

Preditores Ecocardiográficos de Remodelação Ventricular após o Infarto Agudo do Miocárdio em Ratos

Echocardiographic Predictors of Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction in Rats

Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo, Daniel F. B. Santos, Bertha F. Polegato, Priscila P. Santos, Katashi Okoshi, Sergio A. R. Paiva, Leonardo A. M. Zornoff

Faculdade de Medicina de Botucatu – Botucatu – SP, Brasil

Resumo

Fundamento: A predição do processo de remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio (IAM) pode ter importantes implicações clínicas.

Objetivo: Analisar as variáveis ecocardiográficas predictoras da remodelação no modelo do infarto em ratos.

Métodos: Os animais foram submetidos ao ecocardiograma em dois momentos, cinco dias e três meses após o infarto (grupo IAM) ou a cirurgia simulada (grupo controle). A regressão linear foi utilizada para identificar as variáveis ecocardiográficas no quinto dia posteriormente ao infarto, as quais foram predictoras de remodelação depois de três meses da oclusão coronariana. Consideramos, como critério de remodelação, neste estudo, os valores do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) após três meses do infarto.

Resultados: O infarto induziu o aumento das câmaras esquerdas, associado com alterações das funções sistólica e diastólica. As variáveis peso corporal, índice do estresse parietal ventricular esquerdo (IEPVE), área sistólica (AS), área diastólica (AD), DDVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), fração de variação de área (FVA), fração de ejeção (FE), porcentagem de encurtamento endocárdico (% Enc), velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP) e tamanho do infarto, avaliadas cinco dias depois do infarto, foram predictoras do DDVE após três meses. Na análise de regressão multivariada, incluímos o tamanho do infarto, o IEPVE e a VEPP. O IEPVE (coeficiente: 4,402, erro padrão: 2,221, $p = 0,05$), mas não o tamanho do infarto e a VEPP, foi fator preditor de remodelação após três meses do infarto.

Conclusão: O IEPVE foi preditor independente de remodelação após três meses do infarto e poderia ser incorporado na estratificação clínica depois da oclusão coronariana. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):502-506)

Palavras-chave: Remodelação cardíaca ventricular, infarto do miocárdio, ratos, ecocardiografia.

Abstract

Background: The prediction of the ventricular remodeling process after acute myocardial infarction (AMI) may have important clinical implications.

Objective: To analyze echocardiographic variables predictors of remodeling in the infarction model in rats.

Methods: The animals underwent echocardiography in two moments, five days and three months after infarction (AMI group) or sham surgery (control group). Linear regression was used to identify the echocardiographic variables on the fifth day after the infarction, which were predictive of remodeling after three months of coronary occlusion. We considered as a criterion of remodeling in this study, the values of left ventricular diastolic diameter (LVDD) after three months of infarction.

Results: The infarction induced increase in the left chambers, associated with changes in systolic and diastolic functions. The variables body weight, left ventricular wall stress index (LVWSI), systolic area (SA), diastolic area (DA), LVDD, left ventricular systolic diameter (LVSD), area variation fraction (AVF), ejection fraction (EF), percent of endocardial shortening (%Short), posterior wall shortening velocity (PWSV) and infarct size assessed five days after infarction were predictors of LVDD after three months. At the multivariate regression analysis, we included the size of infarction, the LVWSI and PWSV. The LVWSI (coefficient: 4.402, standard error: 2.221, $p = 0.05$), but not the size of infarction and PWSV, was a predictor of remodeling after three months of infarction.

Conclusion: LVPSI was an independent predictor of remodeling three months after the myocardial infarction and could be included in the clinical stratification after the coronary occlusion. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):502-506)

Keywords: Ventricular remodeling, myocardial infarction, rats, echocardiography.

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

Correspondência: Leonardo Antônio Mamede Zornoff •

Departamento de Clínica Médica – Distrito de Rubião Jr, s/n. - 18618-000 – Botucatu – SP, Brasil
E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br, lzornoff@cardiol.br

Artigo recebido em 03/05/11, revisado recebido em 09/06/11, aceito em 22/06/11.

Introdução

Após o infarto agudo do miocárdio (IAM), podem ocorrer alterações da arquitetura ventricular, envolvendo tanto a região infartada quanto a não infartada. Essas alterações morfológicas são consequências de alterações genéticas, celulares e moleculares cardíacas que ocorrem em resposta a determinada agressão. O conjunto dessas adaptações, que são detectadas clinicamente por alterações na composição, na massa, no volume e na geometria ventricular, é chamado “remodelação cardíaca”¹⁻⁴.

A presença e a intensidade da remodelação estão diretamente associadas ao pior prognóstico, pois esse processo resulta em maior prevalência de ruptura ventricular, aneurismas e arritmias malignas. Adicionalmente, a remodelação está relacionada ao aparecimento e à progressão da disfunção ventricular após o infarto¹⁻⁶. Por esse motivo, a identificação precoce de variáveis que possam determinar a evolução da remodelação depois do infarto pode ter importantes implicações clínicas.

Outro aspecto relevante refere-se ao fato de que uma das estratégias mais utilizadas para o estudo da remodelação decorrente da oclusão coronariana é o modelo do infarto experimental no rato. Entre outros fatores, a utilização desse modelo decorre da similaridade entre as alterações fisiopatológicas que ocorrem nos ratos e nos humanos após o infarto^{7,8}.

Nos últimos anos, o ecocardiograma vem sendo utilizado para a avaliação da remodelação ventricular secundária em diferentes etiologias, inclusive no modelo do infarto experimental no rato. Assim, o objetivo deste estudo foi identificar possíveis variáveis preditoras do processo de remodelação ventricular, avaliadas por meio do ecocardiograma, em ratos infartados.

Métodos

O protocolo experimental do presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal de nossa instituição, estando em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Infarto experimental

Foram utilizados ratos Wistar machos, pesando entre 200 e 250 gramas. O infarto agudo foi produzido de acordo com o método descrito previamente⁹. Em resumo, os ratos foram anestesiados com cloridrato de ketamina (50 mg/kg) e submetidos à toracotomia lateral esquerda. Após exteriorização do coração, o átrio esquerdo foi afastado, e a artéria coronária esquerda, ligada com fio mononáilon 5.00 entre a saída da artéria pulmonar e o átrio esquerdo. A seguir, o coração retornou ao tórax, os pulmões foram inflados com pressão positiva, e o tórax, fechado por suturas com algodão 10. Em 15 animais, não foi realizada a oclusão coronariana (grupo controle).

Os animais foram mantidos em gaiolas para recuperação, foram alimentados com ração comercial padrão e tiveram livre acesso à água, com controle de luz – ciclos de 12 horas, temperatura de aproximadamente 25°C e umidade controlada.

Estudo ecocardiográfico

O ecocardiograma foi realizado em dois momentos, cinco dias e três meses após o infarto. Os animais sobreviventes foram anestesiados com cloridrato de ketamina (50 mg/kg) e xilazina (1 mg/kg), por via intramuscular, para o estudo ecocardiográfico. Após tricotomia da região anterior do tórax, os animais foram posicionados em decúbito dorsal em canaleta especialmente projetada, que permite leve rotação lateral esquerda para a realização do exame, utilizando-se equipamento da Philips (modelo HDI 5000), dotado de transdutor eletrônico multifrequencial até 12 MHz. Todas as medidas foram efetuadas de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Echocardiography*¹⁰ e já descritas no modelo de ratos infartados^{11,12}. A imagem da cavidade ventricular esquerda foi obtida posicionando o cursor do modo M entre os músculos papilares, logo abaixo do plano da valva mitral. O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e a espessura septal do ventrículo esquerdo (HDVE) foram medidos no momento correspondente ao diâmetro máximo da cavidade. O diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) foi medido no momento da excursão sistólica máxima da parede posterior da cavidade. As áreas diastólicas (AD) e sistólicas (AS) do ventrículo esquerdo (VE) foram medidas no modo bidimensional, por meio de planimetria, no plano paraesternal do eixo menor. Consideramos, como critério de remodelação, neste estudo, os valores do DDVE após três meses do infarto.

O índice de estresse da parede ventricular esquerda (IEPVE) foi determinado pela fórmula: (área diastólica/2 x HDVE)¹³. A função sistólica do VE foi avaliada calculando-se a fração de variação de área (FVA), a velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP), a fração de ejeção (FE) e a porcentagem de encurtamento endocárdica (% Enc). A função diastólica foi avaliada pela relação E/A, pelo tempo de desaceleração da onda E (TDE) e pelo tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca (TRIV/RR).

Para a estimativa do tamanho do infarto, foram determinadas as circunferências endocárdicas da região acinética ou discinética e os segmentos não infartados, conforme descrito previamente^{14,15}. O tamanho do infarto foi calculado pela divisão das circunferências ventriculares endocárdicas da região infartada pelas circunferências endocárdicas totais.

O parâmetro utilizado para caracterizar a remodelação cardíaca foi o DDVE.

Análise estatística

As comparações entre os grupos após três meses foram feitas com o teste t de Student, quando os dados apresentavam distribuição normal. Já com a distribuição anormal, as comparações entre os grupos foram realizadas com o teste U de Mann-Whitney. Os dados foram expressos em média ± desvio padrão ou mediana, com percentil 25 e 75. Os valores preditivos foram analisados por regressão linear uni e multivariada. O nível de significância foi 5%. As análises estatísticas foram feitas com o programa SigmaStat for Windows v3.5 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Cinco dias após o infarto, vários potenciais parâmetros ecocardiográficos que poderiam prever o processo de remodelação depois de três meses foram avaliados nos animais infartados (n = 39), incluindo-se tamanho do infarto, diâmetro do átrio esquerdo, DDVE, DSVE, HDVE, IEPVE, AD, AS, FAV, VEPP, FE, % End, insuficiência cardíaca (IC), E/A, TDE e TRIV/RR (Tabela 1).

Após três meses, não foram encontradas diferenças entre os grupos com relação ao peso corporal (grupo controle = 467 ± 51 g, IAM = 351 ± 51 g; p = 0,345) e à frequência cardíaca (grupo controle = 267 ± 19 bpm, IAM = 266 ± 27 bpm; p = 0,956).

Os resultados do estudo ecocardiográfico, após três meses, estão na Tabela 2. No grupo IAM, os tamanhos de infarto foram 41 ± 9 %. Conforme esperado, os animais infartados (n = 32) apresentaram maiores diâmetros do átrio esquerdo e maior cavidade do VE na diástole e na sístole, em comparação aos animais do grupo controle (n = 15). Do mesmo modo, os animais infartados apresentaram menores valores de FAV, VEPP, FE e % Enc. Em relação à função diastólica, o infarto resultou em maiores valores da onda E e do TRIV/RR, com menores valores do TDE. O

IEPVE foi estatisticamente maior nos animais infartados, em comparação aos do grupo controle.

Os fatores preditores de remodelação, na análise univariada, estão dispostos na Tabela 3. As variáveis peso corporal, IEPVE, AD, AS, DDVE, DSVE, FAV, VEPP, FE, % End e tamanho do infarto foram preditoras do DDVE após três meses. Por outro lado, as variáveis de função diastólica e o diâmetro do átrio esquerdo ajustado ao peso corporal não foram preditores de remodelação.

Na análise de regressão linear multivariada, incluímos, em nosso modelo, o tamanho do infarto, o IEPVE e a VEPP. O IEPVE (coeficiente: 4,402, erro padrão: 2,221, p = 0,05), mas não o tamanho do infarto (coeficiente: -0,005, erro padrão: 0,0221, p = 0,80) e a VEPP (coeficiente: -0,041, erro padrão: 0,029, p = 0,17), foi fator preditor de remodelação após três meses do infarto.

Discussão

O objetivo desse estudo foi identificar possíveis variáveis preditoras do processo de remodelação ventricular, avaliadas por meio do ecocardiograma, em ratos infartados. Nossos resultados sugerem que as variáveis morfológicas, a função sistólica, o tamanho do infarto e o estresse parietal

Tabela 1 - Estudo ecocardiográfico após cinco dias de observação

Variáveis	Controle (n = 15)	IAM (n = 32)	P
AE (mm)	4,9 ± 0,45	6,3 ± 0,88	<0,001
DDVE (mm)	7,48 (7,15-7,64)	8,64 (7,98-9,41)	<0,001
DSVE (mm)	3,64 (3,29-4,10)	6,51 (5,87-7,38)	<0,001
E (cm/s)	87 (84-89)	110 (96-125)	<0,001
A (cm/s)	53 (48-59)	42 (23-90)	0,639
E/A	1,65 (1,49-1,78)	2,44 (1,13-5,56)	0,393
TRIV/RR	54,1 (44,2-58,0)	59,8 (51,4-65,6)	0,025
TDE (ms)	47,1 ± 6,6	34,6 ± 6,9	<0,001
AD (cm ²)	0,40 (0,36-0,42)	0,59 (0,51-0,66)	<0,001
AS (cm ²)	0,11 (0,10-0,13)	0,38 (0,27-0,44)	<0,001
FVA (%)	71 (70-73)	37 (31-46)	<0,001
VEPP (mm/s)	33,7 (31,5-35,5)	25,5 (19,9-30,8)	<0,001
FE	0,87 (0,85-0,91)	0,56 (0,44-0,63)	<0,001
% Enc (%)	50 ± 4,9	24 ± 8,3	<0,001
IEPVE	0,24 (0,22-0,26)	0,41 (0,31-0,46)	<0,001

IAM - infarto agudo do miocárdio; AE - diâmetro do átrio esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; TRIV/RR - tempo de relaxamento isovolumétrico, ajustado pela frequência cardíaca; TDE - tempo de desaceleração da onda E; AD - área diastólica; AS - área sistólica; FVA - fração de variação de área; VEPP - velocidade de encurtamento da parede posterior; FE - fração de ejeção; % Enc - porcentagem de encurtamento endocárdico; IEPVE - índice de estresse parietal ventricular esquerdo. Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana com percentil 25 e 75 (para distribuição não paramétrica).

Tabela 2 - Estudo ecocardiográfico após três meses de observação

Variáveis	Controle (n = 15)	IAM (n = 32)	P
AE (mm)	6,2 (5,6-6,4)	7,1 (6,7-8,2)	<0,001
DDVE (mm)	8,52 (8,32-8,87)	10,6 (9,83-11,2)	<0,001
DSVE (mm)	4,1 (3,99-4,56)	8,44 (7,23-9,32)	<0,001
E (cm/s)	87 (80-93)	100 (82-120)	0,017
A (cm/s)	60 (53-65)	38 (19-75)	0,201
E/A	1,45 (1,28-1,58)	1,91 (1,14-5,94)	0,141
TRIV/RR (ms)	57 ± 9,4	66 ± 11,3	0,017
TDE (ms)	49 ± 6,3	42 ± 8,6	0,003
AD (cm ²)	0,48 (0,44-0,49)	0,88 (0,81-0,95)	<0,001
AS (cm ²)	0,15 (0,14-0,16)	0,60 (0,52-0,69)	<0,001
FVA (%)	68 ± 4,4	32 ± 8,7	<0,001
VEPP (mm/s)	35 ± 4,1	24 ± 7,1	<0,001
FE	0,88 (0,87-0,90)	0,50 (0,40-0,63)	<0,001
% Enc (%)	50 ± 4,9	21 ± 8,1	<0,001
IEPVE	0,33 (0,30-0,35)	0,71 (0,63-0,80)	<0,001

IAM - infarto agudo do miocárdio; AE - diâmetro do átrio esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; TRIV/RR - tempo de relaxamento isovolumétrico, ajustado pela frequência cardíaca; TDE - tempo de desaceleração da onda E; AD - área diastólica; AS - área sistólica; FVA - fração de variação de área; VEPP - velocidade de encurtamento da parede posterior; FE - fração de ejeção; % Enc - porcentagem de encurtamento endocárdico; IEPVE - índice de estresse parietal ventricular esquerdo. Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana com percentil 25 e 75 (para distribuição não paramétrica).

Tabela 3 - Fatores preditores, avaliados cinco dias após o infarto, de remodelação após três meses da oclusão coronariana

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	p
Peso corporal	0,016	0,006	0,01
Tamanho do infarto	0,005	0,002	0,028
AE (mm)	1,430	0,512	0,009
DDVE (mm)	0,471	0,193	0,021
DSVE (mm)	0,384	0,127	0,005
E/A	0,123	0,069	0,084
TRIV/RR	-0,025	0,014	0,087
TDE (ms)	-0,024	0,028	0,382
AD (cm ²)	5,138	1,302	<0,001
AS (cm ²)	4,800	1,162	<0,001
FVA (%)	-,0469	0,012	<0,001
VEPP (mm/s)	-0,072	0,023	0,005
FE	-3,176	1,142	0,009
% Enc (%)	-0,049	0,018	0,010
IEPVE	5,419	1,456	<0,001

AE - diâmetro do átrio esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; TRIV/RR - tempo de relaxamento isovolumétrico, ajustado pela frequência cardíaca; TDE - tempo de desaceleração da onda E; AD - área diastólica; AS - área sistólica; FVA - fração de variação de área; VEPP - velocidade de encurtamento da parede posterior; FE - fração de ejeção; % Enc - porcentagem de encurtamento endocárdico; IEPVE - índice de estresse parietal ventricular esquerdo.

do VE, avaliados cinco dias após o infarto, são fatores preditores de remodelação depois de três meses da oclusão coronariana. No entanto, na análise multivariada, apenas o estresse parietal do VE foi preditor de remodelação três meses após o IAM.

Apesar da extrema complexidade do processo, após o infarto do miocárdio, a remodelação caracteriza-se, clinicamente, por aumento da cavidade ventricular. Na fase aguda, a dilatação ventricular é consequência do processo de expansão do infarto, enquanto a dilatação cavitária tardia é resultado do processo de hipertrofia excêntrica¹⁻⁴. Assim, o diagnóstico da remodelação após o infarto, clinicamente, baseia-se na detecção do aumento da cavidade do VE. Por essa razão, em nosso estudo, o parâmetro de remodelação escolhido foi o DDVE. Nesse sentido, podemos observar que os animais infartados apresentaram valores significativamente maiores de DDVE que os animais do grupo controle, confirmando que o infarto induziu remodelação após três meses da oclusão coronariana.

Atualmente, os aspectos mais importantes a serem considerados no tratamento do infarto do miocárdio são a prevenção e a atenuação do processo de remodelação. Em consequência, a identificação precoce de fatores associados à remodelação pode ser extremamente

relevante, já que situações de alto risco podem ser tratadas mais agressivamente.

Em relação aos fatores determinantes do processo de remodelação após o infarto, aceita-se que um dos principais moduladores da dilatação ventricular progressiva é o tamanho do infarto. Apesar de a remodelação incidir em diferentes tamanhos de lesão isquêmica, sua predominância é observada em infartos de maior tamanho. Da mesma maneira, parece haver, como pré-requisito, tamanho mínimo de lesão (16%-20%) para que ocorra a remodelação^{1,16,17}. Em nosso estudo, os resultados estão em concordância com esse conceito, já que o tamanho do infarto foi preditor do diâmetro da cavidade ventricular. Dado interessante, no entanto, foi que o tamanho do infarto não permaneceu determinante da remodelação na análise multivariada, sugerindo que, no modelo do rato, outros fatores podem ser mais importantes como causadores desse processo.

Outro fator que, potencialmente, pode determinar a frequência e a intensidade da remodelação após o infarto é a função ventricular. No entanto, os dados disponíveis em estudos clínicos sobre o papel da disfunção sistólica como preditora de remodelação são conflitantes^{6,18,19}. Uma possível explicação para esse conflito foi dada pelo estudo *Heart*²⁰. Nesse estudo, 20% dos pacientes submetidos à terapia de reperfusão apresentaram recuperação completa, e aproximadamente 50% dos doentes mostraram recuperação parcial da função sistólica durante as duas primeiras semanas após o infarto. Esse fato sugere que, devido ao fenômeno do miocárdio atordoado, o valor preditivo de variáveis da função sistólica em pacientes reperfundidos, na fase precoce após o infarto, pode ser limitado. Em nosso modelo experimental, sem estratégia de reperfusão, a função sistólica, avaliada por quatro variáveis, foi preditora de remodelação na análise univariada, mas não na multivariada, sugerindo a dependência de outros fatores como determinantes da remodelação. A presença de disfunção diastólica esteve associada ao processo de remodelação em alguns estudos²¹, mas não em todos²². Em nosso estudo, a função diastólica não foi determinante da dilatação ventricular nesse modelo.

Outro aspecto relevante a ser considerado é a participação do estresse parietal como determinante do processo de remodelação. Uma das explicações fisiopatológicas para a dilatação cavitária progressiva na fase crônica do infarto é o estresse parietal. Em corações infartados, pode ocorrer a perda da configuração elíptica normal do coração, com aparecimento de forma mais esférica. Em consequência, verifica-se o aumento significativamente maior da tensão parietal na diástole do que na sístole. Acredita-se que o aumento desse estresse estimularia a replicação dos sarcômeros, preferencialmente em série^{23,24}. Portanto, o estresse parietal pode ser considerado estímulo para a progressão do processo de remodelação na fase crônica do infarto. Apesar da importância conceitual desse estresse, não temos conhecimento de estudos prévios que tenham avaliado essa variável, por meio do ecocardiograma, como fator determinante da remodelação nesse modelo. Em nosso trabalho, o estresse parietal, avaliado de forma não invasiva na fase precoce do infarto, foi fator preditor independente de remodelação ventricular três meses após a

oclusão coronariana. Portanto, acreditamos que nosso estudo acrescenta importantes dados sobre a associação do estresse parietal com a dilatação ventricular, sugerindo que essa variável poderia ser usada como marcador do processo de remodelação.

Conclusão

O IEPVE, avaliado cinco dias após a oclusão coronariana por meio do ecocardiograma, foi preditor independente de remodelação após três meses do infarto em ratos e poderia ser incorporado como ferramenta de estratificação clínica nesse modelo.

Referências

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
2. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985;57(1):84-95.
3. Zornoff LAM, Paiva SAR, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2): 157-64.
4. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82.
5. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76(1):44-51.
6. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993;87(3):755-63.
7. Goldman S, Raya TE. Rat infarct model of myocardial infarction and heart failure. *J Card Fail*. 1995;1(2):169-77.
8. Zornoff LAM, Paiva SAR, Minicucci MF, Spadaro J. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):434-40.
9. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SAR, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(3):208-14.
10. Lang RM, Bierig M, Devereaux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
11. Minicucci MF, Azevedo PS, Oliveira SA Jr, Martinez PF, Chiuso-Minicucci F, Polegato BF, et al. Tissue vitamin A insufficiency results in adverse ventricular remodeling after experimental myocardial infarction. *Cell Physiol Biochem*. 2010;26(4-5): 523-30.
12. Sjaastad I, Sejersted OM, Ilebekk A, Bjornerheim R. Echocardiographic criteria for detection of postinfarction congestive heart failure in rats. *J Appl Physiol*. 2000;89(4):1445-54.
13. Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, Tsagoulis N, Panagiotou M, Cokkinos DV. Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol*. 2008;103(4):308-18.
14. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Oliveira Junior SA, Campos DH, Lima AR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol* 2011; 111 (2): 543-51.
15. Litwin SE, Katz SE, Morgan PG, Douglas PS. Serial echocardiographic assessment of the ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation*. 1994;89(1):345-54.
16. Eaton LW, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model. *Circ Res*. 1981;49(1):80-8.
17. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*. 1982;65(7):1446-50.
18. Bolognese L, Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1999;138(2-pt2):S79-S83.
19. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nugue O, Segrestin B, Sautière K, et al. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice. *Am J Cardiol*. 2006;98(9):1144-9.
20. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JMO, Glynn RJ, LaMatte FS, Lee RT, et al. Early versus delayed angiotensin converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction: In the Healing and Early Afterload Reducing Therapy Trial. *Circulation*. 1997;95(12):2643-51.
21. Meller JE, Walley GA, Dini FL, Doughty RN, Gamble GD, Klein AL, et al. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(20):2591-8.
22. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;319(2):80-6.
23. Capasso JM, Li P, Zhang X, Anversa P - Heterogeneity of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Am J Physiol*. 1992;262(2 pt 2):H486-95.
24. Gaballa MA, Goldman S. Ventricular remodeling in heart failure. *J Card Fail*. 2002;8 (Suppl 6):S476-85.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.