

Associação entre Variáveis Funcionais e Insuficiência Cardíaca após o Infarto do Miocárdio em Ratos

Association between Functional Variables and Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats

Bertha F. Polegato, Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo, Andréa F. Gonçalves, Aline F. Lima, Paula F. Martinez, Marina P. Okoshi, Katashi Okoshi, Sergio A. R. Paiva, Leonardo A. M. Zornoff

Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de mesquita Filho” – UNESP, Botucatu, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A predição de insuficiência cardíaca após o infarto agudo do miocárdio pode ter importantes implicações clínicas.

Objetivo: Analisar as variáveis funcionais ecocardiográficas associadas com insuficiência cardíaca no modelo do infarto em ratos.

Métodos: Os animais foram divididos em dois grupos: infarto e controle. Após, os animais infartados foram divididos em grupos com e sem insuficiência cardíaca. Os valores preditivos foram avaliados por regressão logística. Os valores de corte preditivos de insuficiência cardíaca foram determinados por meio de curvas ROC.

Resultados: Após 6 meses da cirurgia, 88 animais com infarto e 43 animais controle foram incluídos no estudo. O infarto aumentou os diâmetros das cavidades esquerdas, a massa e a espessura da parede do ventrículo esquerdo. Adicionalmente, o infarto resultou em disfunção sistólica e diastólica, caracterizada por menores valores da fração de variação de área, velocidade de encurtamento da parede posterior, tempo de desaceleração da onda E, associada com maiores valores da relação E/A e tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca. Dentre os animais infartados, 54 (61%) desenvolveram insuficiência cardíaca. Ratos com insuficiência cardíaca apresentaram maiores índices de massa e diâmetros das cavidades esquerdas, associadas com piora das variáveis funcionais. A fração de variação de área, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E e tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca foram variáveis funcionais preditoras de insuficiência cardíaca. Os valores de corte das variáveis funcionais associados com insuficiência cardíaca foram: fração de variação de área < 31,18%; E/A > 3,077; tempo de desaceleração da onda E < 42,11 e tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca < 69,08.

Conclusão: Em ratos acompanhados por 6 meses após o infarto, a fração de variação de área, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E e tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca são preditores do aparecimento de insuficiência cardíaca. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(2):105-112)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / complicações; Infarto do Miocárdio; Ratos; Disfunção Ventricular.

Abstract

Background: Heart failure prediction after acute myocardial infarction may have important clinical implications.

Objective: To analyze the functional echocardiographic variables associated with heart failure in an infarction model in rats.

Methods: The animals were divided into two groups: control and infarction. Subsequently, the infarcted animals were divided into groups: with and without heart failure. The predictive values were assessed by logistic regression. The cutoff values predictive of heart failure were determined using ROC curves.

Results: Six months after surgery, 88 infarcted animals and 43 control animals were included in the study. Myocardial infarction increased left cavity diameters and the mass and wall thickness of the left ventricle. Additionally, myocardial infarction resulted in systolic and diastolic dysfunction, characterized by lower area variation fraction values, posterior wall shortening velocity, E-wave deceleration time, associated with higher values of E/A ratio and isovolumic relaxation time adjusted by heart rate. Among the infarcted animals, 54 (61%) developed heart failure. Rats with heart failure have higher left cavity mass index and diameter, associated with worsening of functional variables. The area variation fraction, the E/A ratio, E-wave deceleration time and isovolumic relaxation time adjusted by heart rate were functional variables predictors of heart failure. The cutoff values of functional variables associated with heart failure were: area variation fraction < 31.18%; E/A > 3.077; E-wave deceleration time < 42.11 and isovolumic relaxation time adjusted by heart rate < 69.08.

Conclusion: In rats followed for 6 months after myocardial infarction, the area variation fraction, E/A ratio, E-wave deceleration time and isovolumic relaxation time adjusted by heart rate are predictors of heart failure onset. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(2):105-112)

Keywords: Heart Failure / complications; Myocardial Infarction; Rats; Ventricular Dysfunction.

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

Correspondência: Leonardo A. M. Zornoff •

Faculdade de Medicina de Botucatu. Departamento de Clínica Médica, Rubião Jr. CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br, lzornoff@cardiol.br

Artigo recebido em 19/08/15; revisado em 04/11/15; aceito em 06/11/15

DOI: 10.5935/abc.20160015

Introdução

A síndrome de insuficiência cardíaca é considerada um problema de saúde pública com importantes implicações prognósticas. Nesse sentido, ao redor de 50% dos pacientes com diagnóstico de disfunção cardíaca morrerão no período de 5 anos. Adicionalmente, 40% dos pacientes morrem no período de 1 ano após a primeira hospitalização por insuficiência cardíaca, sendo boa parte dos óbitos por morte súbita.^{1,2}

Atualmente, acredita-se que o infarto do miocárdio (IM) seja a principal etiologia da disfunção ventricular. Nesse sentido, estudos epidemiológicos sugerem que os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca estão presentes em 25% dos casos de IM. Além disso, aproximadamente 40% dos casos de IM são acompanhados por alterações sistólicas do ventrículo esquerdo (VE). Recentemente, evidenciou-se que 10% dos pacientes com IM apresentam padrão restritivo, sugerindo disfunção diastólica grave.³ Assim, a associação entre IM e disfunção ventricular não pode ser negligenciada.

Uma das estratégias mais utilizadas para o estudo das alterações funcionais decorrentes da oclusão coronariana é o uso do modelo do infarto experimental no rato. Entre outros fatores, isso é decorrência do baixo custo e da simplicidade do manejo dos animais. O fator mais importante, no entanto, refere-se à similaridade com as alterações fisiopatológicas que ocorrem após o infarto, em humanos.⁴

O ecocardiograma vem sendo bastante utilizado no estudo das alterações morfológicas e funcionais após a oclusão coronariana.⁵⁻¹⁸ No entanto, não tem havido consenso sobre quais variáveis funcionais são preditoras de insuficiência cardíaca nesse modelo. Assim, nosso objetivo foi avaliar as variáveis funcionais associadas com quadro de insuficiência cardíaca no modelo indicado. Adicionalmente, pretendemos determinar os valores críticos de predição de insuficiência cardíaca para cada variável.

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 adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Infarto experimental

Foram utilizados ratos Wistar machos, pesando entre 200 e 250 g. O infarto agudo foi produzido de acordo com método já descrito previamente.^{19,20} Em resumo, os ratos foram anestesiados com quetamina (70 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg), e submetidos à toracotomia lateral esquerda. Após exteriorização do coração, o átrio esquerdo foi afastado, e a artéria coronária esquerda foi ligada com fio mononáilon 5-0 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 43 animais, não foi realizada oclusão coronariana (Grupo controle).

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

Estudo ecocardiográfico

O ecocardiograma foi realizado 6 meses após o infarto. Os animais foram anestesiados com cloridrato de quetamina (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 e que permite leve rotação lateral esquerda para 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/ European Association of Echocardiography*.²¹ 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 VE (DDVE) e a espessura septal do VE (HDVE) foram medidos no momento correspondente ao diâmetro máximo da cavidade. O diâmetro sistólico do VE (DSVE) foi medido no momento da excursão sistólica máxima da parede posterior da cavidade. As áreas diastólicas (AD) e sistólicas (AS) do VE foram medidas no modo bidimensional, por meio de planimetria, no plano paraesternal do eixo menor.

A função sistólica do VE foi avaliada calculando-se a fração de variação de área (FAV = (AD-AS)/AD) e a velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP). 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).^{22,23}

Análise histológica

Após o estudo ecocardiográfico, os animais foram sacrificados e os corações foram retirados e dissecados. Os ventrículos direito e esquerdo, incluindo o septo interventricular, foram separados. Amostras de tecido cardíaco foram fixadas em solução de formol a 10% por período de 48 horas, segundo método já descrito.^{24,25}

Os cortes histológicos foram corados em lâmina com solução Hematoxilina-Eosina (HE) e Masson para aferição do tecido infartado, empregando-se microscópio Leica DM LS acoplado à câmera de vídeo, que envia imagens digitais a um computador dotado de programa de análise de imagens Image Pro-plus (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, EUA).

O tamanho do infarto foi determinado em cortes entre 5 e 6 mm do ápice, pelo fato de os valores desta região corresponderem à média dos valores obtidos de cortes de todo coração.^{24,25} Para estimativa do tamanho do infarto, por meio de análise histológica, foram determinadas as circunferências epicárdicas e endocárdicas dos segmentos infartados e não infartados. O tamanho do infarto é expresso como porcentual das medidas da circunferência ventricular.

Critérios de insuficiência cardíaca

O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi feito pela detecção de trombo no átrio esquerdo, derrame pleural, ascite e hipertrofia do ventrículo direito, caracterizado pela relação do peso do ventrículo direito ajustado pelo peso corpóreo $> 0,8$ mg/g, conforme descrito previamente.^{4,26,27}

Análise estatística

As comparações entre os grupos após 6 meses foram feitas com o teste t de Student quando os dados apresentavam distribuição normal. Quando os dados apresentavam distribuição não normal, as comparações entre os grupos foram feitas com o teste U Mann-Whitney. Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão ou mediana, com percentil 25 e 75. Os valores preditivos foram analisados por regressão logística. Nessa análise, utilizamos, como variável dependente, a presença ou não de insuficiência cardíaca. Os valores de corte preditivos de insuficiência cardíaca foram determinados por meio de curvas ROC. O nível de significância foi 5%. As análises estatísticas foram feitas com o programa SigmaPlot para Windows v12.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA).

Resultados

Após 6 meses da cirurgia, 88 animais com infarto (I) e 43 animais controle (C) foram incluídos no estudo.

As variáveis ecocardiográficas estão mostradas na Tabela 1. Conforme esperado, o infarto aumentou os diâmetros das cavidades esquerdas, a massa e a espessura da parede do VE. Adicionalmente, o infarto resultou em disfunção sistólica e diastólica, caracterizada por menores valores da FAV, VEPP, TDE, associada com maiores valores da relação E/A e TRIV/RR.

Considerando os animais infartados, 54 animais (61%) desenvolveram insuficiência cardíaca. Os animais com

insuficiência cardíaca apresentaram maiores infartos ($43,5 \pm 7,5\%$ vs. $40,0 \pm 8,1\%$; $p = 0,044$), maiores índices de massa e diâmetros das cavidades esquerdas, associados com piora das variáveis funcionais, em comparação com os animais infartados sem insuficiência cardíaca (Tabela 2).

Na Tabela 3, estão os resultados das análises de regressão. FAV, relação E/A, TDE e TRIV/RR foram as variáveis funcionais preditoras de insuficiência cardíaca. No entanto, verificamos que o valor preditivo foi baixo para as variáveis funcionais, sugerindo a importância de outras variáveis. Adicionalmente, os valores de corte das variáveis funcionais, associados com insuficiência cardíaca, foram: FAV: $< 31,18\%$ (Figura 1); E/A: $> 3,077$ (Figura 2); TDE: $< 42,11$ ms (Figura 3) e TRIV/RR: $< 69,08$ (Figura 4).

Discussão

O objetivo de nosso trabalho foi avaliar as variáveis funcionais associadas com quadro de insuficiência cardíaca, no modelo do IM experimental em ratos. Nossos dados sugeriram que FAV, relação E/A, TDE e TRIV/RR são preditores de insuficiência cardíaca 6 meses após o infarto.

O primeiro aspecto a ser considerado é que, em nosso estudo, a maioria dos animais (61%) com infarto desenvolveu quadro de insuficiência cardíaca. Em estudo prévio, determinamos que, para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, nesse modelo, são necessários infartos comprometendo 40% do VE.²⁶ Em acordo com esse conceito, nesse estudo, os animais apresentaram, em média, grandes infartos. Nesse sentido, podemos inferir que o modelo de oclusão coronariana em ratos é adequado para o estudo da síndrome de insuficiência cardíaca.

O segundo aspecto relevante refere-se ao fato de que, conforme esperado, os animais com insuficiência cardíaca apresentaram piora das variáveis funcionais relativas à função sistólica, em comparação com os animais sem insuficiência. No entanto, na análise de regressão, a

Tabela 1 – Estudo ecocardiográfico após 6 meses de observação

| Variáveis | Controle (n = 43) | IAM (n = 88) | Valor de p |
|-------------|-------------------|---------------------|------------|
| AE (mm) | 5,80 (5,55-6,10) | 7,72 (6,70-8,59) | $< 0,001$ |
| DDVE (mm) | 8,39 (8,12-8,80) | 10,96 (10,32-11,73) | $< 0,001$ |
| DSVE (mm) | 4,34 (4,08-4,66) | 8,70 (7,61-9,75) | $< 0,001$ |
| IMVE | 1,94 (1,74-2,11) | 3,33 (2,79-4,09) | $< 0,001$ |
| E/A | 1,55 (1,40-1,69) | 1,68 (1,32-4,85) | 0,085 |
| TRIV/RR | 59,3 (5452-64,8) | 70,4 (61,4-77,9) | $< 0,001$ |
| TDE (ms) | 45 (41-55) | 39 (33-48) | $< 0,001$ |
| FAV (%) | 67 (64-71) | 33 (35-36) | $< 0,001$ |
| VEPP (mm/s) | 37 (35-39) | 25 (20-28) | $< 0,001$ |
| EDPP | 1,49 (1,43-1,59) | 1,70 (1,59-1,87) | $< 0,001$ |

Os dados são expressos em mediana com percentil 25 e 75. IAM: animais infartados; AE: diâmetro do átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; E/A: relação entre as ondas E e A; TRIV/RR: tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca; TDE: tempo de desaceleração da onda E; FAV: fração de variação de área; VEPP: velocidade de encurtamento da parede posterior; EDPP: espessura diastólica da parede posterior.

Tabela 2 – Estudo ecocardiográfico de animais infartados após 6 meses de observação

| Variáveis | Sem IC (n = 34) | Com IC (n = 54) | Valor de p |
|--------------|------------------|------------------|------------|
| AE (mm) | 6,90 ± 1,29 | 8,16 ± 1,30 | < 0,001 |
| DDVE (mm) | 10,6 ± 0,84 | 11,4 ± 1,05 | < 0,001 |
| DSVE (mm) | 8,17 ± 1,13 | 9,02 ± 1,39 | 0,002 |
| IMVE | 3,14 (2,81-3,59) | 3,64 (2,78-4,50) | 0,018 |
| E/A | 1,43 (1,24-1,70) | 3,91 (1,35-6,27) | 0,002 |
| TRIV/RR (ms) | 73,9 ± 12,1 | 66,7 ± 12,0 | 0,008 |
| TDE (ms) | 43,1 ± 8,8 | 38,3 ± 10,2 | 0,036 |
| FAV (%) | 33,3 ± 8,6 | 29,6 ± 7,6 | 0,040 |
| VEPP | 25,9 (22,6-28,4) | 24,2 (20,6-28,3) | 0,344 |

Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com percentil 25 e 75 (para distribuição não normal). IC: insuficiência cardíaca; AE: diâmetro do átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; E/A: relação entre as ondas E e A; TRIV/RR: tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca; TDE: tempo de desaceleração da onda E; FAV: fração de variação de área; VEPP: velocidade de encurtamento da parede posterior.

Tabela 3 – Fatores preditores de insuficiência cardíaca após 6 meses da oclusão coronariana

| Variáveis | OR | IC 95% | Valor de p |
|-------------|-------|-------------|------------|
| E/A | 1,529 | 1,183-1,976 | 0,001 |
| TRIV/RR | 0,949 | 0,911-0,989 | 0,013 |
| TDE (ms) | 0,951 | 0,906-0,998 | 0,040 |
| FAV (%) | 0,944 | 0,892-0,999 | 0,045 |
| VEPP (mm/s) | 0,077 | 0,905-1,055 | 0,554 |

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; E/A: relação entre as ondas E e A; TRIV/RR: tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca; TDE: tempo de desaceleração da onda E; FAV: fração de variação de área; VEPP: velocidade de encurtamento da parede posterior.

FAV, mas não a VEPP, foi preditora do aparecimento de insuficiência cardíaca. Acredita-se que, em modelos de acinesia regional do VE, métodos ecocardiográficos de avaliação funcional monodimensionais podem ser falhos. Nessa situação, recomenda-se o uso, por exemplo, do método de Simpson, em humanos. A FAV é obtida pela análise das AS e AD, utilizando técnica bidimensional. No entanto, a VEPP é obtida no modo monodimensional. Portanto, nossos resultados enfatizam que, nesse modelo, a exemplo do que ocorre em humanos, é preferível o uso de análise funcional sistólica com técnica bidimensional como, por exemplo, a FAV.

Outro aspecto proeminente está relacionado com a função diastólica. Diferentemente da função sistólica, o estudo da função diastólica no modelo do rato com o ecocardiograma não está tão bem padronizado. Algumas das principais dificuldades técnicas são o tamanho pequeno do animal, com suas implicações no transdutor e a frequência cardíaca ao redor de 300 batimentos por minuto. Em nosso estudo, no entanto, todas as variáveis analisadas de função diastólica foram associadas com o aparecimento de insuficiência cardíaca. Assim, nesse modelo, a função diastólica, avaliada pela relação E/A, o TDE e o TRIV/RR foram preditores de insuficiência cardíaca 6 meses após a oclusão coronariana.

O aspecto mais relevante do nosso estudo é que a predição de insuficiência cardíaca no modelo de ratos com IM tem importantes implicações. Apesar de não haver consenso sobre a definição de disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca, usualmente elas são diagnosticadas por elevação da pressão diastólica final (PD₂) do VE (método hemodinâmico invasivo) e presença de sinais clínicos em avaliação após a morte (hipertrofia do VD, ascite, derrame pleural e trombo no átrio esquerdo), respectivamente. Portanto, nosso estudo sugere que o ecocardiograma é ferramenta não invasiva útil para a predição dessa síndrome, pois tanto variáveis de função sistólica, como parâmetros de função diastólica, pouco estudadas nesse modelo, foram associadas com a insuficiência cardíaca.

Estudos prévios avaliaram a relação entre os parâmetros ecocardiográficos e a insuficiência cardíaca. No entanto, a maioria dos estudos analisou a relação entre o ecocardiograma com a PD₂ e não com variáveis clínicas de insuficiência cardíaca.⁶⁻¹⁰ Martinez et al.⁵ avaliaram a relação entre variáveis morfológicas e funcionais cardíacas com as manifestações clínicas de insuficiência cardíaca. No entanto, as variáveis ecocardiográficas foram estudadas por agrupamento (*cluster analysis*).⁵ Portanto, acreditamos que nosso estudo acrescenta importantes informações sobre o papel do ecocardiograma como preditor em longo prazo de insuficiência cardíaca, nesse modelo.

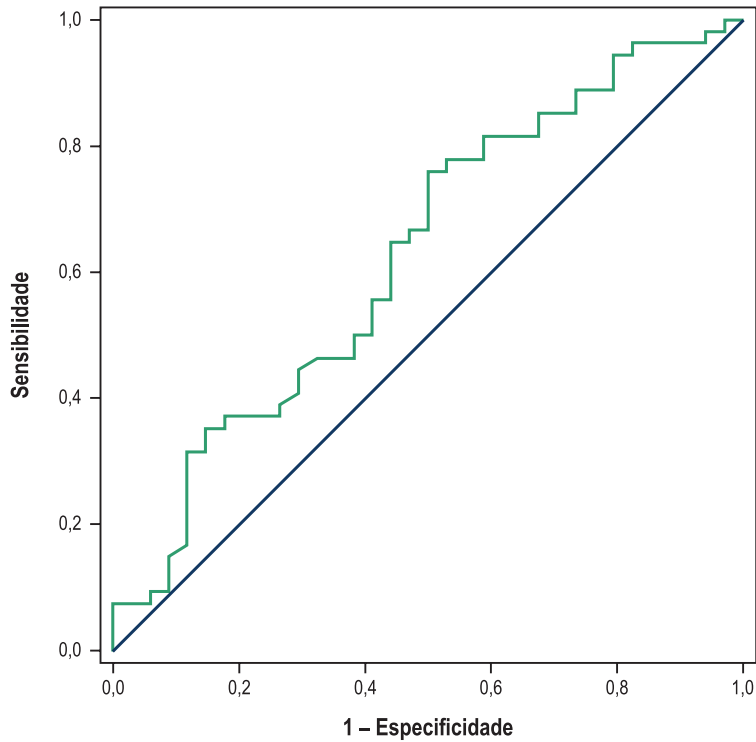


Figura 1 – Valor de corte para a fração de variação de área, como preditora de insuficiência cardíaca, 6 meses após o infarto. Área sob a curva: 0,6277; intervalo de confiança de 95%: 0,5066-0,7489; valor de p : 0,044; cutoff < 31,18; sensibilidade: 55,60%; especificidade: 57,34%.

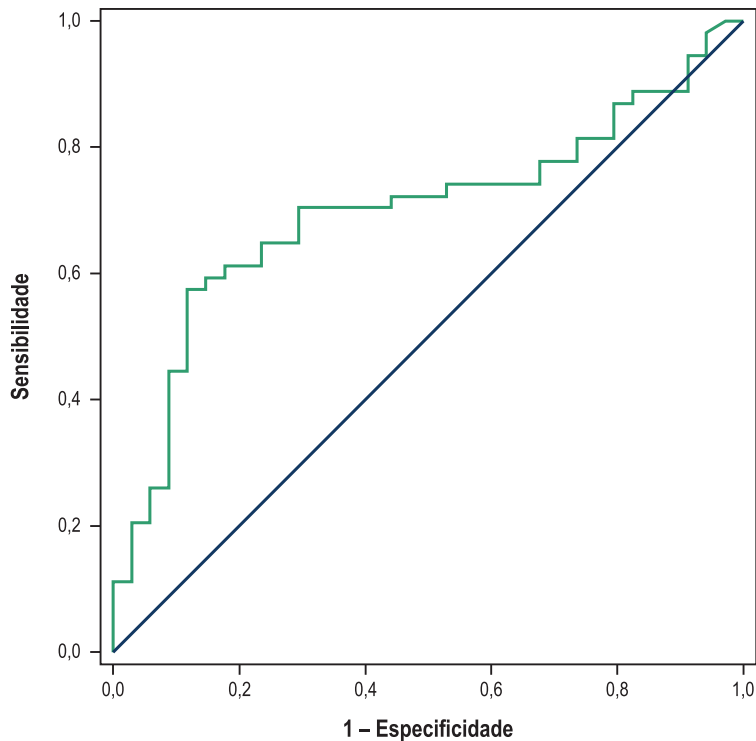


Figura 2 – Valor de corte para a relação E/A, como preditora de insuficiência cardíaca, 6 meses após o infarto. Área sob a curva: 0,6985; intervalo de confiança de 95%: 0,5875-0,8095; valor de p : 0,0017; cutoff > 3,077; sensibilidade: 57,93%; especificidade: 62,56%.

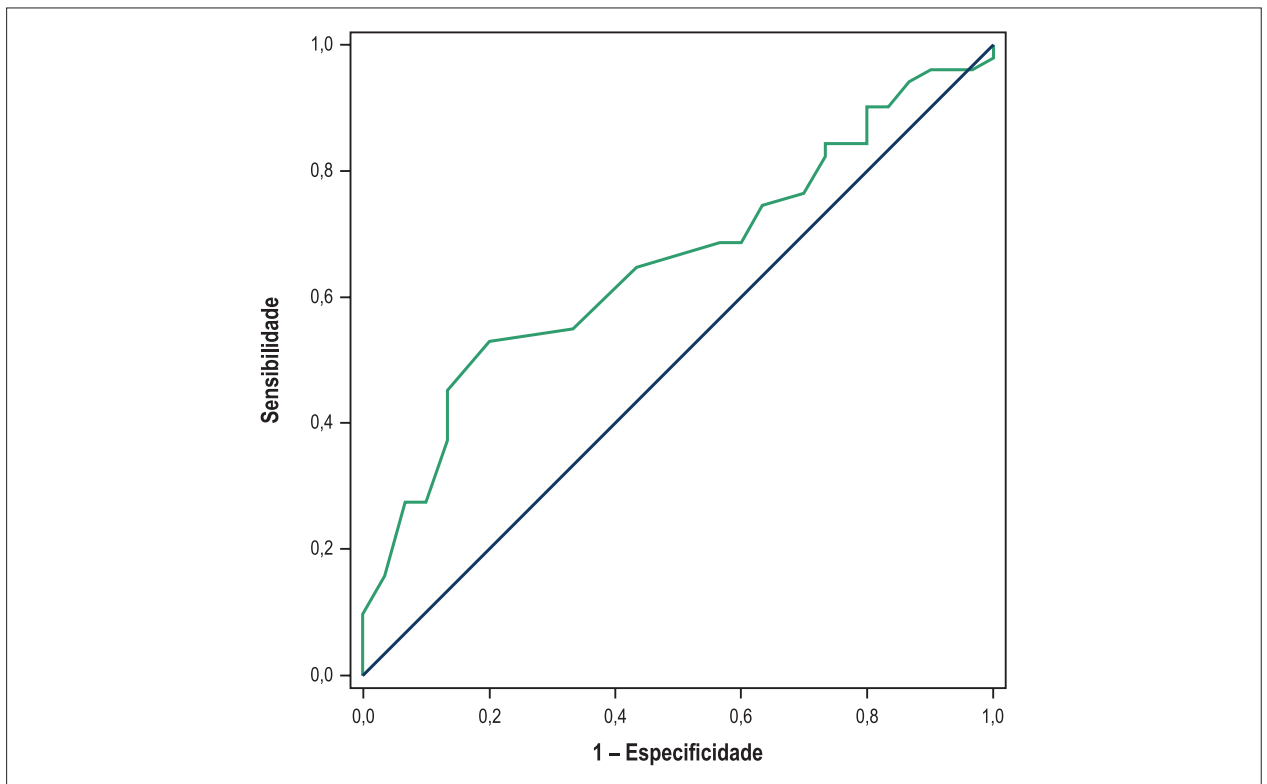


Figura 3 – Valor de corte para o tempo de desaceleração da onda E, como preditora de insuficiência cardíaca, 6 meses após o infarto. Área sob a curva: 0,6533; intervalo de confiança de 95%: 0,5341-0,7724; valor de p: 0,0218; cutoff < 42,11; sensibilidade: 59,77%; especificidade: 51,85%.

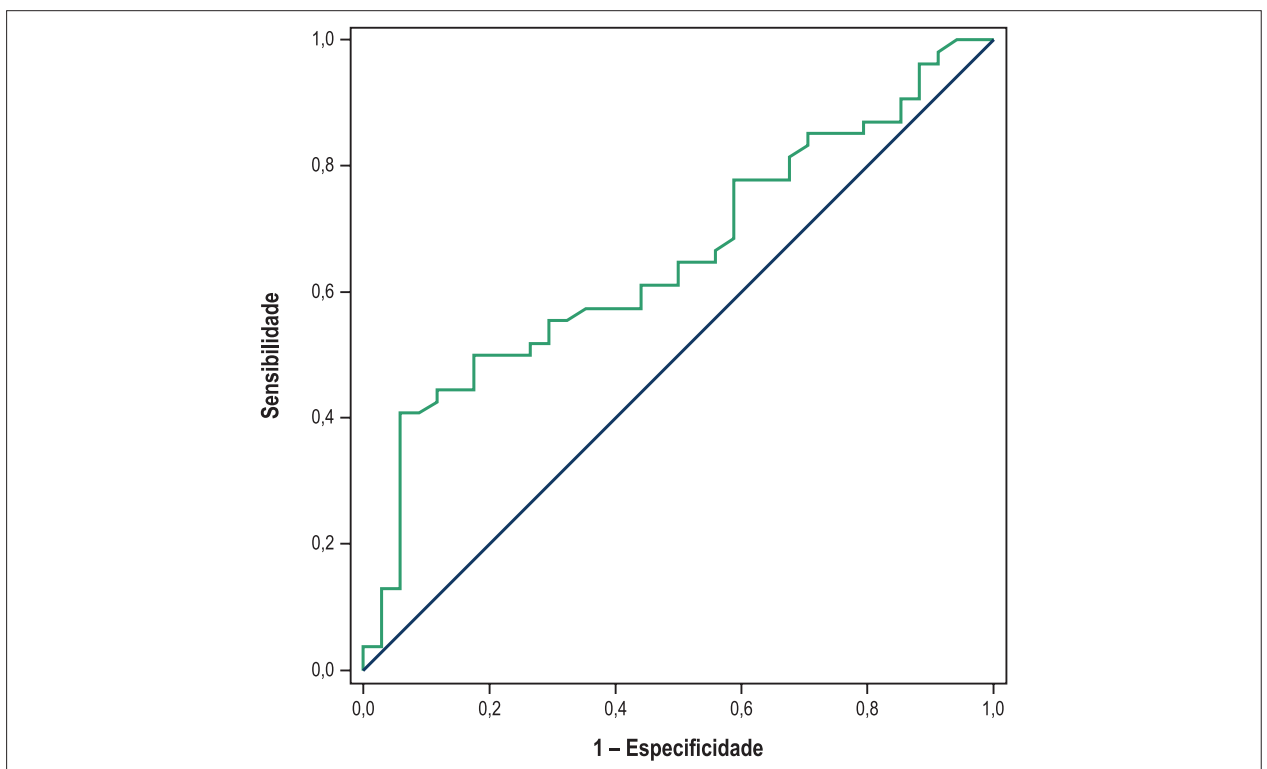


Figura 4 – Valor de corte para o tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca, como preditora de insuficiência cardíaca, 6 meses após o infarto. Área sob a curva: 0,6544; intervalo de confiança de 95%: 0,5398-0,7691; valor de p: 0,01512; cutoff < 69,08; sensibilidade: 55,10%; especificidade: 60,49%.

Finalmente, já está bem estabelecido que o principal determinante da função ventricular, do processo de remodelação e, conseqüentemente, do aparecimento de insuficiência cardíaca, nesse modelo, é o tamanho do infarto.^{4,26,28,29} Em nosso estudo, no entanto, a diferença nos tamanhos de infarto entre os animais com e sem insuficiência cardíaca, apesar de significativa, foi pequena ($43 \pm 7\%$ vs. $40 \pm 8\%$, respectivamente). Portanto, podemos concluir que outros fatores, que não o tamanho do infarto, são importantes determinantes do aparecimento de insuficiência cardíaca, nesse modelo. Entre os possíveis candidatos, podemos incluir mudanças no diâmetro da cavidade ventricular, alterações na espessura da parede, mudança de configuração normal do VE de elíptica para forma mais arredondada, entre outros. Desse modo, em algumas situações, as alterações na geometria, por si, poderiam ser responsáveis pelo comprometimento da função global do ventrículo, por alterar as condições de carga a que o coração é submetido.

Conclusão

Em ratos acompanhados por 6 meses após o infarto, a fração de variação de área, a relação E/A, o tempo de desaceleração da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado

pela frequência cardíaca foram preditores do aparecimento de insuficiência cardíaca.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Polegato BF, Zornoff LAM; Obtenção de dados: Polegato BF, Minicucci MF, Azevedo PS, Gonçalves AF, Lima AF, Martinez PF, Okoshi K; Análise e interpretação dos dados: Polegato BF, Minicucci MF, Azevedo PS, Gonçalves AF, Lima AF, Martinez PF, Okoshi MP, Okoshi K, Zornoff LAM; Análise estatística: Minicucci MF, Paiva SAR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Minicucci MF, Azevedo PS, Martinez PF, Okoshi MP, Okoshi K, Paiva SAR.

Potencial conflito de interesse

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.

Referências

1. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):1-8.
2. Pimentel M, Zimerman LI, Rohde LE. Stratification of the risk of sudden death in nonischemic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):348-57.
3. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment. *Clin Cardiol* 2011;34(7):410-4.
4. Zornoff LA, Paiva SA, Minicucci MF, Spadaro J. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):434-40, 426-32.
5. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Oliveira SA Jr, Campos DH, Lima AR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(2):543-51.
6. 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.
7. Jegger D, Jeanrenaud X, Nasratullah M, Chassot PG, Mallik A, Tevaearai H, et al. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index in rats with myocardial infarction: validation and correlation by conductance catheter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(4):H1540-8.
8. Morgan EE, Faulx MD, McElfresh TA, Kung TA, Zawaneh MS, Stanley WC, et al. Validation of echocardiographic methods for assessing left ventricular dysfunction in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(5):H2049-53.
9. Prunier F, Gaertner R, Louedec L, Michel JB, Mercadier JJ, Escoubet B. Doppler echocardiographic estimation of left ventricular end-diastolic pressure after MI in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(1):H346-52.
10. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Pio SM, Silva IA, Santos PP, et al. Early echocardiographic predictors of increased left ventricular end-diastolic pressure three months after myocardial infarction in rats. *Med Sci Monit*. 2012;18(7):BR253-8.
11. Minicucci MF, Azevedo PS, Santos DF, Polegato BF, Santos PP, Okoshi K, et al. Echocardiographic predictors of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):502-6.
12. Kolseth SM, Rolim NP, Salvesen Ø, Nordhaug DO, Wahba A, Høydal MA. Levosimendan improves contractility in vivo and in vitro in a rodent model of post-myocardial infarction heart failure. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210(4):865-74.
13. Vietta GG, Andrades ME, Dall'alba R, Schneider SI, Frick LM, Matte U, et al. Early use of cardiac troponin-I and echocardiography imaging for prediction of myocardial infarction size in Wistar rats. *Life Sci*. 2013;93(4):139-44.
14. Babick A, Chapman D, Zieroth S, Elimban V, Dhalla NS. Reversal of subcellular remodelling by losartan in heart failure due to myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2012;16(12):2958-67.
15. Grans CF, Feriani DJ, Abssamra ME, Rocha LY, Carrozzi NM, Mostarda C, et al. Resistance training after myocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(1):60-8.
16. Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, Jannig PR, Monteiro AW, Dourado PM, et al. High-versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(8):1029-41.
17. Sofia RR, Serra AJ, Silva JA Jr, Antonio EL, Manchini MT, Oliveira FA, et al. Gender-based differences in cardiac remodeling and ILK expression after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2):124-30.

18. Litwin SE, Katz SE, Morgan JP, Douglas PS. Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation*. 1994;89(1):345-54.
19. Paiva SA, Novo R, Matsubara BB, Matsubara LS, Azevedo PS, Minicucci MF, et al. Beta-carotene attenuates the paradoxical effect of tobacco smoke on the mortality of rats after experimental myocardial infarction. *J Nutr*. 2005;135(9):2109-13.
20. Pfeffer JM, Finn PV, Zornoff LA, Pfeffer MA. Endothelin-A receptor antagonism during acute myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000;14(6):579-87.
21. Lang RM, Bierig M, Devereaux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. 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.
22. Minicucci MF, dos Santos PP, Rafacho BP, Gonçalves AF, Silva RA, Chiuso-Minicucci F, et al. Mechanisms involved in the beneficial effects of spironolactone after myocardial infarction. *PLoS One*. 2013;8(9):e76866.
23. Gonçalves AF, Santos PP, Rafacho BP, Batista DF, Azevedo PS, Minicucci MF, et al. Vitamin D supplementation intensifies cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1225-6.
24. 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.
25. Gonçalves AF, Congio LH, dos Santos PP, Rafacho BP, Pereira BL, Claro RF, et al. Pamidronate attenuates diastolic dysfunction induced by myocardial infarction associated with changes in geometric patterning. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(1):259-69.
26. Minicucci MF, Azevedo PS, Martinez PF, Lima AR, Bonomo C, Guizoni DM, et al. Critical infarct size to induce ventricular remodeling, cardiac dysfunction and heart failure in rats. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):242-3.
27. Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, Guizoni DM, Zornoff LA, Campos DH, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *Int J Exp Pathol*. 2010;91(1):54-62.
28. Zornoff LA, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SA, 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.
29. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res*. 1979;44(4):503-12.