Projeto de Pesquisa **"Papel da obesidade na remodelação ventricular pós infarto agudo do miocárdio"** que será conduzido por Ana Lúcia Cogni, orientada por Vossa Senhoria, com a colaboração dos Drs. Beatriz Bojikian Matsubara - Katashi Okoshi - Elaine Farah e Ricardo Mattos Ferreira, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/11/2007.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP **"Relatório Final de Atividades"**.

Atenciosamente,




Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa "Papel da obesidade na remodelação ventricular pós infarto agudo do miocárdio", aprovado pelo CEP em 05/11/2007, teve seu título alterado para "Avaliação das metaloproteases 2 e 9 séricas como preditoras da remodelação ventricular seis meses após infarto agudo do miocárdio", sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Tese de Doutorado.

Botucatu, 30/05/2011


.....

Ana Lúcia Cogni
Aluna


.....

Prof. Dr. Leonardo Antonio Mamede Zornoff

Orientador

Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica