

Expressão dos níveis plasmáticos de metaloproteinases e seus inibidores em pacientes com aneurisma da aorta abdominal

Expression of plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with abdominal aortic aneurysm

Vanessa Souza Silva Medrado¹ , Domingos Sávio de Oliveira e Silva¹ , Leonardo Alves Santos¹ ,

Luana Macedo da Silva Nascimento¹ , Rodrigo Mendes² , Pedro Pereira Tenório³ 

Como citar: Medrado VSS, Silva DSO, Santos LA, Nascimento LMS, Mendes R, Tenório PP. Expressão dos níveis plasmáticos de metaloproteinases e seus inibidores em pacientes com aneurisma da aorta abdominal. J Vasc Bras. 2025;24:e20250135. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202501351>

Ao Editor,

Lemos com grande interesse o artigo de Leite et al.¹, intitulado “Expressão dos níveis plasmáticos de MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 em pacientes com aneurisma da aorta abdominal”, publicado no Jornal Vascular Brasileiro. O estudo aborda uma temática de elevada relevância na cirurgia vascular, especialmente no que diz respeito ao papel de biomarcadores circulantes no seguimento pós-reparo endovascular de aneurismas (EVAR). Os autores merecem reconhecimento pelo desenho prospectivo, pelo acompanhamento de 6 meses e pela inclusão de um grupo controle, que contribui para a robustez metodológica do trabalho. A demonstração de níveis aumentados de metaloproteinases de matriz (MMPs) e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) após EVAR, independentemente da presença de *endoleak*, oferece uma importante perspectiva sobre a resposta biológica à exclusão endovascular do aneurisma. Conforme já apontado por McMillan e Pearce², níveis elevados de MMPs estão associados à degradação da parede aórtica, e o presente estudo amplia esse conhecimento para o contexto pós-EVAR.

Os autores também reforçam, em consonância com Hellenthal et al.³, que biomarcadores plasmáticos ainda possuem limitações na acurácia diagnóstica para detecção de *endoleaks*, sendo a angiotomografia computadorizada o principal exame de imagem de acompanhamento. No entanto, a observação de que MMP-2 e TIMP-1 aumentaram significativamente, mesmo na ausência de *endoleaks*, sugere que esses marcadores podem refletir um processo inflamatório

ou de remodelamento da parede aórtica, e não apenas a persistência de pressurização do saco aneurismático. Um ponto interessante do estudo de Leite et al.¹ foi a utilização de oito tipos distintos de endopróteses, o que pode induzir variabilidade na resposta inflamatória sistêmica, mas também reflete a prática clínica real e reforça a aplicabilidade externa dos achados. A análise de eventuais diferenças de resposta inflamatória entre os modelos, embora não tenha alcançado significância estatística, poderia ser ampliada em estudos futuros.

Apesar das contribuições relevantes, alguns pontos merecem reflexão e aprimoramento. Um acompanhamento mais prolongado (além de 6 meses) poderia esclarecer se as elevações desses biomarcadores persistem ou se normalizam, e se estão associadas à *endoleaks* tardios ou ao aumento do saco. O controle de fatores de confusão, como aterosclerose e inflamação crônica, sobretudo, permitiria melhor especificidade na interpretação dos resultados. Cabe destacar que condições como aterosclerose, doenças autoimunes, neoplasias e uso de medicamentos anti-inflamatórios também podem influenciar os níveis de MMPs e TIMPs. A ausência de controle para essas variáveis, apontada pelos próprios autores, limita a precisão da associação entre os biomarcadores e o EVAR em si. Embora o número de pacientes seja adequado, o baixo número de *endoleaks* observados ($n = 10$) limita o poder estatístico para análises mais detalhadas. Assim, seria interessante investigar também se diferentes tipos de endopróteses utilizados influenciam a resposta inflamatória e os níveis de

¹Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Paulo Afonso, BA, Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

³Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Paulo Afonso, BA, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Julho 29, 2025. Aceito em: Setembro 11, 2025.

Copyright© 2025 Os autores. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

biomarcadores, considerando variações na força radial e nos mecanismos de vedação.

Em suma, o trabalho de Leite et al. constitui uma importante contribuição à literatura sobre o seguimento molecular após EVAR. Os achados reforçam a necessidade de novos estudos multicêntricos, com amostras maiores, acompanhamento prolongado e incorporação de biomarcadores emergentes, como miRNAs e citocinas inflamatórias (Tenorio et al.)⁴, que podem melhorar a vigilância pós-operatória.

■ DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os dados gerados ou analisados estão incluídos neste artigo e/ou no material suplementar.

■ REFERÊNCIAS

- Leite TF, Silva ER, Gomes K, Tirapelli DPC, Joviliano EE. Expressão dos níveis plasmáticos de MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 em pacientes com aneurisma da aorta abdominal. *J Vasc Bras.* 2025;24:e20240163. <http://doi.org/10.1590/1677-5449.202401631>. PMid:40521351.
- McMillan WD, Pearce WH. Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1999;29(1):122-7, discussion 127-9. [http://doi.org/10.1016/S0741-5214\(99\)70363-0](http://doi.org/10.1016/S0741-5214(99)70363-0). PMid:9882796.
- Hellenthal FA, Ten Bosch JA, Pulinx B, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9: a possible diagnostic marker of successful endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(2):171-2. <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.10.014>. PMid:22172237.
- Tenorio EJR, Braga AFF, Tirapelli DPPC, Ribeiro MS, Piccinato CE, Joviliano EE. Expression in whole blood samples of miRNA-191 and miRNA-455-3p in patients with AAA and their relationship to clinical outcomes after endovascular repair. *Ann Vasc Surg.* 2018;50:209-17. <http://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.01.086>. PMid:29518510.

Correspondência

Pedro Pereira Tenório
Av. da Amizade, 1900 - Bairro Centenário
CEP 48607-235 - Paulo Afonso (BA), Brasil
Tel: (81) 98792-7851
E-mail: pedro.tenorio@univasf.edu.br

Informações sobre os autores

VSSM, DSOS, LAS e LMSN - Acadêmicos de medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).
RM - Formado em Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).
PPT - Doutor em Biologia Aplicada à Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

CARTA-RESPOSTA

Ao Editor,

Li a carta “Expressão dos níveis plasmáticos de metaloproteinases e seus inibidores em pacientes com aneurisma da aorta abdominal”. Em primeiro lugar, agradeço as observações, e tenho alguns comentários a fazer.

Diante da obrigação de vigilância dos pacientes submetidos ao tratamento endovascular de aneurisma de aorta abdominal (AAA), há necessidade de se desenvolverem métodos não invasivos, a fim de identificar os *endoleaks* e indicar intervenção precoce. Atualmente, os exames de vigilância ainda são dependentes do diagnóstico imagiológico do médico observador, bem como da plataforma de análise e mensuração do exame.

As metaloproteinases de matriz (MMPs) constituem uma família de enzimas com atividade proteolítica geneticamente relacionadas, cuja atividade é dependente de zinco. O tecido aneurismático caracteriza-se pela elevação da atividade elastolítica e colagenolítica, resultante do aumento da produção de enzimas proteolíticas em comparação ao tecido aórtico normal. Na presente casuística, não houve diferença entre as atividades de MMP-2 e MMP-9 após 6 meses de pós-operatório entre pacientes com e sem *endoleak* nesse período. Entretanto, houve aumento das MMP-2 e MMP-9 antes e após o tratamento endovascular¹.

As razões para essa discrepância podem, em parte, estar relacionadas a diferenças nas populações estudadas, ao manuseio distinto de amostras de sangue, à avaliação dos métodos ou à permanência do tecido aneurismático. Realmente, o viés relacionado a outras doenças não vasculares, ou até mesmo à própria aterosclerose, podem ser fatores de imprecisão dos resultados dos biomarcadores. Identificar uma maneira de mitigar o efeito confundidor traria uma compreensão mais fornida da fisiopatologia dos aneurismas, assim como melhor sensibilidade e especificidade no screening de *endoleaks*. Portanto, estudos multicêntricos que incorporem diferentes marcas de endopróteses, e, se possível, a comparação com o tratamento cirúrgico aberto, poderiam fornecer mais informações sobre a fisiopatologia e o manejo completo com exclusão do saco aneurismático, além de permitir um seguimento mais prolongado da dosagem desses marcadores.

Em outra publicação de Leite et al.², os miR-21 e miR-181b foram identificados no sangue total de pacientes sem aneurismas, com AAA e com *endoleak*. Observou-se aumento significativo de suas expressões antes do tratamento endovascular, quando comparados ao grupo controle. Após 6 meses do procedimento, verificou-se redução significativa dessas expressões em relação ao grupo estudo, sugerindo que a exclusão do saco aneurismático altera a expressão dos miRNAs.

Entretanto, entre os pacientes que apresentaram *endoleak*, não houve diferença estatística. Adicionalmente, as expressões de miR-21 e miR-181b não demonstraram correlação com a anatomia, o diâmetro do aneurisma ou os diferentes tipos de endopróteses utilizados no tratamento endovascular dos AAAs.

Diante da cascata de reações relacionadas ao miR-21, balões expansíveis ou endopróteses com eluição de drogas contendo pré-miR-21 poderiam representar uma ferramenta promissora para estimular a proliferação celular na parede da aorta em pacientes com AAA. Em relação ao miR-181b, a utilização de uma droga anti-miR-181b reduz a expressão de SIRT1 (sirtuína 1) e HO-1 (heme oxigenasse-1), promovendo maior elasticidade e menor rigidez da parede vascular, o que também poderia configurar uma estratégia terapêutica promissora para pacientes com fatores de risco para aterosclerose e aneurismas².

Portanto, embora o potencial clínico dos biomarcadores seja promissor, ainda existem desafios a serem superados antes de sua implementação prática. Entre eles, destacam-se: a necessidade de padronização dos métodos, com o desenvolvimento de protocolos uniformes para coleta, processamento e análise de miRNA, MMP e TIMP; a validação clínica em estudos multicêntricos de larga escala; além da integração com a prática clínica e da garantia de acessibilidade a todos os pacientes, com ferramentas viáveis para aplicação rotineira.

REFERÊNCIAS

- Leite TF, Silva ER, Gomes K, Tirapelli DPC, Joviliano EE. Expressão dos níveis plasmáticos de MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 em pacientes com aneurisma da aorta abdominal. *J Vasc Bras*. 2025;24:e20240163. <http://doi.org/10.1590/1677-5449.202401631>. PMID:40521351.
- Leite TFO, da Silva ER, Evelyn K, Tirapelli DPC, Joviliano EE. Expression of plasma levels of miRNA-181b and miRNA-21 in patients with abdominal aortic aneurysms and their effect on clinical outcome after endovascular treatment. *J Endovasc Ther*. 2025;15266028251314352. <http://doi.org/10.1177/15266028251314352>. PMID:39878154.

Túlio Fabiano de Oliveira Leite¹ ,
Elpidio Ribeiro da Silva¹, Karoline Gomes¹ ,
Daniela Pretti da Cunha Tirapelli¹ ,
Edvaldo Edner Joviliano¹ 

¹Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflitos de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Novembro 16, 2024. Aceito em: Fevereiro 08, 2025.

Correspondência

Túlio Fabiano de Oliveira Leite
Rua Rafael Rinaldi, 365, ap 603 - Bairro Martins
CEP 38400-384 - Uberlândia (MG), Brasil
Tel.: (34) 99297-8787
E-mail: tuliofabiano@gmail.com

Informações sobre os autores

TFOL - Doutor em clínica cirúrgica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), possui Residência em Cirurgia Vascular, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) e Residência em Radiologia Intervencionista, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP).

ERS e KG - Possui residência em Cirurgia Vascular, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP). DPCT - Doutora em Ciências Médicas - Clínica Cirúrgica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

EEJ - Doutor em Clínica Cirúrgica e Livre-Docente, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP).