

Avaliação Ecocardiográfica Evolutiva do Infarto do Miocárdio em Ratos Jovens e Adultos

Echocardiographic Assessment of Myocardial Infarction Evolution in Young and Adult Rats

Francisco Cesar Pabis¹, Nelson Itiro Miyague¹, Julio César Francisco¹, Vinícius Woitowicz¹, Katherine Athayde Teixeira de Carvalho¹, José Rocha Faria-Neto¹, Valdir Ambrósio Moisés², Luiz César Guarita-Souza¹

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Paraná, PR; Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP² - Brasil

Resumo

Fundamento: A regeneração dos cardiomiócitos após o infarto do miocárdio (IM) é mais evidente em animais jovens; entretanto, não se sabe se é acompanhada de melhora funcional.

Objetivo: Realizar a análise funcional pela ecocardiografia (eco) de ratos jovens e adultos submetidos a IM.

Métodos: Setenta e dois animais foram incluídos no estudo: 35 ratos jovens (grupo J) com 28 dias, e 37 ratos adultos (grupo A) com 153 dias. Os ratos foram subdivididos em dois subgrupos: infartado (JI e AI) e controle (JC e AC). Os animais foram avaliados por meio de ecocardiograma no 7º e 30º dias de pós-operatório para análise da fração de ejeção (FE) e dos volumes sistólico (VSF) e diastólico (VDF) finais do ventrículo esquerdo. Foram incluídos no grupo de estudo somente animais com FE menor que 40%.

Resultados: Na comparação dos VDF e VSF entre infartados e controles, observou-se aumento significativo nos animais adultos infartados nas duas fases analisadas. Nos animais jovens, apenas o VSF, no 7º dia, foi significativamente maior. Na evolução intragrupo, observou-se aumento do VDF e do VSF nos dois subgrupos jovens, proporcional ao crescimento, e somente aumento do VDF no grupo adulto infartado. Houve melhora da FE nos ratos jovens, enquanto nos ratos adultos a FE permaneceu diminuída em relação aos controles.

Conclusão: Os ratos jovens infartados apresentaram melhora da função sistólica e dos volumes ventriculares após 30 dias do infarto, enquanto nos ratos adultos houve aumento do VDF sem melhora da função sistólica. (Arq Bras Cardiol 2008; 91(5) : 321-326)

Palavras-chave: Ecocardiografia, infarto do miocárdio, evolução clínica, ratos.

Summary

Background: The regeneration of cardiomyocytes after a myocardial infarction (MI) is more evident in young animals; however, it is not known whether it is associated with functional improvement.

Objective: To perform the functional analysis by echocardiography (echo) of young adult rats submitted to MI.

Methods: Seventy-two animals were included in the study: 35 young rats (group Y) that were 28 days old and 37 adult rats (group A) that were 153 days old. The rats were subdivided in two subgroups: infarcted (YI and AI) and control (YC and AC). The animals were assessed by echocardiogram on the 7th and 30th postoperative days for the analysis of the ejection fraction (EF) and the final systolic (FSV) and diastolic volume (FDV) of the left ventricle. Only animals with EF < 40% were included in the study.

Results: The comparison of the FDV and FSV between infarcted and control animals showed that there was a significant increase in infarcted adult animals at the two analyzed phases. Among young animals only the FSV was significantly higher on the 7th day. The intragroup evolution analysis showed an increase in FDV and FSV in the two young subgroups, which was proportional to growth and only increase in FDV in the infarcted adult group. There was an improvement in EF in young rats, whereas EF remained decreased in adult rats when compared to controls.

Conclusion: The infarcted young rats presented improvement in the systolic function and ventricular volumes 30 days after the infarction, whereas the adult rats presented increased FDV with no improvement in systolic function. (Arq Bras Cardiol 2008; 91(5) : 295-300)

Key words: Echocardiography; myocardial infarction; clinical evolution; rats.

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

Correspondência: Francisco Cesar Pabis •

Rua Itaiópolis, 254, ap. 302, América - 89.204-100, Joinville, SC - Brasil.

E-mail: francisco09@uol.com.br

Artigo recebido em 17/06/07; revisado recebido em 03/04/08; aceito em 09/04/08.

Introdução

A evolução clínica de pacientes adultos e pediátricos com disfunção ventricular por doença isquêmica do miocárdio mostra-se distinta, assim como suas etiologias^{1,2}. Em adultos com infarto do miocárdio (IM) submetidos a reperfusão arterial coronariana, apenas uma pequena parcela dos pacientes apresenta recuperação plena da função cardíaca; no entanto, em crianças com disfunção ventricular importante secundária a doenças isquêmicas, observa-se melhor evolução¹⁻³. A proliferação de novos cardiomiócitos pode ser um dos mecanismos de compensação, que precisa ser mais bem entendida.

Na fase gestacional e por um curto tempo após o nascimento, o crescimento dos cardiomiócitos se faz por hiperplasia e, posteriormente, por hipertrofia^{4,5}, o que pode contribuir para melhor recuperação em jovens. Anversa e cols. sugerem que os cardiomiócitos são constantemente renovados, mesmo em adultos, porém isso não é suficiente para total recuperação da função⁶.

Com a hipótese de que o coração de animais jovens submetidos ao infarto do miocárdio, com disfunção importante do ventrículo esquerdo, apresenta melhor recuperação da função sistólica, este estudo ecocardiográfico foi elaborado para comparar a evolução funcional do coração de ratos jovens e adultos submetidos à ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda.

Métodos

A amostra inicial do estudo foi de 168 ratos machos da linhagem Wistar (*Rattus Novergicus Albinus Rodentia Mammalia*): 98 ratos jovens com 28 dias de vida e 70 ratos adultos com 153 dias. A amostra final foi de 72 ratos, 35 jovens e 37 adultos.

Os ratos jovens (grupo J) e adultos (grupo A) foram subdivididos em dois subgrupos: 1) infartados denominados JI e AI; e 2) controles denominados JC e AC. O grupo experimental foi submetido ao infarto do miocárdio por meio da ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda e o grupo controle, à cirurgia simulada (CS; *sham operation*).

Para realização das cirurgias e do ecocardiograma, os animais foram anestesiados com dose basal de quetamina (Ketalar®) de 50 mg/kg/peso e de xilazina (Xylazina®) de 10 mg/kg/peso por via intramuscular. Para certificação do efeito anestésico, foi observada a ausência de reflexo neuromuscular. Nos ratos jovens foi usada uma dose menor de quetamina, correspondendo, em média, à metade da dose do adulto.

Para a realização do ato cirúrgico, procedeu-se à intubação orotraqueal e à ventilação mecânica utilizando respirador a volume modelo Harvard® 683, com 68 ciclos por minuto, com oxigênio a 21%. O IM foi realizado conforme descrito por Tarnavski e cols.⁷. Para a cirurgia simulada, as mesmas etapas cirúrgicas foram realizadas, com exceção da ligadura da artéria coronária esquerda.

Os estudos ecocardiográficos foram realizados no 7º e no 30º dia de pós-operatório. Na imagem para-esternal longitudinal foi realizado a planimetria do ventrículo esquerdo (VE) pelo método de Simpson para obtenção do VDF e do VSF, e a FE foi calculada pelo *software* do aparelho⁸. O VDF foi

obtido no pico da onda R do eletrocardiograma, e o VSF, no menor diâmetro do VE, ambos auxiliados pela visualização das valvas mitral e aórtica fechadas. Os volumes foram medidos em três ciclos cardíacos consecutivos, e em seguida foi calculada a média aritmética desses valores. A comprovação do infarto do miocárdio foi obtida pelas imagens longitudinal e transversa do ventrículo esquerdo.

A disfunção ventricular esquerda foi caracterizada pela presença de fração de ejeção menor que 40% no ecocardiograma do 7º dia de pós-operatório. Portanto, ratos do grupo de infartados que apresentaram fração de ejeção maior que 40% foram excluídos da análise.

Os exames e as medidas foram realizados no aparelho de ecocardiografia Agilent (modelo Sonos 5500; Andover, MA), equipado com transdutores S12 MHz e L15 MHz, modelo 21390A, Agilent, Palo Alto, CA. O equipamento possui capacidade de 120 quadros por segundo (Hertz).

Alguns animais foram randomizados para eutanásia durante o estudo.

Os ratos receberam cuidados em concordância com os "Princípios de cuidados com animais de laboratório", respeitando-se os "Princípios éticos na experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal" (Cobea). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o programa computacional Statistica v.10. Os resultados foram expressos por médias e desvios-padrão. Para a comparação dos grupos estudo e controle foi aplicado o teste *t* de Student para amostras independentes, levando-se em consideração a homogeneidade das variâncias. Nas comparações entre os momentos de avaliação, foi usado o teste *t* de Student para amostras dependentes. A condição de normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilks e a condição de homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Lèvene. O nível de significância adotado foi de 0,05, corrigido por Bonferroni. Sendo assim, valores de $p < 0,025$ indicaram diferenças estatisticamente significativas.

Resultados

A mortalidade do estudo foi de 34,5%. Nos subgrupos infartados foram excluídos 18 (33,9%) ratos jovens e oito (17,3%) ratos adultos que apresentaram FE maior que 40% no 7º dia de pós-operatório e 12 ratos com problemas de identificação. Setenta e dois ratos compuseram a amostra final do estudo, 35 jovens e 37 adultos.

O peso médio dos animais jovens no início do estudo foi de $186,4 \pm 35,5$ g, sem diferença entre os subgrupos (JI e JC). Houve uma diferença significativa do peso no ecocardiograma de 30 dias, $p < 0,01$, com valores de $265,3 \pm 8,7$ g para JI e $312,3 \pm 17,4$ g para JC.

No grupo adulto não houve diferença nos pesos entre os subgrupos nas duas fases analisadas, assim como na comparação evolutiva dos subgrupos. O peso médio dos animais no sétimo dia foi de $343,4 \pm 24,4$ g e no trigésimo dia $364,2 \pm 22,4$ g.

Artigo Original

A frequência cardíaca (FC) dos animais jovens foi de 270 ± 66 bpm aos sete dias e 203 ± 36 bpm aos 30 dias, e no grupo adulto 204 ± 27 e 191 ± 27 bpm, aos sete e 30 dias, respectivamente. Não houve diferença estatística nas comparações entre infartados e controles do mesmo grupo nos dois períodos estudados, e nem evolutivamente nos mesmos subgrupos.

A média do VDF dos ratos jovens no subgrupo infartado foi similar ao subgrupo controle, nos dois períodos analisados. O VSF foi significativamente maior no subgrupo infartado, em comparação com o subgrupo controle com sete dias de pós-operatório ($p < 0,01$), conseqüentemente, a fração de ejeção mostrou-se significativamente diminuída nesse período (tab. 1).

Na análise evolutiva dos animais jovens, realizada com a amostra pareada, observou-se aumento significativo no VDF e no VSF entre o 7º e 30º dia de pós-operatório, relacionado com o crescimento dos animais. A fração de ejeção do subgrupo infartado aumentou significativamente ($p < 0,01$), enquanto no subgrupo controle houve diminuição significativa, $p < 0,01$ (tab. 2).

Na comparação entre os subgrupos infartado e controle nos ratos adultos, o VDF com 30 dias e o VSF com sete e 30 dias foram significativamente maiores no subgrupo infartado, $p < 0,05$, $p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente. A fração de ejeção mostrou-se significativamente diminuída nas duas fases analisadas, $p < 0,001$ e $p < 0,001$ (tab. 3).

Na análise evolutiva dos ratos adultos, apenas o VDF do subgrupo infartado aumentou significativamente ($p < 0,01$) (tab. 4).

Comparando-se os dois subgrupos infartados, o VDF aos sete dias (JI $0,371 \pm 0,179$ ml e AI $0,802 \pm 0,112$ ml) e aos 30 dias (JI $0,557 \pm 0,148$ ml e AI $0,919 \pm 0,196$ ml), foi significativamente diferente, com $p < 0,001$ nos períodos analisados. A mesma diferença estatística foi observada na comparação do VSF aos sete dias (JI $0,270 \pm 0,143$ ml e AI $0,588 \pm 0,113$ ml) e aos 30 dias (JI $0,347 \pm 0,160$ ml e AI $0,668 \pm 0,225$ ml).

Na comparação da fração de ejeção, observou-se que não houve diferença significativa entre os dois subgrupos infartados no 7º dia de pós-operatório. No 30º dia, houve uma melhora acentuada no subgrupo jovem, enquanto no adulto ela permaneceu inalterada ($p = 0,013$). O subgrupo jovem infartado alcançou o valor limite de normalidade para este estudo de fração de ejeção, com trinta dias de pós-operatório (fig. 1).

Discussão

Neste estudo, observou-se que o coração do rato jovem infartado mostrou recuperação significativa da função cardíaca sistólica quando comparado com o coração de rato adulto.

Os ratos de 28 dias de vida, considerados jovens, alcançaram no final do estudo desenvolvimento ponderal e cardíaco similar aos ratos adultos que iniciaram a pesquisa com 153 dias de vida.

Durante o estudo ecocardiográfico, a frequência cardíaca dos animais foi monitorada com traçado eletrocardiográfico. No 7º dia de pós-operatório, o número de batimentos foi significativamente maior no grupo de ratos jovens; porém,

Tabela 1 – Distribuição e comparação das variáveis ecocardiográficas no grupo de ratos jovens

		n	Infartados	n	controles	p*
VDF* (ml)	7 dias	22	$0,371 \pm 0,179$	13	$0,404 \pm 0,060$	0,441
	30 dias	14	$0,557 \pm 0,148$	9	$0,626 \pm 0,146$	0,286
VSF* (ml)	7 dias	22	$0,270 \pm 0,143$	13	$0,169 \pm 0,041$	0,004
	30 dias	14	$0,347 \pm 0,160$	9	$0,325 \pm 0,072$	0,665
FE* (%)	7 dias	22	$27,9 \pm 7,6$	13	$58,6 \pm 6,7$	$< 0,001$
	30 dias	14	$40,6 \pm 13,2$	9	$47,7 \pm 4,2$	0,079

VDF - volume diastólico final em mililitros; VSF - volume sistólico final em mililitros; FE - fração de ejeção percentual; (*) Teste t de Student para amostras independentes ($p < 0,025$, correção de Bonferroni)

Tabela 2 – Comparação dos valores ecocardiográficos evolutivos com amostras pareadas, de sete e de 30 dias, no grupo de ratos jovens

		n	7	30	p*
VDF (ml)	infartados	14	$0,290 \pm 0,152$	$0,557 \pm 0,148$	$< 0,001$
	controles	9	$0,418 \pm 0,059$	$0,626 \pm 0,146$	0,006
VSF (ml)	infartados	14	$0,210 \pm 0,122$	$0,347 \pm 0,160$	$< 0,001$
	controles	9	$0,169 \pm 0,048$	$0,325 \pm 0,071$	0,001
FE (%)	infartados	14	$28,1 \pm 8,8$	$40,6 \pm 13,2$	0,001
	controles	9	$60,3 \pm 6,7$	$47,7 \pm 4,2$	0,001

DF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; FE - fração de ejeção; (*) Teste t de Student para amostras dependentes ($p < 0,025$, correção de Bonferroni).

Tabela 3 – Distribuição e comparação das variáveis ecocardiográficas no grupo de ratos adultos

		n	Infartados	n	Controles	P
VDF* (ml)	7 dias	24	0,802 ± 0,112	13	0,724 ± 0,169	0,103
	30 dias	15	0,919 ± 0,196	10	0,712 ± 0,173	0,013
VSF* (ml)	7 dias	24	0,588 ± 0,113	13	0,407 ± 0,131	< 0,001
	30 dias	15	0,668 ± 0,225	10	0,401 ± 0,111	0,001
FE* (%)	7 dias	24	26,9 ± 6,6	13	44,6 ± 7,4	< 0,001
	30 dias	15	29,0 ± 10,4	10	45,8 ± 4,1	< 0,001

VDF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; FE - fração de ejeção.; (*) Teste t de Student para amostras independentes ($p < 0,025$, correção de Bonferroni)

Tabela 4 – Comparação dos valores ecocardiográficos evolutivos com amostras pareadas, de sete e de 30 dias, no grupo de ratos adultos

		n	7	30	p
VDF	infartados	15	0,796 ± 0,107	0,919 ± 0,196	0,009
	controles	10	0,667 ± 0,133	0,695 ± 0,168	0,410
VSF	infartados	15	0,587 ± 0,117	0,668 ± 0,225	0,114
	controles	10	0,367 ± 0,110	0,389 ± 0,106	0,305
FE	infartados	15	26,5 ± 7,5	28,9 ± 10,3	0,369
	controles	10	45,7 ± 7,9	46,1 ± 3,7	0,826

VDF - volume diastólico final em mililitros; VSF - volume sistólico final em mililitros; FE - fração de ejeção percentual; (*) Teste t de Student para amostras dependentes ($p < 0,025$, correção de Bonferroni)

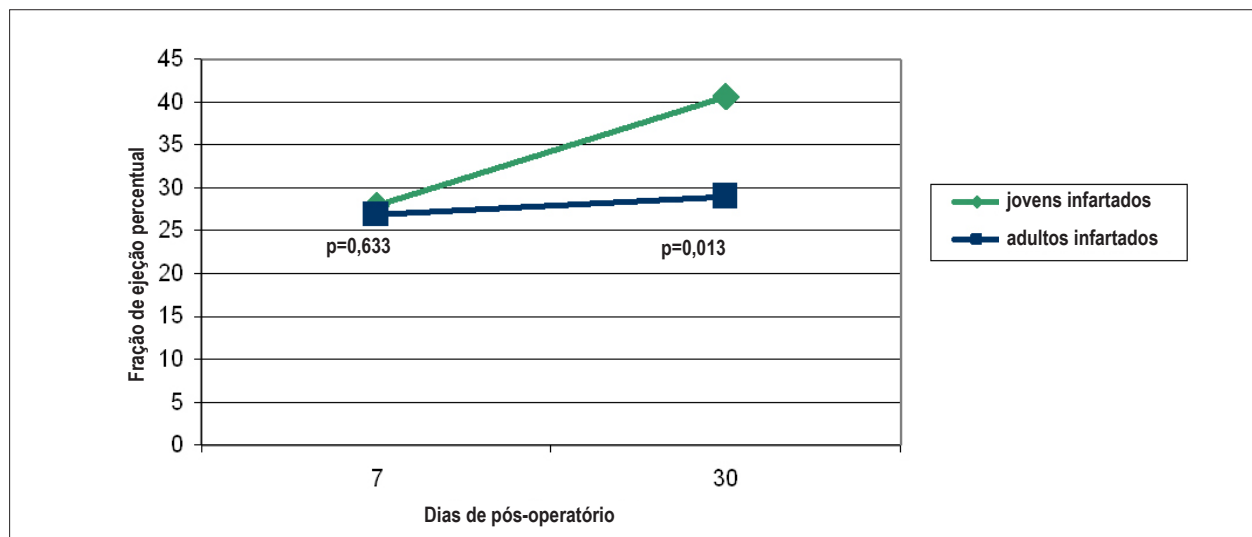


Fig. 1 - Evolução da fração de ejeção durante o estudo nos dois subgrupos infartados.

no 30º dia, os números foram semelhantes.

Como os animais foram anestesiados, a frequência cardíaca não era a real, visto que a associação de xilazina e quetamina produz bradicardia^{9,10}. Entretanto, os valores médios obtidos nos ratos adultos foram semelhantes aos de outros estudos que utilizaram os mesmos anestésicos⁹. A dose menor aplicada nos ratos jovens pode ser a causa da maior frequência nesses animais com sete dias de pós-operatório;

porém, esse procedimento foi fundamental para a realização do estudo, visto que muitos dos ratos jovens morreram no início do experimento, quando se tentou a utilização da dose total sugerida.

A mortalidade geral do estudo assemelha-se à de outros autores. No entanto, a mortalidade do grupo jovem isoladamente foi mais alta (49,3%)¹¹. Além disso, a indução de infarto significativo foi mais difícil nos ratos jovens, por isso

Artigo Original

a exclusão do estudo por fração de ejeção superior a 40% foi maior nesse grupo.

Como a extensão do infarto não pode ser controlada, o método para análise ecocardiográfica da fração de ejeção neste estudo foi o de Simpson, porque permite que a área deformada do ventrículo esquerdo seja incluída no cálculo dos volumes sistólico e diastólico^{8,12,13}.

O volume diastólico final do ventrículo esquerdo do rato adulto mostrou-se aumentado quando comparado com os seus pares não-infartados. Essa alteração ocorre em consequência da perda de elementos contráteis e da arquitetura normal da parede ventricular, com diminuição da capacidade contrátil da região afetada e consequentemente, prejuízo da função sistólica^{13,14}.

A dilatação ventricular é um dos mecanismos de compensação para a manutenção do débito cardíaco, e está relacionada ao remodelamento ventricular^{14,15}. O aumento do diâmetro ventricular produz maior estresse da parede ventricular e desencadeia mecanismos de compensação como hipertrofia e hiperplasia^{14,16,17}.

Nos ratos jovens, o VDF foi semelhante entre infartados e controles. Essa evolução difere do grupo de ratos adultos em que os valores dos infartados foram significativamente superiores aos controles com trinta dias de evolução. Esse fato provavelmente se deve aos mecanismos de compensação como hiperplasia e hipertrofia e à menor expansão do infarto, que são mais evidentes nos animais jovens e que podem ter interferido na menor dilatação da cavidade ventricular^{13,18,19}.

A não-dilatação da cavidade ventricular no 7º dia pode ser em decorrência da hipertrofia e do aumento da capacidade de contração das áreas não infartadas. No estudo de Litwin e cols.¹³, foi observado que dois ratos infartados apresentaram volumes menores que seus controles entre 11 observados, porém sem relato da causa desse achado. Esse mesmo fato sucedeu entre os ratos jovens, mas sem diferença estatística.

O volume sistólico final no grupo jovem infartado foi significativamente maior que o do grupo controle no 7º dia de pós-operatório e não apresentou diferença estatística no 30º dia. O bloqueio da dilatação sistólica também pode ser devido aos mecanismos de hiperplasia, hipertrofia e menor expansão do infarto nesta faixa etária²⁰.

Os valores da fração de ejeção estabelecidos para este estudo são menores do que os utilizados por outros autores^{19,21}, pois o objetivo era que os animais não tivessem apenas o infarto do miocárdio, mas também uma disfunção ventricular. O valor de 40% como ponto de corte para a FE mostrou-se adequado, pois os ratos com FE menor que 40% aos sete dias de pós-operatório apresentavam infarto importante. Por sua vez, nenhum rato controle apresentou FE menor que 40%.

A fração de ejeção dos ratos adultos infartados apresentou-se significativamente mais baixa nos dois períodos analisados. No grupo jovem, no entanto, houve aumento na evolução, aproximando-se dos valores dos controles jovens. A capacidade diferenciada de proliferação e de hipertrofia celular em corações de ratos jovens pode ser um dos mecanismos de recuperação da contratilidade desses animais²².

A regeneração do músculo cardíaco continua controversa,

mesmo com evidências da formação de novos cardiomiócitos no coração adulto. Assim, a persistência da fração de ejeção baixa nos ratos adultos infartados, provavelmente ocorreu pela inadequada hipertrofia compensatória das áreas não-infartadas e pela menor reposição de cardiomiócitos^{16,22}.

A piora da função cardíaca também pode ser decorrente da depressão da contratilidade miocárdica em regiões distantes do infarto^{13,23,24}. Sugere-se que nos ratos adultos com hipertrofia miocárdica ocorra uma desproporção entre o desenvolvimento de novos capilares e a hipertrofia miocárdica. Essa alteração anatômica pode estar relacionada à depressão da função contrátil dos cardiomiócitos pela maior distância para a difusão do oxigênio²⁵.

Na anatomia patológica em modelo experimental de infarto do miocárdio, foi verificado que o rato jovem apresenta maior capacidade de replicação das células cardíacas quando comparado ao rato adulto²⁶. Gould e cols.²⁷ observaram que os animais com idade de dois meses apresentaram melhor recuperação do que os animais com 10 e 12 meses.

Os cardiomiócitos são constantemente renovados para repor as perdas por morte e apoptose. Estudos têm demonstrado que o coração de adulto contém pequena população de cardiomiócitos com capacidade de proliferação, mas não suficiente para repor o número de cardiomiócitos perdidos no infarto. A menor reposição nos animais velhos poderia explicar a maior propensão à insuficiência cardíaca em situações adversas^{28,29}.

Nos ratos jovens há maior atividade de síntese de proteínas necessárias para a progressão do ciclo celular e replicação dos cardiomiócitos e o infarto do miocárdio pode ser o estímulo para o cardiomiócito re-entrar no ciclo celular^{6,22}.

Limitações do estudo

O ecocardiograma foi o método escolhido por ser um exame não-invasivo de avaliação de parâmetros cardíacos, o que permite que o coração seja analisado seriadamente. Nos ratos, no entanto, esse procedimento tem limitações, já que necessita de anestesia para sua realização, com risco para o animal. Além disso, a visualização de todos os cortes nem sempre é possível.

No grupo de ratos jovens controle observou-se diminuição da fração de ejeção na evolução. Sabe-se que a utilização da ketamina associada à xilazina, além de interferir na frequência cardíaca, diminui sensivelmente os parâmetros da contratilidade cardíaca³⁰. A utilização de uma dose menor da droga nesse grupo com sete dias de evolução pode ter ocasionado essa diferença. Entretanto, essas diferenças encontradas não modificam o resultado final do estudo, pois o subgrupo jovem infartado recebeu o mesmo tratamento durante os procedimentos, e com trinta dias todos foram anestesiados como os ratos adultos.

Em conclusão, os processos adaptativos do infarto do miocárdio ainda precisam ser mais bem compreendidos. Este estudo mostra que o infarto do miocárdio no rato jovem apresenta uma melhor recuperação da função cardíaca do que no rato adulto. Novos estudos, no entanto, precisam ser realizados, com o intuito de verificar se a melhora funcional dos ratos jovens é acompanhada de recuperação celular.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento

externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Francisco Cesar Pabis, pela Pontífica Universidade Católica do Paraná.

Referências

1. Saker DM, Walsh-Sukys M, Spector M, Zahka KG. Cardiac recovery and survival after neonatal myocardial infarction. *Pediatr Cardiol.* 1997; 18 (2): 139-42.
2. Birk E, Stamler A, Katz J, Berant M, Dagan O, Matitau A, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: diagnosis and postoperative follow up. *Isr Med Assoc J.* 2000; 2 (2): 111-4.
3. Zornoff LA, Spadaro J. Ventricular remodeling after acute myocardial infarction: concepts, pathophysiology and therapeutic approach. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 68 (6): 453-60.
4. Anversa P, Olivetti G, Loud AV. Morphometric study of early postnatal development in the left and right ventricular myocardium of the rat. I. Hypertrophy, hyperplasia, and binucleation of myocytes. *Circ Res.* 1980; 46 (4): 495-502.
5. Souza LGS, Carvalho RG, Pouzet B, Vilquin JT, Garcin I, Menasché P, et al. The transplant of cardiac cells and myoblast skeletal cells in myocardium infarction. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2002; 312-22.
6. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res.* 1998; 83 (1): 1-14.
7. Tarnavski O, McMullen JR, Schinke M, Nie Q, Kong S, Izumo S. Mouse cardiac surgery: comprehensive techniques for the generation of mouse models of human diseases and their application for genomic studies. *Physiol Genomics.* 2004; 16 (3): 349-60.
8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2 (5): 358-67.
9. Kawahara Y, Tanonaka K, Daicho T, Nawa M, Oikawa R, Nasa Y, et al. Preferable anesthetic conditions for echocardiographic determination of murine cardiac function. *J Pharmacol Sci.* 2005; 99 (1): 95-104.
10. Hart CY, Burnett JC Jr, Redfield MM. Effects of avertin versus xylazine-ketamine anesthesia on cardiac function in normal mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281 (5): H1938-45.
11. Nozawa E, Kanashiro RM, Murad N, Carvalho AC, Cravo SL, Campos O, et al. Performance of two-dimensional Doppler echocardiography for the assessment of infarct size and left ventricular function in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39 (5): 687-95.
12. 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.
13. 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.
14. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000; 27: 2981-8.
15. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation.* 1988; 78 (1): 186-201.
16. Anversa P, Capasso JM, Puntillo E, Sonnenblick EH, Olivetti G. Morphometric analysis of the infarcted heart. *Pathol Res Pract.* 1989; 185 (5): 544-50.
17. Rubin SA, Fishbein MC, Swan HJ. Compensatory hypertrophy in the heart after myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 1 (6): 1435-41.
18. 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.
19. Reffelmann T, Kloner RA. Transthoracic echocardiography in rats: evaluation of commonly used indices of left ventricular dimensions, contractile performance, and hypertrophy in a genetic model of hypertrophic heart failure (SHHF-Mcc-facp-Rats) in comparison with Wistar rats during aging. *Basic Res Cardiol.* 2003; 98 (5): 275-84.
20. Bishop SP. The myocardial cell: normal growth, cardiac hypertrophy and response to injury. *Toxicol Pathol.* 1990; 18 (4 Pt 1): 438-53.
21. Schwarz ER, Pollick C, Meehan WP, Kloner RA. Evaluation of cardiac structures and function in small experimental animals: transthoracic, transesophageal, and intraventricular echocardiography to assess contractile function in rat heart. *Basic Res Cardiol.* 1998; 93 (6): 477-86.
22. Marino TA, Haldar S, Williamson EC, Beaverson K, Walter RA, Marino DR, et al. Proliferating cell nuclear antigen in developing and adult rat cardiac muscle cells. *Circ Res.* 1991; 69 (5): 1353-60.
23. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res.* 2003; 7: 139-50.
24. Kajstura J, Leri A, Castaldo C, Nadal-Ginard B, Anversa P. Myocyte growth in the failing heart. *Surg Clin North Am.* 2004; 84 (1): 161-77.
25. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial infarction in rats: infarct size, myocyte hypertrophy, and capillary growth. *Circ Res.* 1986; 58 (1): 26-37.
26. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature.* 2002; 415 (6868): 240-3.
27. Gould KE, Taffet GE, Michael LH, Christie RM, Konkol DL, Pocius JS, et al. Heart failure and greater infarct expansion in middle-aged mice: a relevant model for postinfarction failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282 (2): H615-21.
28. Anversa P, Fitzpatrick D, Argani S, Capasso JM. Myocyte mitotic division in the aging mammalian rat heart. *Circ Res.* 1991; 69 (4): 1159-64.
29. von Harsdorf R, Poole-Wilson PA, Dietz R. Regenerative capacity of the myocardium: implications for treatment of heart failure. *Lancet.* 2004; 363 (9417): 1306-13.
30. Yang XP, Liu YH, Rhaleb NE, Kurihara N, Kim HE, Carretero OA. Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice. *Am J Physiol.* 1999; 277: H1967-H1974.